

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

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 ДВНЗ “Тернопільський держав-
ний медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України”
(протокол № 11 від 24.04.2012 р.)

Журнал включено до Переліку наукових
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). Перереєст-
ровано Президією ВАК України в 2010 р.

Засновник і видавець:
ДВНЗ “Тернопільський державний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

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, 2012

- .. **Огляди і власні дослідження**
- .. **Внутрішні хвороби**
- .. **Хірургія**
- .. **Педіатрія**
- .. **Експериментальні дослідження**
- .. **Повідомлення та рецензії**
- .. **Матеріали науково-практичної конференції
“Найбільш розповсюджені захворювання
в практиці сімейного лікаря: діагностика,
лікування із застосуванням сучасних методів
фізіотерапії і реабілітації хворих”
19–20 квітня 2012 року, м. Тернопіль**

2₍₆₇₎

ЗМІСТ-CONTENTS

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цимбалюк В. І., Колесник В. В., Торяник І. І. СУЧАСНІ НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНІ КОНЦЕПТИ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕтіОПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ 4

Павлишин Г. А., Ковальчук Т. А. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕтіОПАТОГЕНЕЗ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ 7

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Андрейчин С. М., Голомша Т. О. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ 13

Фафула Р. В., Личковська Н. Е., Єфремова У. П., Воробець З. Д., Калининський М. І. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ Na⁺, K⁺-АТФазної АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ 17

Кравців В. В., Шідловський О. В., Гулька Н. Я. СЕРЦЕВІ ПРОЯВИ ТОКСИЧНОГО ЗОБА В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНІ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ 22

Кіхтяк О. П., Скрипник Н. В., Пасечко Н. В. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ГІПОТИРЕОЗУ 27

Самогальська О. Є., Лазарчук Т. Б., Олійник Н. М., Мерецька І. В., Баб'як О. В. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА СУБКОМПЕНСОВАНИЙ ЦИРОЗ 29

Салтанова С. Д. ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ HELICOBACTER PYLORI ПРИ КОНТРОЛІ ЕРАДИКАЦІЇ ІНФЕКЦІЇ HELICOBACTER PYLORI У ДІТЕЙ 32

Юзвизина О. В., Іванов В. П., Головка Л. Л. ХАРАКТЕР СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ 37

Худойбердієв С. В., Юсупова М. А., Юсупов А. Ш. ПОЗАЛІКАРНЯНА ПНЕВМОНІЯ У ВАГІТНИХ 42

ХІРУРГІЯ

Заболотний Д. І., Попович В. І., Островський М. М., Фіщук Р. М. АСПІРИНОВА ТРІАДА: ГЕНОФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ 45

Солошенко В. В. ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ В ШАХТАРІВ ПРИ ВИБУХАХ МЕТАНО-ВУГІЛЬНОЇ СУМІШІ 48

Процайло М. Д. ВИПАДОК ПАТОЛОГІЧНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КІНЦЯ КІСТОК ГОМІЛКИ У ДИТИНИ 52

ПЕДІАТРІЯ

Хоперія В. Г. ІМУНОЦИТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ: ЗАСТОСУВАННЯ У ЦИТОЛОГІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ 54

Величко В. І. ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ 58

Габор Г. Г., Орел Ю. М. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ 61

Pira O. O. ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ 63

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герасимюк І. Є., Шкробот Л. В., Гойдало Т. Р. МАКРОМОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ НИЗЬКОЇ ТОНКОКИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ У ЩУРІВ 66

Гнатюк М. С., Гаргула Т. І. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ПЕРЕБІГУ ЇЇ ВИРАЗКИ В УМОВАХ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ 70

Левків М. О., Шульгай А. Г. СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА ПЕРЕБУДОВА АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ПРИВУШНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ 73

Литвинюк С. О., Волков К. С. ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ 77

Марущак М. І. ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ ... 80

Олещук О. М. ОКСИД АЗОТУ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ 85

Островська Л. О. МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПІСЛЯ УСУНЕННЯ ЕКСТЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ АОРТИ У ЩУРІВ 89

Овистун І. І. СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ 93

Стоян Н. О. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА 96

Фоміна К. О., Ющак М. В., Говда Р. В. ПОРІВНЯЛЬНА ВІКОВА ДИНАМІКА МАСИ ТА ПРИРОСТУ МАСИ ЩУРІВ ПІД ДОВГОТРИВАЛИМ ВПЛИВОМ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТУ "ТІОТРИАЗОЛІН" ТА НАСТОЙКИ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ 99

Хара М. Р., Михайлюк В. М. РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ВЕГЕТАТИВНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ 103

ПОВІДОМЛЕННЯ ТА РЕЦЕНЗІЇ

Погайдак О. Б. ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРИРОДООХОРОННОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В УМОВАХ ОБСЛУГОВУЮЧИХ ПІДПРИЄМСТВ .. 106

Маслій С. М. КЛІНІЧНИЙ "ПОРТРЕТ" ХВОРОГО З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ 110

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
"НАЙБІЛЬШ РОЗПОВСЮДЖЕНІ ЗАХВОРЮВАННЯ
В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: ДІАГНОСТИКА,
ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ
ФІЗИОТЕРАПІЇ І РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ"
19–20 квітня 2012 року
м. Тернопіль

Мисула І. Р., Бакалюк Т. Г., Вахновська Є. Є. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУЛЬФІДНОЇ БАТЬНЕОТЕРАПІЇ НА МАРКЕРИ КІСТКОВОГО ТА ХРЯЦТОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ЩІЛНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ 113

Ковальчук М. Т. БІОФІЗИЧНІ ПІДХОДИ ДО МІКРОСКОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЕМОДИКОЗУ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА 116

Пасечко Н. В., Ярема Н. І., Наумова Л. В. ДИНАМІКА ГЛІКОЛІЗОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ 119

Гощинський В. Б., Гаврилюк М. В., Гощинський П. В. СТРУКТУРА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ ВАРИКОЗНИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК 121

Панчишин Н. Я., Смірнова В. Л., Галицька-Хархаліс О. Я. РОЗВИТОК СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ НА ТЕРНОПІЛЬЩИНІ 123

Голяченко А. О. СУЧАСНА МОДЕЛЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ САНАТОРІЮ 125

Заремба Є. Х., Кашаєва Г. Х., Заремба О. В., Бучак К. Х. ІНТЕНСИВНІСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ОЗОНОТЕРАПІЇ 127

Гощинський В. Б., Назарчук С. А., Гощинський П. В. ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРОМОЖНОСТІ КИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ 130

Коцюба О. І., Гребеник М. В., Ярема Н. І. ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАЛЬСАРТАНУ І ЛІЗИНОПРИЛУ НА ВЕГЕТАТИВНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ДИСФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ 132

Іванова Л. А., Воротняк Т. М., Скращук Н. А. ПОКАЗНИКИ СПІРОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІТЕЙ ЗА РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ 135

Бабінець Л. С., Надкевич А. Л. ПАРАМЕТРИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ЯК МАРКЕР ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОПЕРЕКОВИЙ ОСТЕОХОНДРОЗ ІЗ БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ 137

Смачило І. В., Гаврилюк М. Є., Боб А. О. КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ 140

Салій З. В., Шкробот С. І. ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ 142

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 25.04.2012. Формат 60 x 84/8.
Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 130.
Видавець і виготівник
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України".
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.12-002.331:616.831

©В. І. Цимбалюк¹, В. В. Колесник¹, І. І. Торяник²ДУ “Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України”¹, м. Київ
ДУ “Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України”², м. Харків

СУЧАСНІ НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНІ КОНЦЕПТИ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕтіОПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

СУЧАСНІ НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНІ КОНЦЕПТИ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕтіОПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ – У представленому огляді літератури автори узагальнили результати досліджень останнього десятиліття, що стосуються етіопатогенезу ішемічного інсульту. Метою започаткованого дослідження було теоретично обґрунтувати застосування мезенхімальних стовбурових клітин у разі гострих порушень мозкового кровообігу. Автори проаналізували сучасні науково-теоретичні концепції “ішемічної напівтіні” та “вікна терапевтичної можливості”.

СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА – В представленном обзоре литературы авторы обобщили результаты исследования последнего десятилетия, касающиеся этиопатогенеза ишемического инсульта. Целью предпринятого исследования было теоретически обосновать применение мезенхимальных стволовых клеток при острых нарушениях мозгового кровообращения. Авторы проанализировали современные научно-теоретические концепции “ишемической полутени” и “окна терапевтической возможности”.

MODERN SCIENTIFIC AND THEORETICAL CONCEPTIONS AND METHODOLOGY OF THE ISCHEMIC STROKE ETIOPATHOGENESIS INVESTIGATION – The authors of the represented review summarize the results the last decade research concerning the ischemic stroke etyopatogenesis. The theoretically substantiation of the mesenchimal stem cells using in acute cerebral blood circulation disorders was the investigation purpose. The authors analysed the modern scientific and theoretical conceptions of the «ischemic penumbra» and «therapeutic opportunity window».

Ключові слова: науково-теоретичні концепти, методологія, ішемічний інсульт, етіологія, патогенез.

Ключевые слова: научно-теоретические концепции, методология, ишемический инсульт, этиология, патогенез.

Key words: scientific and theoretical conceptions, methodology, ischemic stroke, etyology, pathogenesis.

Протягом останніх десятиліть гострий інсульт набуває великого значення та розцінюється фахівцями як загрозлива проблема оперативної та консервативної неврології. Статистика ВООЗ вказує, що щорічно хворіє на інсульт близько 16 млн населення, із яких 5 млн помирає [1–3]. Тільки в США щорічно хворіє на інсульт 700 тис. осіб. У Росії він посідає друге місце серед причин смертності та залишається головною причиною втрати працездатності. В Україні, за даними Держкомстату, від інсульту страждає понад 110–130 тис. населення. На сьогодні дослідники ставляться до інсульту як до невідкладного стану з більш високим рівнем летальності, ніж у переважній чисельності типів раку [4–6]. Тому розумілою запорукою успіху інтервенції гострого інсульту залишаються раннє розпізнавання, діагностика та лікування, адекватне клінічному перебігу. Ланки “ланцюга спасіння”, що у

широких неврологічних колах інтерпретують як найоптимальнішу тактику, включають п’ять компонентів, у тому числі нейровізуалізацію та відповідну нанотехнологічну терапію. Однією із найефективніших технологій вважають використання клітин стромальних компонентів та рекомбінантних активаторів, що дозволяє опрацювати принципово нові підходи до лікування захворювань із невідновними пошкодженнями тканин та органів. Задля цього широкого застосування набувають ембріональні та фетальні стовбурові клітини [7]. Спроби використання перших ліній ембріональних стовбурових клітин співпадають із першими повідомленнями щодо показань на користь існування стовбурових клітин дорослого організму. Наприкінці 90-х – початку 2000-х років відкривають стовбурові клітини в тканинах, що раніш вважали не схильними до самовідновлення та репарації (серцевий м’яз, головний мозок) і визначають роль мезенхімальних клітин, джерелом яких залишається кістковий мозок. У даний час опрацьовують та опробовують методики виділення мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) із збереженими властивостями задля подальшого культивування, нарощування *in vitro* для необхідної кількості й застосування у випадках з імуносуміснопроблемними реципієнтами. Поряд із цим активно залучають до експериментальних випробувань (нейродегенеративні захворювання, травматичні пошкодження ЦНС) спроможність МСК *in vitro* диференціюватись у нейрони, астроцити, олігодендроцити. Проте найактуальнішою є проблема клітинної інтервенції гострих ішемічних інсультів, ускладнення яких пов’язані із необоротними втратами нервової тканини після першого ж епізоду хвороби [8–10]. Перший етап на шляху в розв’язанні зазначеного завдання полягає у виборі найефективніших методів дослідження етіопатогенезу ішемічного інсульту.

Протягом останніх десятиліть у науковій літературі з’явилась велика кількість робіт, присвячених з’ясуванню причин і механізмів ішемії головного мозку та, зокрема, інсульту ішемічного генезу. Доцільно зупинитися на деяких етіопатогенетичних та методологічних моментах, що, без сумніву, мають велике значення. Найбільш затребуваними із них є методи нейровізуалізації. Саме вони внесли вагомий корективи в сучасне тлумачення і розуміння поняття “ішемічний інсульт”.

Завдяки застосуванню сучасних методів нейровізуалізації (позитронно-емісійної, магнітно-резонансної, комп’ютерної томографії), досліджень судинної системи мозку, біохімічних методів, з’явилися нові дані щодо патофізіологічних аспектів гострої церебраль-

ної ішемії, які у певному сенсі суттєво змінили погляди на стратегію і тактику ведення хворих із гострим ішемічним інсультом [11–13]. Найбільший вплив справили концепції “ішемічної напівтіні” і “вікна терапевтичних можливостей”. Сутність останніх полягала у тому, що в результаті оклюзії судин або гіперперфузії тканин мозку протягом декількох хвилин відбувалася некротична смерть клітин. Однак навколо зони некрозу утворювалася ділянка “ішемічної напівтіні”, в якій нейрони залишалися функціонально стійкими на тлі значно зниженого мозкового кровообігу. Зазначена зона могла трансформуватися в інфаркт, проте лише в результаті вторинних нейрональних пошкоджень. За даними фахівців, формування інфаркту мозку відбувалося протягом перших 3–6 год, завдяки чому згаданий проміжок часу отримав назву “терапевтичного вікна”. Наведена концепція змінила ставлення до інсульту з визнанням його невідкладним станом, який вимагав екстреної медичної допомоги в перші хвилини, години з моменту його розвитку [14, 15, 17].

У разі гострої оклюзії церебральної артерії в її дистальній частині зменшувався артеріальний тиск, швидкість кровообігу, останній спричиняв вогнищеву церебральну ішемію та визначав формування повноцінних вогнищ інфаркту. Результати вогнищцевої церебральної ішемії залежали від цілої низки чинників, до яких долучали наслідки тромбозу (утворення нейротоксичних ейкозаноїдів, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра з проникненням у мозок біологічно активних речовин та клітин), розлади мікроциркуляції, зміни ступеня гіперперфузії, тривалості ішемії, рівень колатерального кровообігу [16].

Вогнищева церебральна ішемія не завжди сприяла терміновому припиненню доставки кисню та глюкози до відповідної ділянки мозку. Зазначені факти пов'язували перш за все з невеликим залишковим кровообігом в артерії, з іншого, мережею колатеральних судин, які забезпечували певний рівень кровопостачання. Саме неповна ішемія зумовлювала складну еволюцію інфаркту мозку в часі та просторі [18]. Зменшений мозковий кровообіг, нижчий за нормальний рівень (≥ 50 мл/100 г/хв), спочатку компенсувався за рахунок локального розширення судин (явище ауторегуляції), у подальшому (45 мл/100 г/хв) позначався пригніченням синтезу білків та анаеробним гліколізом (рівень близько 35 мл/100 г/хв). Наступне зниження кровообігу підвищувало екстракцію кисню та глюкози з крові (стан “збіднілої перфузії”) та задля збереження АТФ та іонного гомеостазу призводило до припинення біоелектричної активності нейронів (поріг пригнічення електричної активності з рівнем кровообігу до 40–50 % від нормального (≤ 20 –25 мл/100 г/хв)). Згадане супроводжувалось порушенням нормальних функцій клітин мозку та появою вогнищевих неврологічних симптомів. На знижений кровообіг (рівень менший ніж 15 мл/100 г/хв) певним чином відгукувались показники електроенцефалограми: викликані потенціали зникали, лінія ставала спочатку плоскою, а потім ізоелектричною (аноксична деполаризація). Коли кровообіг становив близько 10 мл/100 г/хв чи менше, порушувався електролітний гомеостаз і клітини мозку зазнавали необоротних пошкоджень [19–22].

Відкриття двох основних ішемічних порогів (пригнічення біоелектричної активності та втрати іонного гомеостазу) призвело до появи концепції ішемічної напівтіні (пенумбри) [19–21]. Ішемічна напівтінь зазнавала необоротних пошкоджень та приєднувалась до інфаркту задля відновлення нормальної життєдіяльності. Спочатку пенумбра схематично зображувалася як ділянка навколо ішемічного ядра (зона мозку з необоротними змінами). Однак у подальших дослідженнях з використанням позитронноемісійної томографії з'ясували, що у дійсності ділянка внутрішньої церебральної ішемії неоднорідна, а ділянки напівтіні розташовані навколо різних за розміром острівців із низьким рівнем перфузії – ішемічних ядер.

Після ішемічного інсульту в пошкодженій ділянці мозку відбувалася масивна реорганізація тканини, яку потребувало власне відмежування пошкодженої ділянки від інтактних зон та відновлення нормальної архітектури мозку. Важливою умовою такої перебудови залишалась зміна взаємодії клітин з позаклітинним матриксом. У згаданому процесі велику роль відігравали молекулярні механізми. Вважають, що молекули, які брали участь у розбудові позаклітинного матриксу, відносять до трьох груп: протеази матриксу, молекули самого матриксу та інтегрини. Ці три категорії молекул давали клітинам можливість запустити класичний каскад репарації пошкодженої тканини та утворити рубець після утилізації клітинного детриту.

В головному мозку, на відміну від інших органів, у реорганізації пошкодженої тканини та утворенні рубця брали участь гліальні клітини (астроцити та мікроглія). Задля конформацій, ефективної проліферації та наступної міграції, взаємозв'язок останніх з позаклітинним матриксом постійно змінювався із опосередкованою участю певного складу інтегринів на поверхні клітин, синтезом молекул позаклітинного матриксу та секрецією протеаз останнього. Ферментні системи протеаз активно залучались організмом до процесів перебудови існуючих та формування нових зв'язків у позаклітинному матриксі. Головною діючою структурою, що забезпечувала зв'язок між елементами цитоскелета клітини і позаклітинним матриксом, залишались рецептори інтегринів. Попередні дослідники вказували, що останні слугували виключно за для комплементу клітин та матриксу. Однак на сьогодні доведено роль специфічних рецепторів нервових клітин у передачі сигналів, як із-зовні, так і у внутрішнє середовище біологічних структур [5].

У центральній нервовій системі практично відсутні молекули позаклітинного матриксу, що не можна сказати відносно периферичних тканин. Однак навколо кровоносних судин та у поверхні м'якої мозкової оболонки виявлено базальну пластинку, що долучає власне весь спектр класичних молекул вищезазначених структур: колаген, тромбоспондин, фібронектин, ламінін та вітронектин. Згадані компоненти матриксу, гіалуринозв'язуючі білки, глікопротеїни відіграють доволі важливу роль у процесах проліферації клітин та їх міграції у разі імунної відповіді організму на дію тих чи інших чинників. Відомо, що завдяки саме молекулам позаклітинного матриксу можливі також репаративні явища. Цікавим фактом є те, що сам по собі позаклітинний матрикс структур головного мозку до-

рослої людини не дає можливості клітинам проліферувати і мігрувати. Щоб ці надто важливі процеси відновлення могли відбутися, позаклітинний матрикс повинен бути змінений шляхом синтезу de novo протеаз матриксу, рецепторів інтегринів, які дають змогу мікроглії, астроцитам та лейкоцитам дістатися пошкодженої ділянки [5, 7].

Довгий час вважали, що мозок не здатний до регенерації, а нервові клітини не здатні ділитися. Однак за останні роки отримано численні переконливі дані на користь наявності в ЦНС дорослих ссавців нейрональних стовбурових клітин. Популяції цих клітин зосереджені у субгранулярному шарі гіпокампа, в субвентрикулярних ділянках головного мозку та вирізняються здатністю до самопідтримки популяції і диференціювання у нейрони, олігодендроцити, астроцити. Саме цим клітинам належить функціональне навантаження, яке пов'язує у нормі із оновленням нервових клітин у певних ділянках головного мозку, зокрема гіпокампа та нюховій цибуліні [1, 5, 25, 26].

Таким чином, за останні роки досягнуто суттєвих успіхів у розумінні клітинних та молекулярних механізмів ішемічного ураження мозку, що стало запорукою адекватного лікування та зменшення летальності у гострому періоді ішемічного інсульту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- American Heart Association [American Heart Association / Heart Disease and Stroke Statistics.] [Електронний ресурс]. – Update, Dallas TX, 2007. – P. 36–41. Режим доступу: <http://www.americanheart.org/statistics>.
- Стволовые клетки в современной медицине: настоящее и будущее / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, В. Н. Смирнов, Ю. А. Романов // Молекулярная медицина. – 2006. – № 2. – С. 5–9.
- Цымбалюк В. Стволовые клетки нервной ткани – надежда современной неврологии и нейрохирургии / В. Цымбалюк, В. Медведев // Doctor. – 2004. – № 4. – С. 9–13.
- Acute neurological stroke care in Europe. Results of the European Stroke Care Inventory / M. Brainin, N. Bornstein, G. Boysen, V. Demarin // Eur J. Neurol. – 2000. – Vol. 7. – P. 5–10.
- Bang O. Y. An apology: inadvertent error in our article published in June 2005 issue of the Ann Neurol / O.Y. Bang // Ann Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 659.
- Яворська В. О. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція / В. О. Яворська, Ю. В. Фломін // Міжнародний неврологічний журнал. – 2010. – № 6. – С. 147–159.
- Трансплантация нейрональных стволовых клеток человека при ишемическом инсульте в остром и раннем восстановительном периодах / Н. В. Миронов, Д. В. Гольдштейн, И. Н. Сабурин и др. // Биотехнология: состояние и перспективы развития : материалы II Московского международного конгресса. – Москва, 2003. – М., 2003. – С. 125.
- Вермель А. Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2004. – № 1. – С. 5–11.
- Волошин П. В. История, современный уровень и будущее тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте / П. В. Волошин // Український медичний часопис. – 2007. – № 5. – С. 9–23.
- Застосування стовбурових клітин у лікуванні запально-дегенеративних уражень ЦНС / В. І. Цымбалюк, М. І. Лисячий, О. В. Маркова, Л. Д. Пічкур // Трансплантологія. – 2005. – № 2. – С. 73–79.
- Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials / K. Vahedi, J. Hofmeijer, E. Juettler et al. // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 215–222.
- Стволовые клетки и их использование в клинической практике : обзор литературы / Д. А. Охоботов, Г. В. Павлова, Е. И. Зарайский, А. А. Камалов // Медицинские науки. – 2007. – № 6. – С. 24–41.
- Волошин П. В. Профилактика мозгового инсульта / П. В. Волошин, Т. С. Мищенко // Здоров'я України. – 2002. – № 5. – С. 14.
- Гладкий А. Последние достижения в консервативном лечении ишемического инсульта / А. Гладкий // Здоров'я України XXI сторіччя : медична газета. – 2008. – № 12. – С. 28.
- Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain / V. G. Kukekov, E. D. Laywell, O. Suslov [et al.] // Exp. Neurol. – 1999. – Vol. 156. – P. 333–344.
- Распределение мезенхимных стволовых клеток в головном мозгу крысы при их внутривенном введении / Н. Н. Зинькова, И. Б. Соколова, П. В. Кругляков и др. // Морфология : архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 2006. – № 2. – С. 43–44.
- Смолака В. І. Нейрохірургічна допомога при інсульті / В. І. Смолака // Практична ангіологія. – 2008. – № 3. – С. 24–27.
- De Keyser J. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients [comment] / J. De Keyser // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 653–654.
- Neuroprotective effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in transient focal ischemia of mice / M. Komine-Kobayashi, N. Zhang, M. Liu [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2006. – Vol. 26. – P. 402–413.
- Filip S. Issues in stem cell plasticity / S. Filip, D. English, J. Mokry // J. Cell Mol. Med. – 2004. – Vol. 8. – P. 572–577.
- Bongso A. History and perspective of stem cell research / A. Bongso, M. Richards // Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2004. – Vol. 18, Issue 6. – P. 827–842.
- Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats / S. K. Kang, D. H. Lee, Y. C. Bae [et al.] // Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 183. – P. 355–366.
- Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia / Z. Zhang, L. Zhang, W. Tsang [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2002. – Vol. 22. – P. 379–392.
- Neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cell-derived precursors in stroke lesions of adult rats / C. Buhnenmann, A. Scholz, C. Bernreuther [et al.] // Brain. – 2006. – Vol. 129. – P. 3238–3248.
- Li Y. Adult bone marrow transplantation after stroke in adult rats / Y. Li, J. Chen, M. Chopp // Cell Transplant. – 2001. – Vol. 10. – P. 31–40.
- Effect of mesenchymal stem cell transplantation on cognitive function in rats with ischaemic stroke / I. Sokolova, O. Fedotova, N. Zin'kova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 2. – P. 511–514.

Представлена робота являє собою фрагмент науково-дослідницької тематики "Розробка технології отримання аутоклітин різних типів біологічних тканин із стромальних клітин кісткового мозку і застосування їх для лікування захворювань різного генезу за допомогою аутотрансплантації", номер № 0106U003995;2010–2012 pp.

Отримано 26.03.12

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ – В огляді літератури представлені пріоритетні напрямки розвитку уявлення про етіопатогенез ювенільного ревматоїдного артриту сьогодення. Розглядають роль спадковості, інфекційних чинників, психосоціальних та екологічних факторів у формуванні захворювання. Детально описано особливості функціонування клітинної та гуморальної ланок імунітету, вплив ендотеліальної дисфункції та порушення процесів апоптозу на подальший перебіг ювенільного ревматоїдного артриту.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТА – В обзоре литературы представлены приоритетные направления развития представления о этиопатогенезе ювенільного ревматоїдного артрита сегодня. Рассматривается роль наследственности, инфекционных, психосоциальных и экологических факторов при возникновении заболевания. Подробно описаны особенности функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета, влияние эндотелиальной дисфункции и нарушения процессов апоптоза на дальнейший ход ювенільного ревматоїдного артрита.

MODERN CONCEPTIONS OF ETIOPATHOGENESIS OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS – On the submitted literature review there are represented the priorities directions of understanding the etiopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis at present. The role of heredity, infectious factors, psychosocial and environmental factors in forming of the disease is considered. The peculiarities of functioning of cellular and humoral immunity, the impact of endothelial dysfunction and disorder of apoptosis on further course of juvenile rheumatoid arthritis are described in details.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, етіопатогенез, діти.

Ключевые слова: ювенільный ревматоїдний артрит, етіопатогенез, діти.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, etiopathogenesis, children.

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – хронічне запальне захворювання суглобів невідомої етіології з переважним ураженням периферичних суглобів за типом прогресуючого симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту, що характеризується складним автоімунним патогенезом, неухильно прогресуючим перебігом, можливим залученням у процес внутрішніх органів і частим розвитком інвалідності у дітей [1].

Незважаючи на значну тривалість перебігу ЮРА в історичному ракурсі та досить високу його поширеність у світі, лише протягом останніх двох десятиріч вдалось отримати ряд принципово нових даних про етіологію і клітинно-молекулярні механізми розвитку запально-деструктивних змін у суглобах. Результати таких досліджень дають можливість впроваджувати в клінічну практику зовсім нові, значно ефективніші методи лікування [2, 3].

Етіологія ЮРА до сьогодні залишається не встановленою. Прийнято вважати, що захворювання розвивається у генетично скомпрометованих дітей під дією різноманітних зовнішніх чи внутрішніх чинників –

інфекції, травми, стреси, медикаментозні втручання, вікові зміни гормонального статусу [4, 5].

Встановлений факт сімейної агрегації ревматоїдного артриту (РА). У близьких хворих родичів артрит розвивається у 3–8 % випадків. Відносний ризик розвитку РА у монозиготних близнюків у 12–62 разів вищий, ніж у непов'язаних родинними зв'язками індивідумів [6].

Використання методів молекулярної біології дозволило виявити генетичну схильність до розвитку різних захворювань, у якій важливу роль відіграє HLA (Human Leukocyte Antigen). Встановлено, що HLA-DR алелі, такі як DR1 (DRA*0101, DRB1*0101), окремі субтипи DR4 (DRA*0101, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0408) і DR10 (DRA*0101, DRB1*1001) корелюють із клінічними проявами та перебігом РА [7, 8]. У Північній Європі ЮРА асоціюється з HLA-DR4, а у Південній Європі та інших континентах – з HLA-DR1 та HLA-DR10 алелями. Оскільки HLA-DR клас бере участь у процесі представлення антигенів CD4+ Т-лімфоцитам, закономірно вважати, що РА-асоційовані поліпептиди регулюють імунну відповідь на дію факторів зовнішнього середовища і значною мірою визначають розвиток захворювання [9].

У дослідженнях доведено, що алель HLA-DR4 корелює із рівнями ревматоїдного фактора (РФ) та антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), зумовлюючи, таким чином, значно тяжчий перебіг захворювання [10]. У позитивних за РФ хворих на ЮРА ген HLA-DR4 виявляють у середньому в 50–55 %, тоді як при серонегативному ЮРА та у здоровій популяції – в 20–25 % випадків. Цікавим є той факт, що у РФ-позитивних пацієнтів у 71-й позиції субтипу HLA-DRB1 амінокислотний залишок представлений лізином, тоді як у РФ-негативних це положення заміщене аргініном [11].

Встановлено, що співвідношення DR4/DR1 має місце лише у 40–50 % хворих. Цей факт говорить на користь того, що інші, ще неідентифіковані гени, можуть визначати схильність до розвитку ЮРА та особливості його перебігу. Сюди можна віднести ген, який кодує туморнекротичний фактор α (TNF- α) і знаходиться в межах HLA, специфічні гени імуноглобулінів, у тому числі, імуноглобуліну, що зв'яже Fc-рецептори. Також є відомості про генетичні асоціації і з іншими локусами цитокінів – інтерлейкіну (IL)-1, IL-3, IL-4, IL-10, кортикотропін-релізінг фактором [12, 13]. Загалом вважають, що генетичний вклад в етіологію ЮРА відносно малий – у межах 15–30 % [13].

До сьогодні роль РА-епітопу, представленого амінокислотними послідовностями в HLA-DRB1 ланцюзі, у розвитку ЮРА до кінця не вивчено. Можливо, цій епітопу з високим ступенем афінності специфічно зв'язує пептид суглобової тканини, що веде до розвитку автоімунного артриту. Встановлено, що HLA має здатність змінювати напрям проліферації Т-клітин у тимусі, а сам РА-епітоп вибирає Т-клітини, специфіч-

но споріднені до суглобових антигенів [14]. Хоча жодний аутоантиген в патогенезі ЮРА остаточно не ідентифікований, доведено, що білки більшості гіпотетичних “збудників” захворювання містять пептидні фрагменти, які можуть зв’язуватись з РА-епітопом HLA-DR. Існують окремі повідомлення про те, що РА-епітоп може виконувати роль самостійного антигену [15].

Багаточисельні експерименти, направлені на виявлення бактеріальних збудників ЮРА, не стали успішними. Разом з тим, деякі сучасні автори не розглядають відсутність даних, що підтверджують безпосередню участь бактерій у патогенезі РА, як остаточно заперечення бактеріальної етіології даного захворювання. Концепція підтримується ефективною терапією тетрациклінами, виявленою ще в 1947 році, що підтверджено плацебо-контролюючими подвійними сліпими дослідженнями [16].

Участь вірусів в етіології ЮРА стали активно вивчати після невдалих пошуків бактеріального агента та вслід за появою нових лабораторних технологій. Серед вірусів, як можливих пускових механізмів ЮРА, широко обговорюють роль сімейства *Herpesviridae*, перш за все вірусу Епштейна–Барр, цитомегаловірусу, а також Т-лімфотропного вірусу людини 1 типу, вірусів гепатиту В і С [17, 18]. Отримані результати дають змогу вважати, що віруси здатні первинно пошкоджувати тканини організму і запускати процеси імунного запалення синавії. Таким чином, вони можуть бути лише однією з причин розвитку ЮРА.

Великий інтерес серед наукового кола тривалий час має гіпотеза “молекулярної мімікрії” або “молекулярної подібності”, згідно з якою інфекційні антигени можуть сприяти розвитку аутоімунних порушень, що зумовлено схожістю пептидних послідовностей у структурі мікроорганізму та тканині хазяїна. Гіпотезу підтверджує думка про те, що 90 % генів системи HLA є близькими до генів деяких бактерій [19]. Так, наприклад, імунодомінантний епітоп цитрулінової альфа-енолази може викликати cross-реактивацію з бактеріальною енолазою [20].

Зважаючи на відсутність надійних доказів наявності якого-небудь артритогенного антигену і виявлення поліморфізму, що асоціюється з РА набором HLA генів, на сучасному етапі домінуючою є точка зору, що HLA тип визначає особливості перебігу хвороби, а не його виникнення [21].

Останніми роками широко обговорюють роль психосоціальних та екологічних факторів, як можливих етіологічних чинників ЮРА. Результати проведених досліджень більше свідчать про їх вплив на перебіг захворювання, аніж на маніфестацію [22, 23].

На відміну від етіології, патогенез ЮРА вивчений достатньо, а відомості про нього менш суперечливі. Сьогодні ЮРА розуміють як імунозалежне захворювання з аутоімунним компонентом, про що свідчать наступні факти: генетичний зв’язок із комплексом HLA; інфільтрація синавіальної оболонки імунокомпетентними клітинами; наявність у крові та синавіальній рідині різних типів РФ; В-клітиннозалежний механізм позасуглобових уражень; ефективність імуносупресивної терапії.

Усі сучасні гіпотези патогенезу ЮРА висвітлюють-ся двома концепціями – Т-клітинно-цитокіновою і не-

імунною. Згідно з першою із них активовані специфічним антигеном Т-клітини беруть участь у формуванні клітинної кооперації, яка складається з лімфоцитів, макрофагів, моноцитів, фібробластів, дендритних та інших клітин і, продукуючи цитокіни, індукує розвиток пануса та контролює перебіг хронічного запалення в суглобі. Друга концепція припускає головну роль у процесі деструкції суглобового хряща неімунних механізмів, а саме атипового, генетично зміненого синовіоцита, що відповідає за пухлиноподібний ріст пануса. Деякі автори схильні вважати, що дані концепції нерозривно доповнюють одна одну, відображаючи таким чином ранню і пізню стадії захворювання [23, 24].

Рушійним фактором розвитку ЮРА є проникнення в порожнину суглоба екзогенного чи ендогенного антигену. Він фагоцитуються макрофагами і дендритними клітинами, після чого його активні пептиди виводяться на поверхню цих клітин. У відповідь антиген, що має зв’язок із генами HLA-DR, презентується Т-лімфоцитам, і, у першу чергу, CD4+ [25, 26]. Сенсibilізовані Т-клітини шляхом прямих міжклітинних взаємодій і продукції цитокінів активують макрофаги та фібробласти, які перш за все продукують прозапальні цитокіни, стимулюють проліферацію тих же Т-лімфоцитів, а також цілого ряду інших імунокомпетентних клітин (моноцитів, синовіоцитів, хондроцитів, ендотеліоцитів) [27].

Пошкодження антигеном лізосомального апарату клітин суглобових тканин супроводжується звільненням лізосомальних ферментів, утворенням денатурованих імуноглобулінів, які індукують продукцію специфічних антитіл – РФ. Основним субкласом РФ є Ig G4, однак зустрічаються й інші підтипи Ig G, а також Ig M, Ig A, Ig E. Наявність або відсутність РФ у сироватці крові визначає дві форми хвороби, зовсім різні за тяжкістю та прогнозом. Для серопозитивної форми ЮРА характерні складні імунорегуляторні порушення, виражені деструктивні зміни кісток і хрящів, вісцерити, швидке прогресування хвороби, тоді як серонегативна форма має більш сприятливий перебіг [28].

Доведено, що специфічність РФ є дуже низькою – його виявляють у сироватці крові не лише при ЮРА, але й інших ревматичних захворюваннях, хронічних інфекціях, хворобах легень, злоскісних новоутвореннях, первинному біліарному цирозі та в похилому віці. Окрім цього, на момент дебюту ЮРА майже усі пацієнти є серонегативними за РФ, і лише через рік серопозитивними стають близько 15–20 % хворих [29].

З невідомих причин РФ перетворюється в аутоантигени, які в умовах імунодефіциту Т-супресорів стимулюють продукцію В-клітинами антитіл груп Ig M, Ig G, Ig A, Ig E. Такі аутоантитіла утворюють з аутоантигеном циркулюючі імунні комплекси, які накопичуються в синавіальній оболонці суглобів, викликають підвищення активності медіаторів запалення, порушують мікроциркуляцію, активують хемотаксис лейкоцитів і процеси власного фагоцитозу з участю лейкоцитів та макрофагів [30].

На сучасному етапі інтенсивно вивчають роль АЦЦП у патогенезі ЮРА. АЦЦП – аутоантитіла, що взаємодіють із синтетичними пептидами, які містять атипову амінокислоту цитрулін. Фізіологічна роль такої взає-

модії – цитрулінування, найбільш ймовірно полягає у виконанні важливої ролі щодо підготовки внутрішньоклітинних білків до деградації під час апоптозу, а також у регуляції транскрипції через цитрулінування гістонів [31]. Досі вивчено лише декілька білків ссавців, що можуть підлягати цитрулінуванню (філагрин, трихогіалін, основний білок мієліну), проте жодного із них у синовіальній тканині не виявлено – їх роль в утворенні АЦЦП при ЮРА є суперечливою. Окремі науковці вважають, що при апоптозі в патологічних умовах цитрулювання можуть підлягати і деякі інші клітинні білки (віментин, альфа- та бета-ланцюги фібрину) [32].

Проведено цілий ряд досліджень щодо оцінки чутливості АЦЦП у діагностиці ЮРА, отримані результати становили від 2 до 29 %. У дітей з РФ позитивним поліартритом частота виявлення АЦЦП була значно вища, ніж при серонегативному варіанті ЮРА, і складала від 12,5 до 100 % [33, 34].

Розвиток ЮРА супроводжується значними змінами в субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові. Першу за все підвищується рівень співвідношення CD4/CD8 позитивних лімфоцитів за рахунок збільшення CD4+ лімфоцитів і зниження кількості CD8+ клітин у периферичній крові. Такі зміни пояснюються активною міграцією лімфоцитів, що експресують молекули адгезії у вогнища ревматоїдного запалення [35].

Велику роль у становленні автоімунного запалення відіграють Т-хелпери 1 та 2 типів. Переважання першої популяції (фенотипічні ознаки CD3+CD5+CD7+CD4+CD45RO+CD26+, рецептори хемокінів CXCR4, CCR5), що продукують IL-1, IL-6, γ -інтерферон, характерне для гострого періоду хвороби. І, навпаки, переважання Т-хелперів 2 типу (CD3+CD5+CD7+/-CD4+CD45RO+CD26-, рецептор хемокіну CCR3), які секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, сприяють зниженню активності запального процесу [36].

Встановлено, що існує група регуляторних Т-клітин CD4⁺CD45RB^{high}, яка через активний домінуючий механізм викликає периферичну толерантність організму до розвитку автоімунних захворювань [37]. Введення CD4⁺CD45RB^{high} Т-клітин здорових мишей хворим викликає зворотний розвиток артриту в експерименті, що може бути куповане інфузією CD4⁺CD45RB^{low} Т-клітин. Отримані дані є перспективними в плані пошуків нових методів лікування ЮРА [38].

Однією із ключових ланок патогенезу ЮРА вважають дисбаланс цитокінів, що зумовлює ранню хронізацію та невпинне прогресування запально-деструктивного процесу, відповідає за локальні та системні прояви хвороби. Вивченню IL-1, IL-6, IL-8 та TNF- α приділяють особливу увагу, адже їх продукція корелює зі ступенем активності хвороби [39].

IL-1 та TNF- α є центральними прозапальними цитокінами, що відповідають за формування деструктивного клітинно-гуморального потенціалу в синовіальній оболонці. У низці експериментальних досліджень встановлено, що IL-1 і TNF- α при введенні експериментальним тваринам у суглоб проявляють синергічну дію, викликаючи розвиток транзиторного синовіту з лейкоцитарною інфільтрацією [40]. Однією із причин такої інфільтрації є здатність цих цитокінів

посилювати накопичення молекул адгезії (ICAM-1, ELAM-1 і VCAM) на мембранах ендотеліоцитів та індукувати синтез хемотаксичних факторів (IL-8, моноцитарний активуючий фактор) [41]. Окрім цього, дані цитокіни стимулюють фактор росту фібробластів [42] і простагландину E2, як одного із найважливіших медіаторів запалення [43].

Активність IL-1 у фізіологічних умовах збалансована антагоністом IL-1-рецептора (IL-1ra), появу якого вважають основним чинником негативної зворотної регуляції гострофазової відповіді [44]. У свою чергу, синтезу IL-1ra сприяє протизапальний цитокін IL-4, що гальмує активність TNF- α . Дефіцит IL-4 розглядають як один із факторів ранньої хронізації ревматоїдного синовіту [45].

Принципово важливим є те, що TNF- α синтезується клітинами, які виявляються у великій кількості на межі між панусом та суглобовим хрящем – у тій зоні, з якої розпочинається деструкція суглоба при ЮРА [46]. TNF- β та IL-1 є індукторами синтезу ще одного прозапального цитокіну – IL-6. Цей процес супроводжується посиленням синтезом молекул II класу HLA на мембранах клітин організму, що можна розглядати як початок розвитку автоімунного процесу.

IL-6 має здатність пригнічувати секрецію TNF- α та IL-6, активує продукцію печінкою білків гострої фази запалення – С-реактивного білка і фібриногену [47]. Також встановлено, що рівень IL-6 в сироватці крові залежить від віку на момент дебюту ЮРА та дефіциту стероїдних статевих гормонів [48]. Цей факт вдало пояснює в'язлий перебіг ЮРА у дітей та переважачою поширеність його серед осіб жіночої статі.

В окремих дослідженнях було показано, що клінічні симптоми ЮРА, які характеризуються циркадними ритмами зі скутістю та больовим синдромом переважно в ранковий час, зумовлені підвищеною продукцією прозапальних цитокінів вночі та раннім ранком, коли кількість кортизолу в периферичній крові знижена. Існує позитивна погодинна кореляція між рівнем IL-6 та адренорикотропного гормону/кортизолу, причому зміни рівнів адренорикотропного гормону і кортизолу випереджують IL-6 на 1–2 год відповідно. Масимальний рівень IL-6 у крові визначають між 4 та 6 год, тоді як рівень кортизолу невідповідно нормальний, рідше знижений [49]. Отримані дані дозволяють говорити про порушення взаємодії між IL-6 та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничково-залоною системою при ЮРА.

Протягом останніх років було доведено взаємозв'язок між активністю запалення при ЮРА та остеопорозом. TNF- α та IL-6 викликають гіперактивацію остеокластів, що веде до генералізованої втрати кісткової маси [50].

Успіх лікування ЮРА інгібіторами TNF- α та IL-1 стимулював інтерес до вивчення ролі інших цитокінів. Встановлено, що IL-8 підвищує перекисне окиснення ліпідів і вивільнення лізосомальних ферментів, а його надлишок асоціюється з надмірно високою хемотаксичною активністю нейтрофілів [51]. IL-15 і IL-18 можуть активувати Т-лімфоцити, які, у свою чергу, активують макрофаги та підвищують продукцію TNF- α . Пригнічення активності IL-15 і IL-18 поліпшує перебіг артриту в моделі захворювання у гризунів [52]. IL-17 є

важливим Т-залежним інтерлейкіном, що викликає пошкодження хрящів і кісток шляхом активації фібробластів та остеобластів [53]. Введення розчинних рецепторів до IL-17 в експерименті значно зменшує експресію мРНК IL-17 та рентгенологічну деструкцію суглобів, хоча і не впливає на клінічні прояви артриту. Тому IL-17 можна вважати медіатором ключових катаболічних цитокінів при автоімунних артритах [54].

Досліджено, що гіперпродукції IL-1 при ЮРА сприяє дефекту синтезу γ -IF клітинами синовії. Разом з тим, γ -IF сприяє презентації антигенів CD4+ Т-лімфоцитам, посилює функціональну активність макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів і синтез антитіл, гальмує проліферацію Т2 лімфоцитів. Щодо IL-10, то його ефекти проявляються пригніченням презентації антигенів CD4+ Т-лімфоцитам, антигенспецифічною проліферацією Т-лімфоцитів, синтезом γ -IF, TNF- α та IL-4, однак при цьому активує В-лімфоцити та продукцію ними імуноглобулінів. Недостатній синтез IL-10 також вважають одним із факторів ранньої хронізації синовіту при РА у дітей [55].

В останні роки все більшу увагу науковці зосереджують на вивченні порушень функціональних властивостей ендотелію у патогенезі ревматичних захворювань. У генезі ендотеліальної дисфункції при РА головну роль відіграє пряме пошкодження судин, в основі якого лежить імунне запалення [56]. Дисбаланс вазодилатуючих і вазоконстрикторних факторів, що синтезуються ендотеліальними клітинами, супроводжується збільшенням синтезу оксиду азоту та зменшенням ендотеліну-1. Ендотелін-1 є наймогутнішим на сьогодні вазоконстриктором, що впливає на базальний тонус судин та проліферацію міоцитів [57].

Роль оксиду азоту в патогенезі ЮРА сьогодні широко дискутується в наукових колах. При гострому запаленні він володіє протекторними властивостями, тоді як у хронічній – стимулює пошкодження тканин, що може впливати на перебіг захворювання. Існують відомості про те, що при ЮРА рівень оксиду азоту в плазмі крові та синовіальній рідині уражених суглобів різко підвищується зі зростанням активності захворювання [58]. Використання глюкокортикоїдів, імунодепресантів та інших неспецифічних протизапальних середників супроводжується пригніченням синтезу оксиду азоту і зменшенням вмісту кінцевих продуктів його метаболізму. Деякі науковці стверджують, що оксид азоту виконує роль медіатора апоптозу [59].

Порушення апоптозу вважають однією з причин надмірного накопичення синовіальних клітин при ЮРА. Індуктори апоптозу представлені такими вивченими на сьогодні факторами, як асоційовані з фібробластами ліганди (FasL), TNF, TNF-подібні ліганди, генотоксичні агенти типу γ -опромінення.

Одним із найважливіших клітинних рецепторів, який бере безпосередню участь в ініціації апоптозу клітин лейкоцитарного ряду, є антиген CD95 (Fas-рецептор), що являє собою трансмембранний білок сімейства рецепторів TNF. Активація такого антигену призводить до трансдукції сигналу через цитоплазматичний "домен смерті" на внутрішньоклітинну апоптичну систему, що завершується швидкою загибеллю клітин [60]. Порушення механізмів Fas-залежного

апоптозу може бути одним із факторів, що сприяє розвитку неадекватної гострої запальної реакції або формуванню вогнища хронічного запалення в подальшому. Перебіг ЮРА характеризується пригніченням процесів апоптозу в початковій стадії захворювання та їх активацією зі зростанням тривалості захворювання [61].

Таким чином, ЮРА є системним захворюванням, в основі якого лежить дисфункція імунної системи з вираженою аутоагресією, що веде до розвитку складних патологічних імунних реакцій, ендотеліальної дисфункції, порушення процесів апоптозу, які, у свою чергу, впливають на подальший перебіг та віддалені наслідки захворювання. Глибоке розуміння етіопатогенетичних механізмів хвороби допоможе розробити нові стандарти фармакотерапії ЮРА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волосовец А. П. Сочетание пероральной и местной терапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита / А. П. Волосовец, С. П. Кривоносов // Актуальные вопросы педиатрии. – 2008. – № 4(21). – С. 106–108.
2. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks / S. B. Cohen, P. Emery, M. W. Greenwald [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54(9). – P. 2793–2806.
3. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity / I. M. De Kleer, D. M. Brinkman, A. Ferster [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1318–1326.
4. Virus-associated arthritis / K. Masuko-Hongo, T. Kato, K. Nishioka // Best Practice and Research Clinical Rheumatology. – 2003. – Vol. 17. – P. 309–318.
5. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis / M. J. Henoeh, B. A. Jean, W. Batson [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 21. – P. 229–233.
6. Dooley M. A. Environmental Epidemiology and Risk Factors for Autoimmune Disease / M. A. Dooley, S. L. Hogan // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15(2). – P. 99–103.
7. Yamada R. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis-ethnic differences in disease-associated genes / R. Yamada, K. Yamamoto // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2007. – Vol. 3(11). – P. 644–650.
8. The Rheumatoid Arthritis-Associated Allele HLA-DR10 (DRB1*1001). Shares Part of Its Repertoire With HLA-DR1 (DRB1*0101) and HLA-DR4 (DRB*0401) / I. Alvarez, J. Collado, X. Daura [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58(6). – P. 1630–1639.
9. Divergent roles of nitric oxide and prostaglandin pathways in chronic joint inflammation / S. M. Day, J. C. Lockhart, W. R. Ferrell, J. S. McLean // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 63. – P. 1564–1570.
10. Associations between Serum Anti-CCP Antibody, Rheumatoid Factor Levels and HLA-DR4 Expression in Hungarian Patients with Rheumatoid Arthritis / A. Kapitany, Z. Szabo, G. Lakos // The Mosaic of Autoimmunity. – 2008. – Vol. 10. – P. 32–36.
11. Jawaheer D. Rheumatoid arthritis. The genetic components / D. Jawaheer, P. K. Gregersen // Rheum. Dis. North. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 28. – P. 1–15.
12. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in India / S. Grover, S. Tandon, R. Misra, A. Aggarwal // Indian J. Med. Res. – 2006. – Vol. 123. – P. 815–820.
13. IL1 and TNF gene polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors / R. Cimaz,

- M. A. Cazalis, C. Reynaud [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 900–904.
14. The Rheumatoid Arthritis Shared Epitope Triggers Innate Immune Signaling via Cell Surface Calreticulin / S. Ling, X. Pi, J. Holoshitz // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 5615–5616.
15. Kurt V. Proteus infection may be linked to rheumatoid arthritis / V. Kurt, R. N. Ullman // *Clin. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 12. – P. 134–141.
16. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / J. R. O'Dell, C. E. Haire, W. Palmer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. Vol. 40(5). – P. 842–848.
17. Juvenile rheumatoid arthritis in children with Epstein Barr virus infection / Y. Aghighi, M. Gilani, M. Razavi [et al.] // *Pak. J. Biol.* – 2007. – Vol. 10(20). – P. 3638–3643.
18. Masuko-Hongo K. Virus-associated arthritis / K. Masuko-Hongo, T. Kato, K. Nishioka // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology.* – 2003. – Vol. 17. – P. 309–318.
19. Wegner N. Evolutionarily conserved antigens in autoimmune disease: Implications for an infective etiology / N. Wegner, R. Wait, P. J. Venables // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 41(2). – P. 390–397.
20. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase / K. Lundberg, A. Kinloch, B. A. Fisher [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58(10). – P. 3009–3019.
21. David C. S. Role of major histocompatibility complex genes in murine collagen-induced arthritis: a model for human rheumatoid arthritis / C. S. David, V. Taneja // *Am. J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 327(4). – P. 180–187.
22. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis / M. J. Henoch, B. A. Jean, W. Batson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 21. – P. 229–233.
23. O'Dell J. Rheumatoid arthritis. In: Cecil Textbook of medicine, 22nd edition / J. O'Dell, L. Goldman, D. Ausiello // Philadelphia: W. B. Saunders, 2004. – P. 1644–1653.
24. Synovial fluid and peripheral blood immune complexes of patients with rheumatoid arthritis induce apoptosis in cytokine-activated chondrocytes / A. J. Schuerwegh, E. J. Dombrecht, W. J. Stevens [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2007. – Vol. 27(10). – P. 901–909.
25. Divergent roles of nitric and prostanoid pathways in chronic joint inflammation / S. M. Day, J. C. Lockhart, W. R. Ferrell, J. S. McLean // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 63. – P. 1564–1570.
26. Presentation of arthritogenic peptide to antigen-specific T cells by fibroblast-like synoviocytes / C. N. Tran, M. J. Davis, L. A. Tesmer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56(5). – P. 1497–1506.
27. Divergent roles of nitric and prostanoid pathways in chronic joint inflammation / S. M. Day, J. C. Lockhart, W. R. Ferrell, J. S. McLean // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1564–1570.
28. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations / De Rycke L., Peene I., Hoffman I. E. A. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1587–1593.
29. Cassidy J. T. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology / J. T. Cassidy, R. E. Petty 4th Edition., 2002, 218.
30. Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce FcγRIIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumor necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells / L. Mathsson, J. Lampa, M. Mullazehi, J. Ronnelid // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8(3). – P. 64.
31. The major synovial targets of rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deaminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin / C. Masson-Bessierre, M. Sebbag, E. Girbal-Neuhauser [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 166. – P. 4177–4184.
32. Are there autoantibodies reactin against citrullinated peptides derived from type I and type II collagens in patients with rheumatoid arthritis? / M. K. Koivula, S. Aman, A. Karjalainen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1443–1450.
33. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population / J. S. Kwok, K. H. Hui, T. L. Lee [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 34(5). – P. 359–366.
34. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthr / J. Brunner, F. S. Sitzmann // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24(4). – P. 449–451.
35. Колотова Г. Б. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов в периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите / Г. Б. Колотова, Ю. Г. Лагерева, Я. Б. Бейкин // *Терапевтический архив.* – 2008. – № 5. – С. 21–25.
36. Adenosine A_{2A} receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function / B. Csoka, L. Himer, Z. Selmeczy [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2008. – Vol. 22. – P. 3491–3499.
37. CD4⁺CD25⁺ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M. Mottonen, J. Heikkinen, L. Mustonen [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 360–367.
38. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy / M. R. Ehrenstein, J. G. Evans, A. Singh [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 277–285.
39. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and TNF- α -elicited endothelial activation / G. Di Comite, C. M. Rossi, A. Marinosci [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2009. – Vol. 85. – P. 81–87.
40. Interleukin-1b and Tumor Necrosis Factor- α Produce Distinct, Time-dependent Patterns of Acute Arthritis in the Rat Knee / B. Bolon, G. Campagnuolo, L. Zhu [et al.] // *Vet. Pathol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 235–243.
41. Akahoshi T. Expression of monocyte chemotactic and activating factor in rheumatoid arthritis, regulation of its production in synovial cells by interleukin-1 and tumor necrosis factor / T. Akahoshi, C. Wada, E. Hirahito // *Arth. Rheum.* – 2005. – Vol. 36(6). – P. 762–771.
42. Gao B. The proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α induce the expression of Synoviolin, an E3 ubiquitin ligase, in mouse synovial fibroblasts via the Erk1/2-ETS1 pathway / B. Gao, K. Calhoun, D. Fang // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8(6). – P. 172.
43. Structural basis for induced formation of the inflammatory mediator prostaglandin E₂ / C. Jegerschold, S. C. Pawelzik, P. Purhonen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105(32). – P. 11110–11115.
44. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in India / S. Grover, S. Tandon, R. Misra, A. Aggarwal // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 123. – P. 815–820.
45. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С. В. Сучков, А. Н. Хитров, Т. Е. Наумова [и др.] // *Тер. архив.* – 2004. – № 12. – С. 83–87.
46. Бережний В. В. Характеристика клітинного імунітету та цитокинового статусу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, Ю. О. Кожара // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2006. – № 1. – С. 19–23.
47. Extracellular mitochondrial DNA and oxidatively damaged DNA in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / S. Hajizadeh, J. deGroot, J. M. TeKoppele, A. Tarkowski // *Arthritis Res.* – 2003. – Vol. 5. – P. 234–240.

48. Kirwan J. R. The synovium in rheumatoid arthritis: evidence for (at least) two pathologies / J. R. Kirwan // *Arthr. and Rheum.* – 2004. – Vol. 50(1). – P. 1–4.
49. Neuroendocrine and clinical circadian rhythm in rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / M. Cutolo, A. A. Sulli, C. Pizzorni [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61(1). – P. 10.
50. Vivarelli M. Impact of chronic inflammation on bone during childhood / M. Vivarelli, F. De Benedetti // *Future Rheumatology.* – 2006. – Vol. 1(4). – P. 455–464.
51. Молекулярные механизмы иммунопатогенеза и терапии при ревматоидном артрите / Н. А. Зорин, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина [и др.] // *Тер. архив.* – 2005. – Т. 77, № 12. – С. 88–91.
52. McInnes I. (2002) Novel cytokines in inflammatory arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(1): 7.
53. Kuligowska M. Role of interleukin-17 in cartilage and bone destruction in rheumatoid arthritis / M. Kuligowska, G. Odrowaz-Sypniewska *Ortop. Traumatol. Rehabil.* – 2004. – Vol. 6(2). – P. 235–241.
54. Blocking endogenous IL-17 during established murine collagen arthritis prevents bone destruction and downregulates synovial RANKL and IL-1 expression. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / E. Lubberts, B. Oppers, L. Joosten [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61(1). – P. 35.
55. Influence of proinflammatory (IL-1- α , IL-6, TNF- α , IFN- γ) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines on chondrocyte function / A. G. Schuerwegh, E. J. Dombrecht, W. J. Stevens [et al.] *Osteoarthr. Cartilage.* – 2003. – Vol. 11(9). – P. 681–687.
56. Иванова М. В. Роль дисфункции эндотелия в развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей / М. В. Иванова, О. И. Гармаш, Т. Н. Лебедева // *Перинатология и педиатрия.* – 2007. – № 2(30). – С. 85–87.
57. Articular chondrocyte aging and endothelin-1 / A. M. Khatib, A. Lomri, R. D. Mitrovic, F. Moldovan // *Cytokine.* – 2007. – Vol. 37(1). – P. 6–13.
58. Nitric oxide levels and the severity of juvenile idiopathic arthritis / B. E. Bica, N. M. Gomes, P. D. Fernandes [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2007. – Vol. 27(9). – P. 819–825.
59. Nitric oxide, chronic inflammation and autoimmunity / G. Nagy, J. M. Clark, E. I. Buzas [et al.] // *Immunol Lett.* – 2007. – Vol. 111(1). – P. 1–5.
60. Engagement of CD44 up-regulates Fas ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death / K. Nakano, K. Saito, S. Mine [et al.] *Apoptosis.* – 2007. – Vol. 12(1). – P. 45–54.
61. Кошукова Г. Н. Изучение динамики лейкоцитов, экспрессирующих антиген CD95, у больных ревматоидным артритом / Г. Н. Кошукова, О. В. Генералов, С. Я. Маркешин // *Український медичний альманах.* – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 84–86.

Отримано 13.03.12

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-008.46-092

© С. М. Андрейчин, Т. О. Голомша

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – У статті розглянуто дані літератури про основні причини виникнення та різні ланки патогенезу хронічної серцевої недостатності (ХСН) та подано її класифікацію.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – В статье рассмотрены данные литературы об основных причинах возникновения и различные звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) и представлено ее классификацию.

CLINICAL AND PATHOGENETIC BASIS OF CHRONIC HEART FAILURE – The article reviews the literature data about the main causes and different links of the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), and it is given its classification.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, причини, патогенез.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, причины, патогенез.

Key words: chronic heart failure, reasons, pathogenesis.

Кількість осіб з ураженням серцево-судинної системи в останні роки як в Україні, так і світі зростає. Часто у таких хворих розвивається ХСН. Вона призводить до швидкої інвалідизації та значно знижує тривалість життя пацієнтів як працездатного, так і непрацездатного віку. ХСН є домінуючою медико-соціальною проблемою в усьому світі [2, 11, 27].

Зростання частоти ХСН пов'язане із збільшенням тривалості життя людей, поліпшенням ранньої діагностики, удосконаленням медикаментозних і малоінвазивних методів лікування ІХС й артеріальної гіпертензії, так як ці захворювання є найчастішою причиною захворювання ХСН. Показник розповсюдження ХСН залежить від віку пацієнта і збільшується з кожним десятиліттям життя. У віковій групі 25–34 роки він складає 0,02 на 1000 населення, від 45 до 54 років – 21, а від 75 до 84 років – 54 випадки [3, 28].

Формування за європейськими рекомендаціями щодо діагностики та лікування ХСН, серцева недостатність (СН) – “патофізіологічний синдром, при якому внаслідок того чи іншого захворювання серцево-судинної системи відбувається зниження насосної функції, що призводить до дисбалансу між гемодинамічною потребою організму й можливостями серця” [1].

Найчастішими причинами ХСН є ІХС, артеріальна гіпертензія (часто асоціюється з гіпертрофією лівого шлуночка зі збереженою фракцією викиду), кардіоміопатії, ендокринні захворювання (цукровий діабет, недостатність надниркових залоз, акромегалія, феохромоцитома), токсини (алкоголь, лікарські препарати, кокаїн, мікроелементи (ртуть, кобальт, миш'як)), порушення харчування (дефіцит тіаміну, селену, карнітину, ожиріння, кахексія), інфільтративні захворюван-

ня (саркоїдоз, амілоїдоз, гемохроматоз, колагенози). За останні десятиліття погляд на переважаючі причини розвитку ХСН і саме визначення цього захворювання неодноразово змінювались як і перелік основних чинників, які впливають на його прогноз [12, 21].

Класифікація СН включає клінічну стадію, варіант СН, функціональний клас (ФК).

Виділяють такі клінічні стадії: СН I, СН IIA, СН IIB, СН III. Всі вони відповідають критеріям I, IIA, IIB і III стадії ХСН кровообігу за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка (1935 рік) [5].

I стадія (початкова): прихована недостатність кровообігу; проявляється тільки під час фізичного навантаження (задишка, тахікардія, стомлюваність); у спокої гемодинаміка і функції органів не порушені; працездатність знижена;

II стадія (виражена довготривала недостатність кровообігу): порушення гемодинаміки (застій в малому та великому колі кровообігу); порушення функції органів та обміну речовин в спокої;

II стадію поділяють на дві підстадії:

– період А (початок стадії): гемодинаміка порушена надмірно; відмічають порушення функції серця або котрогось з його відділів; застійні явища проявляються після фізичного навантаження або до кінця робочого дня і зникають після нічного відпочинку;

– період Б (кінець тривалої стадії): глибоке порушення гемодинаміки, страждає вся серцево-судинна система; застійні явища більш виражені, носять стійкий характер і не зникають після нічного відпочинку;

– III період (кінцева, дистрофічна стадія недостатності кровообігу): тяжкі порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин і функцій органів, необоротні зміни структури тканин і органів; втрата працездатності [25].

Залежно від стану скорочувальної здатності міокарда виділяють два варіанти СН: із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і зі збереженою функцією ЛШ.

Систолічний варіант – порушення гемодинаміки зумовлено, головним чином, недостатністю систолічної функції ЛШ. Основний критерій – величина фракції викиду (ФВ) ЛШ 45 % і менше.

Якщо збережена систолічна функція, порушення гемодинаміки зумовлено, головним чином, змінами діастолічного наповнення ЛШ. Основний діастолічний критерій – наявність клінічних ознак СН, застійних явищ у малому колі (або в малому і великому колі) кровообігу при фракції викиду ЛШ більше 45 % [28].

У 2008 році було прийнято класифікацію СН за структурною патологією АСС – American College of Cardiology (Американського коледжу кардіології) та АНА

– American Heart Association (Американської асоціації серця), пов'язана із симптоматикою функціональних класів (ФК) ХСН за критеріями NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркської асоціації кардіологів) (табл. 1) [10].

Фундаментальні дослідження показали важливу роль у патогенезі ХСН активації каскаду ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпатико-адреналової систем (САС), ендотелінів, натрійуретичних пептидів і маркерів запалення [4].

Пусковим моментом у механізмах нейрогуморальної активації є дисфункція лівого шлуночка зі зниженням серцевого викиду. Це зумовлює зниження артеріального тиску, що призводить у хворих на ХСН до збудження барорецепторів, до яких належать артеріальні рецептори високого тиску і кардіопульмональні рецептори низького тиску. В результаті збільшується потік імпульсів у ЦНС, що проявляється підвищенням активності САС і РААС зі збільшенням серцевого викиду (позитивна інотропна дія катехоламінів) і поліпшенням кровонаповнення життєво важливих органів і скелетної мускулатури – ефект вазоконстрикції, що, у свою чергу, сприяє росту активності інших нейрогормонів і медіаторів: антидіуретичного гормону (АДГ), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), цитокінів, ендотелінів, а також призводить до затримки солі, води. Цей процес можна назвати “хибним колом” ХСН [20, 22].

В останні роки підвищеною зацікавленістю користується роль оксидативного стресу. Підвищену активність оксидативних реакцій при ХСН було підтверджено в дослідженнях *in vitro* на тваринах, а також багатьох клінічних дослідженнях [9]. Вільні радикали здійснюють прямий негативний інотропний вплив через активацію апоптозу кардіоміоцитів [7]. Також мішенню для вільних радикалів стає ендотелій, який є не просто бар'єром між потоком крові та гладкою мускулатурою судин, але і місцем утворення ряду сполук, які беруть участь у процесах регуляції згортання крові, функції тромбоцитів, судинного тонуусу і розвитку судинної стінки [22]. В результаті цього знижується утворення оксиду азоту (NO) ендотеліоцитами, що призводить до дисфункції ендотелію, яка, у свою чергу, проявляється посиленням вазоконстрикції, гіперкоагуляції і проліферації гладком'язових клітин з подальшим ремоделюванням міокарда, що призводить до погіршення його скоротливості [1].

У 90-х роках ХХ ст. з'явилися результати експериментальних досліджень, які вказували на підвищення рівня ендотелінів плазми і тканин на моделях ХСН [17, 26]. Ендотеліни синтезуються переважно в клітинах ендотелію, а також можуть продукуватися іншими клітинами (макрофаги, лейкоцити, гладком'язові клітини, кардіоміоцити). Їх утворення стимулюється низкою чинників, а саме гіпоксією, гіперхолестеринемією, гемодинамічним перевантаженням, зміною рН, дефіцитом естрогенів. А ось NO, простициклін і передсердний натрійуретичний фактор пригнічують синтез ендотелінів [8]. Сьогодні ж доведено, що підвищений рівень ендотеліну-1 і його попередника прямо корелюється з вираженістю клінічних симптомів ХСН, низькою толерантністю до фізичних навантажень і судинною резистентністю; спостерігають достовірно від'ємну кореляцію його концентрації із ФВ ЛШ, серцевим індексом і ударним об'ємом [24].

Хронічний запальний синдром у пацієнтів із ХСН виникає в результаті активації системи цитокінів, особливо ФНП- α . Доведено існування прямої кореляційної залежності між рівнем вказаного чинника і тяжкістю проявів ХСН [23]. Згідно з даними досліджень, цитокіни здійснюють прямий пошкоджувальний вплив на кардіоміоцити і периферичні тканини організму людини шляхом моделювання активності нейрогуморальної системи і взаємодії ряду інших факторів. Також відомо, що ФНП- α індукуює процес запрограмованої загибелі кардіоміоцитів – апоптозу, що спричиняє зниження скоротливої функції міокарда і прогресування захворювання [22]. Прямі докази важливої ролі ФНП- α в патогенезі ХСН отримали В. Vozkurt і співавт. [16], які показали, що довготривала інфузія цього цитокіну призводила не тільки до зниження скоротливої здатності міокарда, але і незворотної дилатації серця шурів.

Важливого значення надають диссинхронії серця (ДС) як додаткової патогенетичної ланки ХСН. ДС – це розрізнення скорочень камер серця та сегментів міокарда, внаслідок порушення проведення імпульсу, що призводить до зниження насосної функції серця і збільшенні потреби міокарда в енергії та кисні. Такі зміни відбуваються внаслідок порушення внутрішньошлуночкової та міжшлуночкової провідності, що призводить до зміни правильної послідовності скорочення шлуночків (механічна диссинхронія) та всього сер-

Таблиця 1. Класифікація СН за структурними змінами АСС/АНА і симптомами NYHA

| Стадії СН (АСС / АНА) | | Функціональний клас (NYHA) | |
|-----------------------|---|----------------------------|---|
| Стадія А | Високий ризик розвитку СН. Ідентифікована структурна або функціональна патологія, ознаки або симптоми відсутні | I ФК | Обмеження фізичної активності відсутнє; звичайне фізичне навантаження не супроводжується виникненням втомлюваності, серцебиття, задишки |
| Стадія В | Наявність структурного захворювання серця, що чітко асоціюється з розвитком СН, проте без симптомів і ознак | II ФК | Помірне обмеження фізичної активності; в спокої пацієнти почувають себе добре, проте звичайне фізичне навантаження викликає появу втомлюваності, серцебиття та задишку |
| Стадія С | Симптомна СН, в основі якої структурне захворювання серця | III ФК | Значне обмеження фізичної активності; в спокої пацієнти почувають себе добре, проте невелике (менше, ніж звичайно) навантаження викликає появу втомлюваності, серцебиття та задишку |
| Стадія D | Прогресуюче структурне захворювання серця і виражені симптоми СН у стані спокою, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію | IV ФК | Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без неприємних відчуттів; симптоми СН виникають у спокої; при будь-якому фізичному навантаженні ці симптоми посилюються |

цевого циклу з безпосереднім негативним впливом на загальну гемодинаміку. Збудження задньобічної стінки ЛШ відбувається пізніше, ніж міжшлуночкової перегородки, що значно знижує ефективність систоли ЛШ, оскільки немає синхронності скорочення його стінок (внутрішньошлуночкова диссинхронія) [6]. Механічна систола ЛШ стає тривалішою, а діастола суттєво скорочується. За такої умови відбувається наповнення коронарних артерій, постачання серця киснем і енергетичним матеріалом [13]. Виникають умови хронічної ішемізації міокарда, в якому розвивається процес, що зумовлює цілий ряд біохімічних реакцій, та призводить втрати функціональної активності ішемізованої клітини та до їх загибелі [19]. У клітині основним енергетичним субстратом для окиснення слугують вільні жирні кислоти і глюкоза. В анаеробних умовах кінцевим продуктом окиснення глюкози є лактат, накопичення якого в міокарді є додатковим чинником депресії серцевого м'яза [18].

Раніше велике значення надавали вивченню систолічної функції серця, проте сьогодні аналіз даних літератури свідчить про те, що порушення діастолічної функції відіграє не менш важливу роль у розвитку ХСН, ніж порушення скоротливої функції серця [15]. Систолічна дисфункція ЛШ супроводжується зниженням фракції викиду (ФВ), збільшенням кінцеводіастолічного об'єму і зменшенням серцевого викиду спочатку під час фізичного навантаження, а згодом і у стані спокою. Діастолічну ХСН визначають за відносним чи абсолютним зниженням ударного об'єму серця [27]. Можна розглянути модель виникнення ФВ ЛШ. Відомо, що ЛШ становить собою складну тришарову м'язову модель. Епі- та ендокард – це “спадне” і “висхідне” коліна єдиного м'яза, який кріпиться близько основи серця, веретеноподібно охоплює верхівку (епікардіальний шар) і повертається до основи серця (ендокардіальний шар). Скорочення цих шарів визначає позадвожне вкорочення ЛШ з його частковою ротацією. Середній, більш товстий м'язовий шар забезпечує скорочення серця по короткій поперечній осі. Згідно із законами гідродинаміки, при правильній геометрії скорочення ЛШ, який має форму еліпсоїда обертання, основний внесок у величину ФВ ЛШ робить систолічне вкорочення камер серця саме по короткій (поперечній) осі, меншою мірою цей показник злежить від укорочення серця по довгій (поперечній осі). Отже, ФВ ЛШ відображає в основному скорочення середнього м'язового шару і лише частково – скорочення ендо- та епікарда. Це принципово важливо для розуміння ролі зниження ФВ ЛШ в процесі виникнення і прогресування ХСН [14].

У зв'язку з істотним постарінням населення світу й України кількість хворих на ХСН невідомо зростає. Проте причини та патогенез ХСН залишаються не докінця з'ясованими і потребують подальшого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беленков Ю. Н. Оксидативний стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилоторская [и др.] // Кардиология. Сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 4–9.
- Бланар О. Л. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики / О. Л. Бланар, В. М. Жебель, О. Л. Старжинська // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 39–44.
- Бобров В. А. Хроническая сердечная недостаточность: алгоритм рациональной фармакотерапии / В. А. Бобров, І. В. Давидова // Ліки України. – 2009. – № 5. – С. 16–23.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
- Внутрішня медицина: підручник / Н. М. Середюк, Є. М. Нейко, І. П. Вакалюк та ін.; за ред. Є. М. Нейка. – К. : Медицина, 2009. – 1004 с.
- Диссинхронія серця та її патогенетичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Д. Є. Волков, О. О. Крахмалова, М. А. Власенко, Д. О. Лопін // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 65–69.
- Giordano F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 500–508.
- Acute ET_A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure / M. M. Givertz, W. S. Colucci, T. H. LeJemtel [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2922–2927.
- Іванов С. Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С. Г. Иванов, М. Ю. Ситникова, Е. В. Шляхто // Кардиология СНГ. – 2006. – № 4. – С. 267–270.
- Ільницька М. Р. Європейські рекомендації з діагностики і лікування хронічної серцевої недостатності / М. Р. Ільницька, В. В. Таранчук, І. С. Криворучко // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 87–106.
- Jessup M. Heart failure / M. Jessup, S. Brozena // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2007–2018.
- Калужин В. В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В. В. Калужин, А. Т. Тепляков, Ю. Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 71–79.
- Kass D. A. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? / D. A. Kass // J. The American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51. – P. 12–17.
- Ковалевська Л. А. Діастолічна серцева недостатність: чи багато змінилось? / Л. А. Ковалевська // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 97–102.
- Кочуева М. М. Особливості структурно-функціонального стану серця хворих із хронічною хворобою нирок на різних стадіях хронічної серцевої недостатності / М. М. Кочуева, А. С. Шалімова, К. О. Просолєнко // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 12–17.
- Kubota T. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and-stage congestive heart failure / T. Kubota, M. Miyagishima, R. J. Alvarez // J. Heart Lung Transplant. – 2000. – Vol. 19, № 9. – P. 819–824.
- Margulies K. B. Increased endothelin in experimental heart failure / K. B. Margulies, F. J. Hildebrand, A. Lerman [et al.] // Circulation – 1990. – Vol. 82. – P. 2226–2230.
- Михин В. П. Применение кардиоцитопротекторов в лечении больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью: Ренессанс старой идеи или стратегический прорыв в будущее? / В. П. Михин, В. В. Савельева // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 7 – 8. – С. 7–19.
- Міхін В. П. Роль кардіопротекторів у терапії хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу / В. П. Міхін, В. В. Савельєва // Ліки України. – 2009. – № 7. – С. 87–94.
- Mortara A. Arterial baroreflex modulation on heart rate in chronic heart failure / A. Mortara, M. T. La Rovere, G. D. Pinna [et al.] // Circulation – 1997. – Vol. 96. – P. 3450–3458.
- Науково-практична конференція робочої групи по серцевій недостатності Асоціації кардіологів України // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 86–93.
- Ольбинская Л. И. Патогенез хронической сердечной недостаточности / Л. И. Ольбинская // Врач. – 2002. – № 12. – С. 11–15.

23. Ольбинская Л. И. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности / Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова. – М. : Издательский дом “Русский врач”. – 2002. – С. 112.

24. Ольбинская Л. И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции / Л. И. Ольбинская, Ю. И. Найманн // Терапевтический архив. – 2005. – № 9. – С. 88–93.

25. Рациональна діагностика та фармакотерапія захворювань внутрішніх органів; за ред. О. Я. Бабака // Довідник лікаря “Сімейний лікар, терапевт”. – К. : ТзОВ “Доктор-Медіа”, 2011. – Т. I. – 618 с.

26. Sakai S. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart / S. Sakai, T. Miyauchi, T. Sakurai [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1214–1222.

27. Ташук В. К. Сучасні уявлення про діагностику і лікування хронічної серцевої недостатності: місце блокаторів рецепторів ангіотензину / В. К. Ташук, Т. О. Ілащук // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 114–118.

28. Целуйко В. І. Серцева недостатність / В. І. Целуйко // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 52–54.

Отримано 10.02.12

УДК 577.152.3

©Р. В. Фафула¹, Н. Е. Личковська¹, У. П. Єфремова¹, З. Д. Воробець¹, М. І. Калинський²
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹
Кентський державний університет², США

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ Na^+ , K^+ -АТФАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ Na^+ , K^+ -АТФАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ – виявлено достовірне зниження оубаїнчутливої Na^+ , K^+ -АТФази в лімфоцитах периферичної крові хворих на ревматоїдний артрит та анкілозивний спондилоартрит в 1,7 раза порівняно з практично здоровими донорами. Показано динаміку зміни Na^+ , K^+ -АТФазної активності лімфоцитів периферичної крові після проведеного лікування хворих у стаціонарі – спостерігають зростання активності ензиму і наближення його значень до контрольних. Проаналізовано зміни активності Na^+ , K^+ -АТФази залежно від віку хворих. Встановлено, що зниження активності оубаїнчутливої Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих на ревматоїдний артрит та анкілозивний спондилоартрит найбільше проявляється у пацієнтів віком до 35 років.

ВОЗРАСТЫЕ ОСОБЕННОСТИ Na^+ , K^+ -АТФАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И АНКИЛОЗИВНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ – Обнаружено достоверное снижение оубаинчувствительной Na^+ , K^+ -АТФазной активности в лимфоцитах периферической крови больных ревматическим артритом и анкилозивным спондилоартритом в 1,7 раза по сравнению с практически здоровыми донорами. Показана динамика изменения Na^+ , K^+ -АТФазной активности лимфоцитов периферической крови больных после проведенного лечения в стационаре. Наблюдается рост активности энзима и приближения ее значений к контрольным. Проанализированы изменения активности Na^+ , K^+ -АТФазы в зависимости от возраста больных. Установлено, что снижение оубаинчувствительной Na^+ , K^+ -АТФазной активности лимфоцитов периферической крови больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом наиболее проявляются у пациентов в возрасте до 35 лет.

ENZYMATIC ACTIVITY OF OUBAIN-SENSITIVE Na^+ , K^+ -ATPase IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN DONORS AND PATIENTS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS - It was shown the significant decrease of ouabain-sensitive Na^+ , K^+ -ATPase enzyme activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in 1.7 times in comparison to the practically healthy donors. The dynamics of Na^+ , K^+ -ATPase activity is observed after patient's treatment. Enzyme activity increases and approaches to its control values. The analysis of changes of Na^+ , K^+ -ATPase enzyme activity on the patients' age has been carried out. The most expressed alterations are observed in patients under age 35.

Ключові слова: Na^+ , K^+ -АТФаза, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, лімфоцити.

Ключевые слова: Na^+ , K^+ -АТФаза, ревматический артрит, анкилозивный спондилоартрит, лимфоциты.

Key words: Na^+ , K^+ -ATPase, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, lymphocytes.

ВСТУП Сьогодні проблема ревматичних захворювань (РЗ) та системних хвороб сполучної тканини надзвичайно актуальна. В Україні РЗ займають друге місце серед причин первинної інвалідності після хвороб

органів серцево-судинної системи, а тимчасова непрацездатність, викликана РЗ, поступається лише респіраторним хворобам, травмам і отруєнням. За тяжкістю діагностики, пошуком біохімічних маркерів, перебігом та вибором адекватного лікування РЗ – одні з найскладніших [7, 8, 24].

У структурі РЗ провідне місце займають ревматоїдні артрити (РА), які являють собою гетерогенну групу захворювань, що об'єднані тенденцією до хронічного прогресуючого перебігу, негативним впливом на якість життя та високою вірогідністю інвалідизації [7, 10, 19, 43]. РА – найпоширеніше запальне аутоімунне захворювання, яке має високі показники поширеності (0,5 – 1 %) і призводить до ранньої втрати працездатності та зменшення тривалості життя [7, 37]. РА є не тільки медичною, але й економічно-соціальною проблемою, що зумовлено не тільки її значною поширеністю, а й ураженням усіх вікових груп населення, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу, що призводить до зниження дієздатності, фізичної, психічної та соціальної дезадаптації і, як результат, – до ранньої та швидкої інвалідизації [8, 19, 24].

Анкілозивний спондилоартрит (АСА) або (ідіопатичний анкілозивний спондилоартрит, хвороба Бехтерева) – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини, в основі якого лежить системна дезорганізація сполучної тканини на тлі виражених аутоімунних змін в організмі. АСА характеризується хронічним прогресуючим перебігом патологічного процесу з переважним ураженням клубово-кризових суглобів та хребтового стовпа з можливим поширенням патологічного процесу на суглоби кінцівок, що призводить у подальшому до розвитку анкілозів [2, 4, 20, 32]. Поширеність АСА в різних країнах становить 0,1 – 0,8 %, а захворюваність складає 2 – 6 на 100 тис. населення [15, 26].

Незважаючи на багаточисленні дослідження, РА та АСА залишаються захворюваннями з невідомою етіологією. Найбільшу увагу дослідників привертають лімфоцити, які є ключовими клітинами імунної системи, і в кооперації з іншими видами лейкоцитів відіграють важливу роль у забезпеченні компенсаторно-протосудувальних реакцій організму [1]. Оскільки внутрішньоклітинний метаболізм лімфоцитів ґрунтується на фізіологічно і біохімічно закріпленій здатності цих клітин швидко реагувати на будь-які зміни гомеостазу в організмі, то модуляція біофізичних процесів і біохімічних реакцій у лімфоцитах настає значно раніше, ніж змінюються морфологічні та біохімічні показники [11]. Взаємозв'язок змін субпопуляційного складу та функціональної активності лімфоцитів дає змогу використовувати статус лімфоцитів в якості

“метаболічного дзеркала” організму [3, 12, 16, 18]. Беручи до уваги все вищесказане, можна припустити, що лімфоцити периферичної крові можуть бути зручною, адекватною та актуальною моделлю для вивчення багатьох процесів, зокрема патоморфологічних біохімічних та біофізичних змін, які мають місце при аутоімунній патології.

З позиції сучасної біомембранології патогенез багатьох захворювань пов'язаний зі структурно-функціональними змінами біомембран, у формуванні яких значна роль належить мембранозв'язувальним інтегральним білкам, зокрема транспортувальним системам. Іонний гомеостаз є важливим показником функціональної активності лімфоцитів периферичної крові. Він забезпечується суперпозицією різних іонотранспортувальних систем клітини, серед яких провідна роль належить Na^+ , K^+ -АТФазі. Na^+ , K^+ -АТФаза (ЕС 3.6.1.37) – маркерний ензим плазматичної мембрани і селективно інгібується оубаіном, є Ca^{2+} -незалежною, Na^+ , K^+ -активованою, Mg^{2+} , АТФ-залежною транспортувальною системою, що здійснює активне трансмембранне перенесення іонів Na^+ , K^+ і тим самим підтримує їх електрохімічні градієнти, необхідні для нормального функціонування клітини. Багаточисленні дослідження показали, що активність Na^+ , K^+ -АТФази, що відіграє ключову роль у підтриманні внутрішньоклітинного іонного гомеостазу, осмотичного балансу клітини, трансмембранного потенціалу клітин, регуляції апоптозу, розмноження і диференціювання клітини і змінюється під впливом гормонів, факторів росту і стресу [9]. Тому актуальним є дослідження, спрямовані на виявлення ензиматичної активності транспортувальних систем лімфоцитів у нормі та при розвитку патологічних станів, зокрема при РЗ.

Метою дослідження було визначити зміни ензиматичної (АТФ-гідролазної) активності оубаїнчутливої Na^+ , K^+ -АТФази в лімфоцитах периферичної крові хворих на РА та АСА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За темою роботи проведено обстеження та лікування 22 хворих на РА (82 % жінок, 18 % чоловіків) та 17 хворих на АСА (32 % жінок, 68 % чоловіків) віком від 18 до 61 року (середній вік (38 ± 2) років), які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. Контрольну групу становили практично (клінічно) здорові донори, репрезентативні за віком та статтю ($n = 15$).

Моноядерні лімфоцити периферичної крові людини виділяли з гепаринізованої свіжоотриманої крові хворих і донорів у градієнті концентрації фікол-тріумбразу ($r = 1,08 \text{ г/см}^3$) [34]. Цілісність і життєздатність лімфоцитів, яка в усіх дослідках була не менше 95 %, оцінювали за забарвленням трипановим синім [40].

Для пермеабілізації мембран лімфоцитів периферичної крові та розкриття латентної Na^+ , K^+ -АТФазної активності до суспензії лімфоцитів додавали 0,2 % сапонін. Ця методика ґрунтується на роботах, виконаних на еритроцитах, лімфоцитах і сперматозоїдах [6, 13, 14, 22, 23].

Визначення загальної АТФазної ензиматичної активності лімфоцитів проводили при 37°C у середовищі інкубації (об'єм – 1 мл) такого складу (мМ): 30 NaCl , 120 KCl , 5 MgCl_2 , 1,5 АТФ, 1 ЕГТА, 1 NaN_3 (інгібітор

мітохондріальної АТФази) [36], 20 Нерес-Трис-буфер ($\text{pH} = 7,4$), 0,1 мкМ тапсигаргін (селективний інгібітор Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази Е(С)ПР) [36]. Наявність Ca^{2+} -хелатора ЕГТА в середовищі інкубації забезпечувало зв'язування в ньому ендогенних іонів Ca^{2+} . Ензиматичну реакцію ініціювали внесенням до інкубаційного середовища аліквоти лімфоцитарної суміші (100 мкл); кількість білка у пробі не перевищувала 50 – 100 мкг/мл. Вміст білка у лімфоцитарній суміші визначали методом Лоурі [41]. Тривалість інкубації – 5 хв. Реакцію зупиняли додаванням 1 мл охолодженого стоп-розчину наступного складу: 1,5 М натрій ацетат, 3,7 % формальдегід, 14 % етанол, 5 % ТХО.

У дослідках контролем на неензиматичний гідроліз АТФ було стандартне середовище інкубації, яке не містило досліджуваної пробі. Як контроль на кількість ендогенного неорганічного фосфору в лімфоцитарній суміші використовували суспензію лімфоцитів у фізіологічному розчині. Кількість продукту реакції визначали за методом W. Rathbun, V. Betlach [42] і виражали у мкмоль P_i /хв-мг білка. Величину оубаїнчутливої Na^+ , K^+ -АТФазної активності обчислювали за різницею між величиною загальної АТФазної активності й базальної Mg^{2+} -активності у присутності оубаїну (1 мМ).

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики. Варіаційно-статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У мембрані лімфоцитів ідентифіковано Na^+ , K^+ -АТФазу, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу [6, 22, 39], Mg^{2+} -АТФазу (базальну) [29, 39] ензиматичні системи. Результати клінічних досліджень функціональної активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів периферичної крові є вкрай обмеженими, що пояснюють невеликою кількістю біологічного матеріалу, який можна виділити з крові хворих.

У результаті проведених досліджень встановлено, що оубаїнчутлива Na^+ , K^+ -АТФазна активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові у практично здорових осіб становить $(6,32 \pm 0,14)$ мкмоль P_i /хв-мг білка. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими дослідниками раніше [6, 22], однак абсолютні значення АТФгідролазної активності дещо відрізняються, що зумовлено високою варіабельністю ензиматичної активності Na^+ , K^+ -АТФази при медико-біологічних дослідженнях, а також незначними модифікаціями лабораторних методів визначення активності ензиму. У хворих на РА оубаїнчутлива Na^+ , K^+ -АТФазна активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові істотно відрізняється від контрольної групи і складає $(3,63 \pm 0,29)$ мкмоль P_i /хв-мг білка. У другій досліджуваній групі (хворі на АСА) ензиматична активність Na^+ , K^+ -АТФази сапонін-перфорованих лімфоцитів становить $(3,80 \pm 0,26)$ мкмоль P_i /хв-мг білка (рис. 1).

Вивчення змін Na^+ , K^+ -АТФазної активності при патологічних станах викликає значний інтерес в дослідників у медико-біологічній практиці. Зокрема, показано значні порушення механізмів оубаїнчутливого і оубаїнрезистентного транспортування моновалентних іонів при багатьох психічних порушеннях [17, 25, 30]. Виявлено достовірне зниження активності Na^+ , K^+ -АТФази еритроцитів у хворих з миготливою арит-

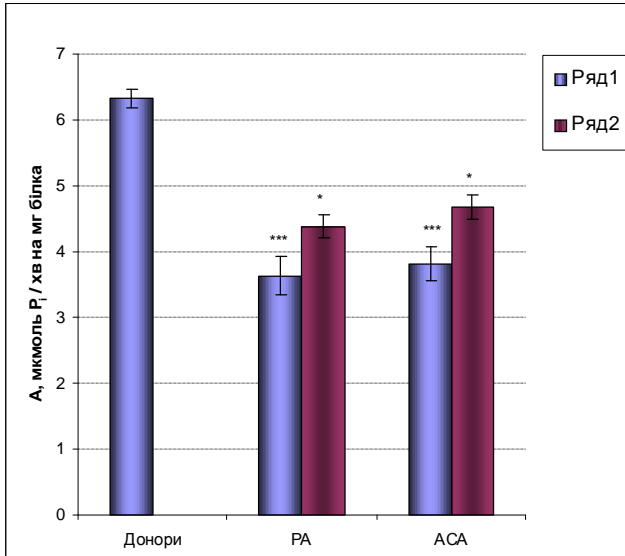


Рис. 1. Оуабайнчутлива Na^+ , K^+ -АТФаза активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові донорів та хворих на РА та АСА. Визначення на момент госпіталізації у стаціонар (ряд 1) та після проведеного лікування (ряд 2), мкмоль $\text{P}_i/\text{хв} \cdot \text{мг}$ білка.

Примітки: 1. У ряді 1 *** $P < 0,001$ стосовно величин у лімфоцитах в осіб групи порівняння (практично здорові донори);
2. У ряді 2 * $P < 0,05$ стосовно величин у ряді 1 (до лікування);
3. РА – хворі на ревматоїдний артрит ($n = 22$);
4. АСА – хворі на анкілозний спондилоартрит ($n = 17$).

мією, шлуночковою і надшлуночковою екстрасистолею [31], гіпертонією [21]. Показано, що має місце зниження ензиматичної активності Na^+ , K^+ -АТФази клітин печінки і головного мозку у хворих за тривалої дії етанолу [5]. Встановлено зростання рівня ензиматичної активності Na^+ , K^+ -АТФази сперматозоїдів при патоспермії [13].

Виявлено значні зміни функціональної активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів у пацієнтів з маніакально депресивним психозом [33], підвищення рівня АТФазної активності лімфоцитів встановлено у хворих на онкологічні захворювання [35, 38]. Так, показано зниження активності базальної АТФази мембран лімфоцитів при лімфомі Ходжкіна [29].

Зниження активності оуабайнчутливої Na^+ , K^+ -АТФази може вказує на те, що має місце порушення іонного гомеостазу імункомпетентних клітин при ревматичній патології. Зміни Na^+ , K^+ -АТФазної активності лімфоцитів свідчать про зміни функціональної активності імункомпетентних клітин, які можуть бути зумовлені певними впливами на мембрану і відповідно мембранозв'язувальний ензим зі сторони інших патологічних змін і процесів у цих клітинах (перекисне окиснення ліпідів біомембрани), а також може опосередковуватись через інші регуляторні механізми клітини (іони Ca^{2+} , NO). Ці результати узгоджують з даними, отриманими дослідниками раніше [27].

Оуабайнчутливу Na^+ , K^+ -АТФазну активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ визначали повторно після проведення лікування у стаціонарі. Спостерігають зростання ензиматичної активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ (рис. 2). Так, зна-

чення Na^+ , K^+ -АТФази у хворих на РА після проведеного стаціонарного лікування становить $(4,37 \pm 0,17)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв} \cdot \text{мг}$ білка; у хворих на АСА значення Na^+ , K^+ -АТФазної активності складає $(4,67 \pm 0,18)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв} \cdot \text{мг}$ білка. Наближення значень гідролазної активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ до контрольних є результатом впливу нестероїдних протизапальних препаратів на різні патогенетичні ланки захворювання. Таким чином, можна припустити, що зростання ензиматичної активності Na^+ , K^+ -АТФази і наближення її значень до контрольних свідчить про незначне відновлення у функціонуванні в імункомпетентних клітинах після проведеного лікування хворих у стаціонарі.

Поділ хворих на РЗ за віком здійснено відповідно до рекомендацій ВООЗ. Усіх пацієнтів поділили на 3 групи: молодий вік – до 35 років ($n = 18$), середній – від 35 до 45 років ($n = 7$), зрілий – старше 45 років ($n = 14$). Виявлено, що зниження ензиматичної активності оуабайнчутливої Na^+ , K^+ -АТФази сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові найбільше проявляється у хворих віком до 35 років. В інших досліджуваних групах зниження рівня АТФазної активності має дещо менш виражений характер, що може свідчити про зменшення пулу АТФази, а також зниження імунологічної реактивності організму з віком.

Відомо [44], що ензиматична активність Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів з віком знижується. Це зумовлено тим, що з віком відбувається зменшення функціонального резерву (пулу) Na^+ , K^+ -АТФази, про що свідчить зниження приросту Na^+ , K^+ -АТФази при стимуляції адреналіном у хворих похилого віку порівняно з молодими. Разом з тим, піку свого розвитку імунна система досягає в період статевого дозрівання, коли

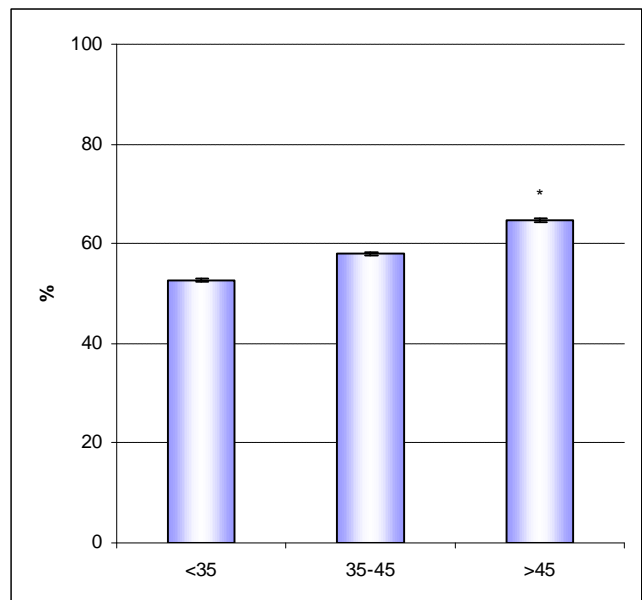


Рис. 2. Відсоток відхилення оуабайнчутливої Na^+ , K^+ -АТФазної активності сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЗ різних вікових груп ($n = 39$) на момент госпіталізації у стаціонар, % стосовно практично здорових донорів ($n = 15$).

Примітки: 1. $P < 0,05$ стосовно середньої величини активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів хворих на РА і АСА всіх вікових груп;
2. Зміни між групами не достовірні.

організм людини повністю сформований, а з віком діяльність імунної системи поступово знижується, наперед відбувається зменшення клітинного імунітету. Унаслідок вікової інволюції тимуса страждає вся система Т-лімфоцитів: зменшується кількість зрілих Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів у крові, що зумовлює послаблення клітинної та гуморальної імунної відповіді (зменшується кількість IgG і IgA). Знижується також фагоцитарна активність. З іншого боку, в похилому віці підвищується рівень гаммаглобуліну, тобто організм виробляє антитіла до власних клітин. Тому з віком збільшується ризик виникнення аутоімунних захворювань. Отже, на наступному етапі досліджень ми спробували визначити величину зміни Na^+ , K^+ -АТФазної гідролазної ензиматичної активності лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЗ залежно від віку хворих.

ВИСНОВКИ Виявлено достовірне зниження оубаїнчутливої Na^+ , K^+ -АТФазної активності у лімфоцитах периферичної крові хворих на РА та АСА у приблизно 1,7 рази порівняно з практично здоровими донорами. Показано динаміку змін АТФгідролазної активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів після проведеного лікування у стаціонарі. Спостерігають зростання активності ензиму і наближення його значень до контрольних. Встановлено, що зниження оубаїнчутливої Na^+ , K^+ -АТФазної активності лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ найбільше проявляються у пацієнтів віком до 35 років.

СПИСОК ЛТЕРАТУРИ

- Гжегоцький М. Р. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи / М. Р. Гжегоцький, О. С. Заячківська // Львів : Світ, 2001. – С. 173.
- Головач І. Ю. Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева) / І. Ю. Головач // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 42–53.
- Гомоляко І. В. Ультраструктурна характеристика нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих на хронічний холецистит / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова // Вісник морфології. – 1999. – № 5 (1). – С. 6–8.
- Горяев Ю. А. К вопросу о ранней диагностике анкилозирующего спондилоартрита / Ю. А. Горяев, Н. М. Павлова // Сибирский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 49–52.
- Дереча Л. М. Стан біологічних мембран та вміст макро- і мікроелементів в організмі тварин і людини при дії етанолу: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.01.32 “Медична біохімія”. Харківський держ. мед. універс. / Л. М. Дереча. – Харків, 2006. – 21 с.
- Кімакович О. В. Дія кватеру та пірензепіну на активність транспортних АТФаз лімфоцитів периферичної крові / О. В. Кімакович, Н. О. Підковка, З. Д. Воробець // Практична медицина. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 86–89.
- Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник) / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький // Київ: МПП “Лино”, 2008. – С. 111.
- Коваленко В. Н. Сучасний стан ревматологічної служби в Україні / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба, В. М. Корнацький // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 3–4. – С. 5–6.
- Кравцов А. В. Механизмы регуляции векторных ферментов биомембран / А. В. Кравцов, И. Р. Алексеенко: – К. : Наук. думка, 1990. – С. 176.
- Кузьмина Н. Н. Ювенильный ревматоидный артрит: терминологические и классификационные аспекты / Н. Н. Кузьмина, А. В. Шайков // Журнал научно-практич. ревматол. – 2000. – № 1. – С. 35–42.
- Луговський С. П. Зміни активності ферментного спектра лімфоцитів периферичної крові при свинцевій інтоксикації (цитохімічне дослідження) / С. П. Луговський // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 2. – С. 29–32.
- Ляпин В. П. Состояние клеточного иммунитета у борцов в зависимости от времени года / В. П. Ляпин, Н. К. Казимирко // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2004. – № 4. – С. 80–82.
- Максим'юк Г. В. Активність Na^+ , K^+ і Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз та вміст K^+ , Na^+ і Ca^{2+} у спермі чоловіків при нормо- і олігоспермії / Г. В. Максим'юк, З. Д. Воробець, В. М. Беседін // Вісник. Київ. нац. ун-ту ім. Т. Шевченка. – Сер. біологія. – 2001. – Вип. 34. – С. 8–10.
- Максим'юк Г. В. Особливості транспорту іонів Ca^{2+} , K^+ , Na^+ у чоловічій спермі високої і низької якості / Г. В. Максим'юк, М. І. Бойко, Д. З. Воробець // Практична медицина. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 86–89.
- Масик О. М. Анкілозивний спондилоартрит (хвороба Бехтерева) / О. М. Масик, М. І. Швед, Н. І. Козій // Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 308 с.
- Мельников А. А. Гемостаз, липидный обмен и реологические свойства крови у спортсменов / А. А. Мельников, А. Д. Викулов, С. В. Багракова // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 6. – С. 39–42.
- Мороз О. М. Про доцільність дослідження властивостей еритроцитних іонотранспортуючих систем у психіатрії / О. М. Мороз, І. Й. Влох : Матеріали VIII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Львів–Трускавець, 2000. – С. 285.
- Мустафина Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Краморенко, В. Ю. Кобцева // Клини. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–49.
- Насонова В. А. Перспективы развития ревматологии в XXI веке / В. А. Насонова // Тер. арх. – 2008. – № 80 (5). – С. 5–8.
- Павлова Н. М. Факторы, ведущие к инвалидизации больных анкилозирующим спондилоартритом / Н. М. Павлова, Ю. А. Горьев // Сиб. мед. жур. – 2000. – № 3 – С. 60–63.
- Павловська Т. Л. Профілактика прееклампсії та перинатальної патології у вагітних з гіпертонічною хворобою: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / Т. Л. Павловська. – Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2006. – 19 с.
- Підковка Н. О. Дослідження деяких властивостей АТФаз у лімфоцитах крові людини / Н. О. Підковка, З. Д. Воробець, А. Б. Зіменковський // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 38–41.
- Порівняльне дослідження впливу каліксаренів на Na^+ , K^+ -АТФазну активність в плазматичній мембрані скоротливих та рухливих клітин / Т. О. Векліч, Н. С. Кочешкова, Р. В. Родік [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 20–29.
- Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Н. М. Шуба [та ін.] // – Київ, 2002. – 42 с.
- Рязанцева Н. В. Структурные нарушения и изменения активности Na , K -АТФазы в мембране эритроцитов у пациентов с невротическими расстройствами / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 7.– С. 85–88.
- Свінціцький А. С. Анкілозивний спондилоартрит: актуальні питання діагностики та лікування / А. С. Свінціцький // Здоров'я України. – 2008. – № 5 (1). – С. 75–79.
- Связь между гистохимическими показателями и ревматоидным фактором у больных ревматоидным артритом / Б. В. Заводовский, О. В. Быкова, А. В. Рвачев [и др.] // Юбилейная конференция, посвященная 15-летию НИИ клиничес-

- кой и экспериментальной ревматологии РАМН. Россия. Волгоград, 16-17 мая 2000 г. – С. 75–76.
28. Федорова М. З. Метод комплексного исследования геометрии, площади поверхности, резервных возможностей мембраны и осморегуляции лейкоцитов крови / М. З. Федорова, В. Н. Левин // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 11. – С. 44–46.
29. Характер липид-белковых взаимоотношений в мембранах лимфоцитов при лимфоме Ходжкина / П. А. Казарян, С. С. Дагбашян, А. А. Пепанян [и др.] // Онкогематология. – 2008. – Т. 10, № 3.
30. Шкаволяк А. В. Дослідження Na-транспортуючих систем в діагностиці іонних мембранопатій (огляд) / А. В. Шкаволяк, Н. М. Гринчишин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2000. – № 4. – С. 63–66.
31. Шумова Н. В. Na-K-АТФаза и калий-натриевый обмен у больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушениями сердечного ритма / Н. В. Шумова // Медицина сегодня и завтра. – 2001. – № 1. – С. 39–41.
32. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl III). – P. 8–18.
33. Altered in vitro adaptive responses of lymphocyte Na⁺ K⁺-ATPase in patients with manic depressive psychosis / J. Wood, C. E. Smith, E. E. Clarke [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 1991. – Vol. 21, Issue 3. – P. 199–206.
34. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood / A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21 (Suppl. 97). – P. 77–79.
35. Ellegaard J. ATP-ase activity of lymphocytes from normal individuals and patients with cancer / J. Ellegaard, N. Dimitrov // Cancer Journal for Clinicians. – 2006. – Vol. 30 Issue 4. – P. 881–884.
36. Functionally Separate Intracellular Ca²⁺ Stores in Smooth Muscle / E. R. M. Flynn, K. N. Bradley, T. C. Muir [et al.] // J. Biol. Chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 39. – P. 36411–36418.
37. Gabriel S. E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. E. Gabriel // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2001. – Vol. 27. – P. 269–581.
38. Increased Lymphocyte ATPase Activity In Patients With Carcinomas Of The Oral Cavity And Larynx / Ellegaarda J., Traunberga H., Dorffa B. [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 1975. – V. 80, Issue 1. – P. 459–464.
39. Lichtmant A. H. Calcium transport and calcium-ATPase activity in human lymphocyte plasma membrane vesicles / A. H. Lichtmant, G. B. Segelg, M. A. Lichtman // The journal of biological chemistry. – 1981. – Vol. 256. – P. 6148–6154.
40. Mishell B. B. Selected Methods in Cellular Immunology / B. B. Mishell, S. M. Shiigi // San Francisco: W. H. Freeman and Company. – 1980. – P. 486.
41. Protein measurement with the Folin phenolreagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.
42. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // Anal. Biochem. – 1969. – Vol. 28. – P. 436–447.
43. The clinical features of rheumatoid arthritis / W. Grassi, R. De Angelis, G. Lamanna [et al.] // Eur. J. Radiol. – 1998. – Vol. I. – P. 18–24.
44. Witkowski J. M. Decrease of lymphocyte Na⁺, K⁺ ATPase activity in aged people / M. Witkowski, A. Mysliwskia, J. Mysliwskaa // Mechanisms of Ageing and Development. – 1985. – Vol. 33, Issue 1. – P. 11–17.

Отримано 15.02.12

УДК 616.441-008.6-06:616.12-008.1]-053.9(477.84)

©В. В. Кравців, О. В. Шідловський, Н. Я. Гулька

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

СЕРЦЕВІ ПРОЯВИ ТОКСИЧНОГО ЗОБА В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНІ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ

СЕРЦЕВІ ПРОЯВИ ТОКСИЧНОГО ЗОБА В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНІ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ – В роботі розглянуто особливості клінічної картини та діагностики тиреотоксичного зоба в осіб похилого і старечого віку. Встановлено, що у цих хворих класичні, специфічні симптоми токсичного зоба відсутні. В більшості випадків тиреотоксичний зоб (ТТЗ) проявляється симптомами загострення чи обтяження клінічного перебігу супутніх захворювань серця, нервової системи, органів шлунково-кишкового тракту. Постійними ознаками ТТЗ в осіб похилого і старечого віку є його серцеві прояви, зокрема такі, як тахікардія та аритмія, які одночасно можуть бути симптомами наявних супутніх ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Випадки неефективного лікування нападів чи постійної форми фібриляції передсердь загальноприйнятими методами і засобами з великою ймовірністю є тиреотоксичного генезу. Такі особливості симптоматики токсичного зоба в осіб похилого і старечого віку є причиною частих діагностичних помилок. Вони здійснюються переважно у гіперкінетичній стадії тиреотоксичного ремоделювання серця.

СЕРДЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ПАЦИЕНТОВ ПРЕКЛОННОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ В РЕГИОНЕ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА – В работе рассмотрено особенности клинической картины и диагностики тиреотоксического зоба у лиц преклонного и старческого возраста. Установлено, что в этих больных классические специфические симптомы токсического зоба отсутствуют. В большинстве случаев тиреотоксический зоб проявляется симптомами обострения или усугубления клинического течения сопутствующих заболеваний сердца, нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта. Постоянными признаками тиреотоксического зоба у лиц преклонного и старческого возраста есть его сердечные проявления, в частности такие, как тахикардия и аритмия, которые одновременно могут быть симптомами имеющихся сопутствующих ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Случаи неэффективного лечения приступов или постоянной формы фибрилляции предсердий общепринятыми методами и средствами с большой вероятностью являются тиреотоксического генеза. Такие особенности симптоматики токсического зоба у лиц преклонного и старческого возраста являются причиной частых диагностических ошибок. Они осуществляются преимущественно в гиперкинетической стадии тиреотоксического ремоделирования сердца.

CARDIAC DISPLAYS OF TOXIC GOITER IN THE PATIENTS OF DECLINING AND SENILE AGE, WHO LIVE IN THE REGION OF IODIC DEFICIT – In-process the persons of declining and senile age have the considered features of clinical picture and diagnostics of thyrotoxic goiter. It was set that for these patients classic, specific symptoms of toxic goiter is absent. In most cases a thyrotoxic goitre shows up the symptoms of sharpening or burden of clinical motion concomitant diseases of heart, nervous system, organs of gastroenteric highway. The permanent signs of thyrotoxic goitre for the persons of declining and senile age are cardiac displays, in particular such as tachycardia and arrhythmia, which simultaneously can be the symptoms of present concomitant ischemic heart disease and cardiac insufficiency trouble. Cases of ineffective treatment of attacks or permanent form of fibrillation of ventricles the generally accepted methods and facilities with large probability are thyrotoxic genesis. The persons of declining and senile age have such features of symptoms of toxic goiter reason of frequent diagnostic errors. They are carried out mainly in the hyperkinetic stage of thyrotoxic remodeling of heart.

Ключові слова: токсичний зоб, йодний дефіцит, тахікардія, аритмія, ішемічна хвороба серця, тиреотоксичне ремоделювання.

Ключевые слова: токсический зоб, йодный дефицит, тахикардия, аритмия, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксическое ремоделирование.

Key words: toxic goiter, iodic deficit, tachycardia, arrhythmia, ischemic heart disease, thyrotoxic remodeling.

ВСТУП Гіпертиреоз у літніх людей є серйозною клінічною проблемою. У пацієнтів похилого віку несвоєчасна діагностика ТТЗ є небезпечною для життя, бо низький рівень тиреотропного гормону (ТТГ) спричиняє зростання смертності від серцево-судинних захворювань у 2–5 разів [1, 2]. Перебіг тиреотоксичного зоба (ТТЗ) у людей похилого і старечого віку має багато особливостей, зокрема і таких, які стосуються його клінічних проявів, своєчасності постановки діагнозу і лікування. Постійне обговорення цих питань у науковій літературі, на жаль, не змінило ситуації стосовно кількості діагностичних помилок при встановленні діагнозу ТТЗ. У людей похилого і старечого віку ТТЗ найчастіше не діагностують тому, що симптоми його або відсутні, або ж такі, які беруть за ознаки старіння чи супутніх захворювань [3–7]. Актуальності поставленим питанням додає той факт, що поширеність гіпертиреозу в йододефіцитних регіонах з віком неупинно зростає, і серед пацієнтів старше 60 років сягає 15 і більше відсотків [8].

Метою роботи стало вивчити особливості клінічних проявів токсичного зоба в осіб похилого і старечого віку, які проживають у регіоні йодного дефіциту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Роботу виконано за даними результатів клінічних і спеціальних досліджень 107 хворих, яких лікували з приводу тиреотоксичного зоба в ендокринологічному відділенні. Вивчали анамнез захворювання, попереднє лікування і його ефективність, клінічну симптоматику тиреотоксикозу, своєчасність постановки діагнозу та причини діагностичних помилок. Вік пацієнтів від 61 до 78 років (68,2±0,49), жінок – 99, чоловіків – 8; похилого віку – 93 хворих, а старечого віку – 14. Причинами тиреотоксикозу були такі форми зоба: багатовузловий токсичний (БВТЗ) – 84 (78,5 %), вузловий токсичний (ВТЗ) – 18 (16,8 %) і дифузний токсичний (ДТЗ) – 5 (4,7 %) (табл. 1).

З анамнезу захворювання встановили, що до госпіталізації в ендокринологічне відділення 89 пацієнтів знаходились на лікуванні (амбулаторному чи стаціонарному) з приводу різних соматичних і психоневрологічних захворювань (табл. 2). До встановлення діагнозу ТТЗ 24 (26,9 %) із цих хворих від 1 до 3 разів були госпіталізовані з приводу нападів тахісистолічної форми аритмії на ґрунті фібриляції передсердь. З діагнозом ВТЗ лікувалось 18 (16,8 %) пацієнтів. Це були хворі з довготривалим анамнезом зоба, 3 з них раніше оперовані на щитоподібній залозі.

Таблиця 1. Вік хворих і клінічні форми токсичного зоба

| Вік хворих | Зоб | | | |
|------------|-----|------|-----|--------|
| | ВТЗ | БВТЗ | ДТЗ | Усього |
| 61–65 | 5 | 19 | 4 | 31 |
| 66–70 | 7 | 41 | 1 | 49 |
| 71–75 | 2 | 15 | – | 17 |
| 76–80 | 1 | 9 | – | 10 |
| Усього | 18 | 84 | 5 | 107 |

Таблиця 2. Захворювання, з приводу яких хворих лікували до встановлення діагнозу тиреотоксичного зоба

| Захворювання | Кількість випадків, % |
|--|-----------------------|
| Церебральний атеросклероз | 4 (3,7) |
| Гіпертонічна хвороба | 14 (13,1) |
| Ішемічна хвороба серця | 59 (55,2) |
| Рак органів шлунково-кишкового тракту різної локалізації | 2 (1,9) |
| Виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки | 1 (0,9) |
| Хронічний рецидивний панкреатит | 3 (2,8) |
| Астено-депресивний синдром | 4 (3,7) |
| Міастенія | 2 (1,9) |

При обстеженні застосовували загальноклінічні й фізикальні методи, сонографію щитоподібної залози (УЗД) з доплерівським скануванням, тонкоігольову аспіраційну біопсію вузлових утворів залози, рентгенографію шиї та грудної клітки, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіоскопію (ЕКС). Визначали гормональну функцію залози за показниками тиреотропного гормону (ТТГ), загального, вільного тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3), антитіла до тиреопероксидази (АтТПО).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ
Тривалість анамнезу ТТ від початку захворювання до встановлення діагнозу була від 6 місяців до 3 років. За цей час хворі неодноразово лікувались стаціонарно, чи курсами амбулаторно з приводу різних передбачуваних захворювань (табл. 2). Переважно у зв'язку з неефективністю лікування проводили поглиблене обстеження, що в кінцевому результаті сприяло встановленню діагнозу ТТЗ і направленню на лікування в ендокринологічне відділення.

Від початку захворювання на ТТЗ і при госпіталізації в ендокринологічне відділення скарги хворих були найрізноманітнішими (табл. 3).

Їх аналіз свідчить про те, що в більшості випадків вони були не характерними для ТТЗ. Правильним було б розцінювати їх як відображення типових для людей цих вікових періодів захворювань систем організму. Найчастішими є скарги, властиві для захворювань серцево-судинної системи (ССС). Із загальної кількості вони становлять 61,3 %. Другими за частотою (15,9 %) є скарги, які характеризують зміни психоемоційної сфери. Скарги, які тою чи іншою мірою вказують на захворювання щитоподібної залози, а також і ТТЗ, складають 13,2 %.

Ступінь збільшення ЩЗ визначали за класифікацією ВООЗ (2001 р.), яку прийнято як робочу в 2007 році на VII з'їзді ендокринологів України. Цей клінічний параметр має суттєве значення у діагностиці зоба. З обстежених хворих не збільшена залоза була у 2 (1,8 %), 1 ступінь збільшення залози, при якому зоб не видимий, але може пальпуватись, мав місце у 40 (37,4 %) випадках. Другий ступінь збільшення залози

(видимий зоб) мав місце у 46 (43,0 %) хворих. У 19 (17,8 %) випадках, за даними УЗД та рентгенологічного обстеження шиї і органів грудної клітки, збільшена і полінодозно трансформована залоза розміщувалась за грудниною і на шиї не пальпувалась. Цілеспрямованим фізикальним обстеженням передньої поверхні шиї методом пальпації при відомих результатах УЗД ЩЗ збільшену ЩЗ виявили лише у 42 (48,8 %) випадках. Отже, цей клінічний параметр – збільшення залози при пальпації передньої поверхні шиї у хворих похилого і старечого віку має низьку чутливість (48,8 %) і 100 % специфічність.

Об'єктивне обстеження дозволило встановити, що від надмірної маси (більше 30 % маси тіла) страждали 6 (5,6 %) хворих на БВТЗ. Дефіцит маси тіла більше 10 % мали 29 (27,1 %) хворих. Серед них були усі хворі на ДТЗ, 8 хворих – на ВТЗ та 16 – на БВТЗ. Коротка товста шия була у 32 пацієнтів. Екзофтальм мав місце лише в одному випадку ДТЗ. Амімію обличчя спостерігали у 18 (16,8 %) хворих, тремор пальців витягнутих рук – у 11 (10,3 %). Сухість шкіри відмітили у 42 (39,3 %) хворих, а гарячі й вогкі долоні – у 6 (5,6 %). Набряки нижніх кінцівок виявили у 35 (32,7 %) пацієнтів. Тахікардію мали 92 (86,0 %) хворих, а брадикардію – 4 (3,7 %). Особливістю тахікардії є тахікардія спокою, яка посилювалась навіть при незначних фізичних навантаженнях. Постійну форму аритмії виявили у 65 (60,7 %) пацієнтів. Аналіз наведених даних об'єктивного обстеження свідчить про відсутність класичних симптомів токсичного зоба. Заслужують на увагу, на нашу думку, абсолютно специфічні симптоми токсичного зоба: тахікардія спокою та миготлива аритмія. Проте їх необхідно диференціювати з проявами ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Важливим диференційно-діагностичним тестом між тиреотоксикозом й ішемічною хворобою серця є неефективність лікування тахікардії та миготливої аритмії тиреотоксичного ґенезу без тиреостатичних препаратів.

Гормональну функцію ЩЗ вивчили у всіх пацієнтів. В інтерпретації отриманих даних виділяли два варіан-

Таблиця 3. Скарги хворих на тиреотоксикоз

| Скарги | Хворі на тиреотоксикоз | | | Усього |
|---|------------------------|-------------|-----------|--------|
| | клінічні форми зоба | | | |
| | ВТЗ (n=18) | БВТЗ (n=84) | ДТЗ (n=5) | |
| Загальна слабкість | 16 | 77 | 4 | 97 |
| Швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях | 12 | 84 | 5 | 101 |
| Задишка | 7 | 74 | 3 | 84 |
| Тахікардія | 16 | 78 | 5 | 99 |
| Аритмія | 12 | 74 | 5 | 91 |
| Біль у ділянці серця в спокої | 2 | 18 | 2 | 22 |
| Біль у ділянці серця при фізичному навантаженні | 3 | 54 | 2 | 59 |
| Біль у животі | 3 | 5 | 2 | 10 |
| Апатія, депресія | 6 | 25 | 1 | 32 |
| Психоемоційна лабільність | 4 | 37 | 2 | 43 |
| Погіршення пам'яті | 7 | 28 | 1 | 36 |
| Безсоння | 4 | 12 | 1 | 17 |
| М'язова слабкість | 3 | 10 | 4 | 17 |
| Непереносимість спеки | 9 | 27 | 1 | 37 |
| Втрата апетиту, нудота, блювота | 6 | 13 | 1 | 20 |
| Набряки нижніх кінцівок | 6 | 27 | 2 | 35 |
| Закрепи | 4 | 6 | 1 | 11 |
| Нестійке випорожнення | 3 | 8 | 1 | 12 |
| Головний біль | 5 | 23 | 1 | 29 |
| Зміни голосу і фонації | 1 | 6 | | 7 |
| Втрата маси тіла | 11 | 24 | 3 | 38 |
| Надмірна маса тіла | 1 | 5 | | 6 |
| Тиснення в ділянці шиї і за груднинною | 4 | 23 | | 27 |
| Відчуття клубка в горлі | 2 | 7 | | 9 |
| Наявність зоба | 5 | 42 | | 47 |
| Розлади ковтання | | 2 | | 2 |

ти ТТ, які згідно з даними літератури нерідко являються стадіями одного процесу. Це субклінічний ТТ, при якому знижений рівень ТТГ при нормальних, у межах референтних значень, показниках вільних T_4 та T_3 і маніфестний, що характеризується зниженим рівнем ТТГ і підвищеними показниками вільних T_4 та T_3 . Результати гормональних досліджень показали, що у 76 (71,0 %) хворих рівень ТТГ знаходився у межах 0,1–0,35 мкЕд/мл, а показники загальних і вільних тироксину та трийодтироніну визначались у межах норми, тобто мав місце субклінічний варіант ТТ. У 31 випадку показник ТТГ був менше 0,1 мкЕд/мл – маніфестний варіант ТТ. При цьому в 25 з цих хворих вміст T_4 та T_3 загальної і вільної фракцій були підвищеними, а у 6 – вищими норми були лише показники трийодтироніну. Це були хворі з трийодтироніновим ТТ. Субклінічний варіант ТТ мав місце у 76 (74,5 %) хворих із вузловими формами зоба, а маніфестний – спостерігали у всіх 5 (100,0 %) випадках ДТЗ і у 26 (25,5 %)

– вузловий зоб (табл. 4). Отже, за даними гормональних досліджень були різні варіанти ТТ. За частотою серед хворих із вузловими формами зоба переважав субклінічний ТТ (71,0 %).

Ми не встановили залежної частоти між певною групою скарг і варіантом ТТ. З однаковою частотою вони мали місце і при субклінічному, і маніфестному ТТ. Очевидно, що виявлений нами спектр скарг осіб похилого і старечого віку хворих на ТТЗ і є особливістю його клінічних проявів. Причини її вбачаємо в підвищеній чутливості органів і систем організму до тиреоїдних гормонів та прогресуюче з віком зниження їх продукції ЩЗ, про що є повідомлення в літературі [9, 10]. Саме тому в людей похилого і старечого віку навіть незначні, в межах референтних значень, зміни в функціонуванні ЩЗ у бік збільшення синтезу T_4 та T_3 чи одного з них проявляються клінікою ТТ. Відомо, що люди похилого і старечого віку хворіють на гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця, цереб-

Таблиця 4. Клінічні форми зоба і тяжкість тиреотоксикозу

| Клінічні форми зоба | Тяжкість тиреотоксикозу | | | | Усього |
|---------------------|-------------------------|----|---|----------------------|--------|
| | маніфестний (n=31) | | | субклінічний (n= 76) | |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| ВТЗ | 2 | 3 | 3 | 13 (72,2 %) | 18 |
| БВТЗ | 5 | 14 | 2 | 63 (75,0 %) | 84 |
| ДТЗ | 1 | 2 | 2 | | 5 |
| Усього | 8 | 19 | 4 | 76 (74,5 %) | 107 |

Примітка. 1, 2, 3 – тяжкість тиреотоксикозу (відповідно легкий, середній, тяжкий ступені).

ральний атеросклероз, мають низку захворювань органів шлунково-кишкового тракту. На тлі субклінічного чи маніфестного ТТ та підвищеної чутливості організму до тиреоїдних гормонів ці захворювання загострюються, мають виражені клінічні прояви, які превалюють над симптомами тиреотоксикозу. В силу цього в осіб цих вікових періодів ТТЗ не має класичних клінічних проявів. Незнання чи неврахування таких особливостей клінічного перебігу ТТЗ у осіб похилого й старечого віку є причиною діагностичних помилок і неправильного, неефективного лікування.

Результати ультрасонографії ЩЗ у діагностиці зоба на сьогодні важко переоцінити. За даними УЗД визначали структуру й об'єм ЩЗ, особливості кровопостачання тканини залози і вузлових утворів у ній. Особливого значення надавали визначенню васкуляризації тканини залози та вузлів. Слід відмітити, що у всіх випадках ТТ васкуляризація паренхіми залози, вузла при солітарному чи багатовузловому зобі була підвищеною пропорційно його тяжкості. Це підтверджують результати співставлення і аналізу гормональних досліджень та УЗД.

На сьогодні немає ясності у питанні впливу субклінічного тиреотоксикозу на функцію ССС. У пацієнтів зрілого віку з субклінічним ТТ дані про можливість розвитку серцево-судинних ускладнень непереконливі [11]. Стосовно осіб похилого і старечого віку вважають, що субклінічний ТТ несприятливо впливає на показники серцевої діяльності й серцевого ритму особливо при наявності супутньої хвороби серця [2, 4]. Особливостями результатів ЕКГ у 101 хворого була тахікардія спокою з частотою серцевих скорочень від 90 до 106 на хвилину. У 81 випадку мала місце постійна форма аритмії у вигляді фібриляції передсердь. Се-

ред них було 23 (74,2 %) хворих з маніфестним і 58 (76,3 %) – з субклінічним тиреотоксикозом. Із збільшенням тривалості анамнезу тиреотоксикозу амплітуда зубців Р і Т зменшувалась, наростала тривалість і дисперсія зубця Т та зміщення сегмента ST донизу. Серцебиття більше 100 ударів на хвилину мали пацієнти, у яких було поєднання тиреотоксикозу, артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Таких хворих було 45 і у 44 (97,7 %) з них мала місце миготлива аритмія за типом фібриляції передсердь. Із 6 хворих на трийодтироніновий тиреотоксикоз у 4 була нормокардія без порушення ритму, а у 2 спостерігали тахісистоличні напади фібриляції передсердь на тлі синусового ритму з нормальною частотою серцевих скорочень. Результати аналізу даних ЕКГ вказують на те, що тахікардія і аритмія майже з однаковою частотою (74,2 і 76,3 %) мають місце як при маніфестному, так і при субклінічному ТТ. За даними ЕКГ, збільшення тривалості ТТ, його поєднання з гіпертонічною хворобою чи (та) ішемічною хворобою серця є несприятливими чинниками розладів серцевої діяльності та їх тяжкості.

У літературі є повідомлення про те, що найбільше діагностичних помилок у людей похилого і старечого віку, хворих на токсичний зоб, здійснюють у нормокінетичній та гіпокінетичній стадіях тиреотоксичного ремоделювання серця (ТТРС) [4]. В нашому дослідженні ми звернули увагу на це важливе питання своєчасності й правильності постановки діагнозу ТТЗ. Результати ЕКС вивчили у 87(81,3 %) пацієнтів. З них у 61 (80,3 %) хворого з субклінічним ТТ та у 26 (83,9 %) – з маніфестним, з яких у 7 був легкий ступінь ТТ, у 15 – середньої тяжкості й у 4 – тяжкий (табл. 6).

Таблиця 6. Стадії тиреотоксичного ремоделювання серця і тяжкість тиреотоксикозу

| Стадії | Тиреотоксикоз | | Всього |
|----------------|----------------|--------------|--------|
| | маніфестний | субклінічний | |
| Гіперкінетична | 10 (7 л +3 с) | 61 | 71 |
| Нормокінетична | 13 (12 с +1 т) | | 13 |
| Гіпокінетична | 3 (3 т) | | 3 |
| Всього | 26 | 61 | 87 |

Примітка. л, с, т – тяжкість тиреотоксикозу (відповідно легкий, середній, тяжкий ступені).

Гіперкінетичну стадію ТТРС виявлено у 10 хворих з маніфестним ТТ (з них 7 – легкого ступеня і 3 – середнього) та у всіх обстежених (61 хворий з субклінічним тиреотоксикозом). Нормокінетична стадія мала місце у 13 хворих на ТТЗ з клінічними проявами маніфестного тиреотоксикозу. З них у 12 був ТТ середньої тяжкості й у 1 випадку – тяжкого ступеня. Гіпокінетичну стадію діагностовано у 3 хворих з тяжким маніфестним тиреотоксикозом. З 26 хворих на ТТЗ із маніфестними проявами ТТ первинний діагноз зоба було встановлено у 18, а у 8 (30,8 %) він був помилковим. У випадках помилкового діагнозу в 5 хворих була гіперкінетична стадія та у 3 – нормокінетична. Всі пацієнти з субклінічним ТТ мали гіперкінетичну стадію ТТРС і у всіх них діагноз токсичного зоба було встановлено лише при повторних зверненнях до лікаря. В кожному з цих випадків про-

дити аналіз діагностичних помилок складно. Варто лише звернути увагу на те, що у 59 (89,4 %) з цих хворих було поєднання ТТЗ з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, або ж з цими захворюваннями обома. Безперечно, в таких випадках діагностика ТТЗ є складною. На нашу думку складність її зумовлена ще і тим, що в осіб похилого й старечого віку ТТЗ маніфестує не класичними проявами тиреотоксикозу, а симптомами обтяження тяжкості клінічного перебігу чи загострення наявних захворювань ССС, нервової системи та органів шлунково-кишкового тракту.

ВИСНОВКИ 1. У регіоні йодного дефіциту в осіб похилого і старечого віку в структурі тиреотоксичного зоба переважають вузлові форми з субклінічним варіантом тиреотоксикозу та гіперкінетичною стадією тиреотоксичного ремоделювання серця.

2. Особливостями клінічного перебігу токсичного зоба в осіб похилого і старечого віку є відсутність класичних симптомів. Він проявляється ознаками загострення чи обтяження клінічного перебігу супутніх захворювань серцево-судинної, нервової та травної систем.

3. Постійними об'єктивними ознаками ТТЗ у осіб похилого і старечого віку є його серцеві прояви, зокрема такі, як тахікардія та аритмія, які також одночасно можуть бути наявними супутніми симптомами ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Для встановлення тиреотоксичного генезу цих симптомів необхідно проводити диференційну діагностику з урахуванням результатів гормональних досліджень, ЕКГ, ЕКС.

4. Резистентні до загальноновживаної терапії напади чи постійна форма фібриляції передсердь і застійна серцева недостатність є важливими ознаками тиреотоксичного зоба з субклінічним чи маніфестним варіантами перебігу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyro-tropin result: a 10-year cohort study J. V. Parle, P. Maisonneuve, M. C. Sheppard [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358(9285). – P. 861–865.
2. Franklyn J. Hyperthyroidism in Aging / J. Franklyn, J. Parle // Updated: February 23, 2007, <http://www.endotext.org/aging/aging8/aging8.html>

3. Thyroid Disorders in Elderly Patients / U. Shakaib Rehman, W. Dennis Cope, D. Anna Senseney Walter Brzezinski // *South Med. J.* – 2005. – Vol. 98 (5). – P. 543–549.

4. Зубкова С. Т. Особенности сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе / С. Т. Зубкова / *Здоров'я України*. – 2008. – № 20/1. – С. 50–51.

5. Петунина Н.А. Особенности течения заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста / Н. А. Петунина // *Медицинский вестник*. – 2007. – <http://medvestnik.ru/2/6/8565/view.html>

6. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation / J. Auer, P. Scheibner, T. Mische [et al.] // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 142. – P. 838–842.

7. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Arch. Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1675–1678.

8. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey / F. Aghini-Lombardi, L. Antonangeli, E. Martino [et al.] // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1999. – Vol. 84. – P. 561–566.

9. Pearce E. N. Subclinical thyrotoxicosis / E. N. Pearce, L. E. Braverman // *Thyroid international* – 2001. – Vol. 5.

10. Фадеев В. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста / В. В. Фадеев // *Thyroid International*. – 2007. – № 3.

11. Быстрова Т. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе / Т. В. Быстрова, Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – Т. 1, № 3. <http://www.consilium-medicum.com/heartdisease/article/7159/>

Отримано 26.03.2012

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ГІПОТИРЕОЗУ

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ГІПОТИРЕОЗУ – Тиреоїдні гормони виявляють як агоністичну, так і антагоністичну дію щодо інсуліну в різних органах. Дефіцит або надлишок тиреоїдних гормонів змінює природний баланс. Обстежуючи хворих із гіпотиреозом, у нашому дослідженні виявлено підвищення глікованого гемоглобіну та індексу HOMA-IR, що вказує на інсулінорезистентність. Виявлення цієї особливості вимагає подальшого вивчення.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ГИПОТИРЕОЗА – Тиреоидные гормоны оказывают как агонистические, так и антагонистическое действие по инсулину в разных органах. Дефицит или избыток тиреоидных гормонов изменяет естественный баланс. Обследуя больных с гипотиреозом, в нашем исследовании выявлено повышение гликированного гемоглобина и индекса HOMA-IR, что указывает на инсулинорезистентность. Обнаружение этой особенности требует дальнейшего изучения.

CHANGES OF INDICIS IN CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM – Thyroid hormones exert both insulin agonistic and antagonistic actions in different organs. Lack or excess of thyroid hormones change fine metabolic balance in man. Our investigation reveals elevation of glycated hemoglobin and index HOMA-IR in patients with hypothyroidism. These latter changes need further examination.

Ключові слова: синдром гіпотиреозу, інсулінорезистентність, глікований гемоглобін, індекс HOMA-IR, левотироксин.

Ключевые слова: синдром гипотиреоза, инсулинорезистентность, гликированный гемоглобин, индекс HOMA-IR, левотироксин.

Key words: hypothyroidism, insulin resistance, glycated hemoglobin, index HOMA-IR, levothyroxin.

ВСТУП Ефекти тироксину і трийодтироніну на глюкозний гомеостаз характеризуються різноплановим впливом. Незважаючи на те, що вперше на це звернув увагу Alberto Houssay ще у 1947 році, зміни показників вуглеводного обміну при синдромі гіпотиреозу мало вивчено. Тиреоїдні гормони виявляють як агоністичну, так і антагоністичну дію щодо інсуліну в різних органах. Дефіцит або надлишок тиреоїдних гормонів змінює природний баланс [1]. Вважають, що надмір тиреоїдних гормонів спричиняє розвиток вторинного цукрового діабету, навіть появу кетоацидозу. Натомість при гіпотиреозі, замість зниження рівня глюкози в крові, низка вчених спостерігає підвищення рівня глікованого гемоглобіну та інсулінорезистентності. Існують протилежні міркування щодо впливу гіпотиреозу на глікемію – від розвитку гіпоглікемії до появи цукрового діабету [2]. Крім вуглеводного, при гіпотиреозі страждає і ліпідний обмін. Отож, метою нашої роботи було з'ясувати закономірності змін показників

вуглеводного та ліпідного обміну у хворих із синдромом гіпотиреозу до та після замісної терапії еутироксом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження ввійшли 38 хворих (середній вік (48 ± 7) років), з них 23 жінок і 15 чоловіків із синдромом гіпотиреозу, що виник на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Хворих відбирали під час здійснення консультацій на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і на кафедрі ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. Рандомізовані для дослідження хворі не мали значущої супутньої патології і не отримували жодного іншого лікування, крім замісної терапії, яку було призначено під час консультації. Хворі отримували еутирокс (міжнародна назва левотироксин) залежно від необхідності у дозі від 50 до 125 мкг зранку з метою досягнення еутиреозу. Тривалість лікування становила (125 ± 15) днів. Ступінь ІР встановлювали за такими показниками: рівень базального інсуліну (Інсулін), індекс маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг) / квадрат зросту (m^2), окружність талії (ОТ), індекси ІР: HOMA-IR. Показник HOMA-IR обчислювали за формулою: $HOMA-IR = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)} / 22,5$. Вміст HbA1c визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи (цілком автоматизованого аналізатора) для визначення вмісту гемоглобіну D-10™ компанії “Bio-Rad” (США). Визначали концентрації інсуліну, С-пептиду, тиреотропного гормону (ТТГ) методом імуноферментного аналізу з використанням аналізатора “Stat Fax – 303”, набором реактивів DRG (USA), а також концентрації вільного трийодтироніну методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів DAI (USA). Загальний холестерин (ХС) у сироватці крові визначали за реакцією Лібермана-Бурхардта за методом Ілька (АТ “Реагент”). Концентрацію ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) визначали за допомогою набору реагентів “ЛВП-ХОЛЕСТЕРИН-НОВО” (ЗАТ “Вектор-Бест”, м. Новосибірськ), вміст тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові набором реактивів за допомогою екстракційного методу Флетчера (АТ “Реагент”). Статистичний аналіз проводили варіаційно-статистичним методом. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними за умови $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з таблиці, на тлі лікування еутироксом (левотироксином) виявили достовірне зниження вмісту загального холестерину від значень $(6,26 \pm 0,65)$ до $(5,00 \pm 0,41)$ ммоль/л, рівня холестерину ліпопротеїдів низької густини від $(3,46 \pm 0,31)$ до $(2,58 \pm 0,20)$ ммоль/л, концентрації тригліцеридів від $(2,88 \pm 0,70)$ до $(1,40 \pm 0,14)$ ммоль/л. Індекс HOMA-IR достовірно змен-

шився до значень $2,93 \pm 0,19$ порівняно з вихідними показниками – $3,14 \pm 0,42$. Після більш як чотиримісячного спостереження констатовано достовірне зниження рівня глікованого гемоглобіну від $(5,61 \pm 0,45)$ до $(5,38 \pm 0,37)$ %. Виявлено достовірне зниження індексу маси тіла від $(23,41 \pm 2,56)$ до $(21,27 \pm 2,16)$ кг/м². Під впливом еутироксу отримали достовірне зменшення вмісту тиреотропного гормону від $(15,21 \pm 2,21)$ до $(4,22 \pm 0,61)$ мкМО/мл і зростання вмісту вільного три-

йодтироніну від $(2,11 \pm 0,14)$ до $(3,13 \pm 0,56)$ пг/мл, що вказує на компенсацію синдрому гіпотиреозу і досягнення еутиреозу. Достовірних змін за даними інсуліну, С-пептиду, глюкози натще і вмісту ліпопротеїдів високої густини не спостерігали. В одного хворого вміст глікованого гемоглобіну не зменшився. Після додаткового обстеження було встановлено діагноз вперше виявленого цукрового діабету 2 типу і хворого виключено із дослідження (табл.).

Таблиця. Параметри вуглеводного і ліпідного обміну обстежених хворих із синдромом гіпотиреозу

| Параметр | До лікування | Після лікування |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| Загальний холестерин (ммоль/л) | $6,26 \pm 0,65$ | $5,00 \pm 0,41^*$ |
| ЛПНГ (ммоль/л) | $3,46 \pm 0,31$ | $2,58 \pm 0,20^*$ |
| ЛПВГ (ммоль/л) | $1,62 \pm 0,05$ | $1,72 \pm 0,04$ |
| Тригліцериди (ммоль/л) | $2,88 \pm 0,70$ | $1,40 \pm 0,14^*$ |
| Індекс НОМА-IR | $3,14 \pm 0,42$ | $2,93 \pm 0,19^*$ |
| HbA1c (%) | $5,61 \pm 0,45$ | $5,38 \pm 0,37^*$ |
| ІМТ (кг/м ²) | $23,41 \pm 2,56$ | $21,27 \pm 2,16^*$ |
| Тиреотропний гормон (мкМО/мл) | $15,21 \pm 2,21$ | $4,22 \pm 0,61^*$ |
| Вільний трийодтиронін (пг/мл) | $2,11 \pm 0,14$ | $3,13 \pm 0,56^*$ |
| С-пептид (пмоль/л) | $833,90 \pm 57,67$ | $716,91 \pm 58,56$ |
| Інсулін (мМО/мл) | $10,35 \pm 1,37$ | $9,12 \pm 0,86$ |
| Глюкоза натще (моль/л) | $4,09 \pm 0,52$ | $4,25 \pm 0,47$ |

Примітка. * – вірогідна різниця у результаті лікування.

У результаті проведеного лікування було досягнуто еутиреоїдного стану в досліджуваних нами хворих. Разом з тим, відмітили позитивні зміни ліпідного обміну за усіма показниками, крім ЛПВГ, що узгоджується з іншими даними [3]. Вважають, зокрема, що на відміну від атеросклерозу рівень ЛПВГ при гіпотиреозі практично не змінюється, чим пояснюють відносно меншу частоту виникнення інфаркту міокарда. Зрозумілим щодо патогенезу гіпотиреозу було й зменшення ІМТ, що можемо пояснити відновленим енергетичним обміном через достатній вміст у крові гормонів щитоподібної залози.

Щодо вуглеводного обміну нами виявлено підвищення глікованого гемоглобіну та індексу НОМА-IR перед початком замісної терапії левотироксину, як також і достовірне зниження цих параметрів після досягнення еутиреозу. Отож, наші спостереження узгоджуються з низкою авторів, де окрім обраних показників було зафіксовано зростання глікованого альбуміну до лікування левотироксину [4, 5]. Висловлено припущення, що глікований гемоглобін зростає у силу пригнічення еритропоезу [4]. Ми не можемо цілком відкинути це твердження, оскільки не вивчали показників розширеного аналізу крові, але підвищення індексу НОМА-IR і його зниження на тлі замісної терапії вказує на наявний зв'язок між гіпотиреозом і порушенням чутливості тканин до інсуліну. Таку характерну особливість при гіпотиреозі між зниження гормонів щитоподібної залози та індексом інсуліно-резистентності НОМА спостерігали й інші [6].

Отже, зв'язок між зниженою функцією щитоподібної залози та порушеннями вуглеводного обміну в напрямку підвищення середнього рівня глюкози у крові та появи інсулінорезистентності заслугоує на подальше вивчення, оскільки дасть можливість уточнити досі невідомі патогенетичні механізми розвитку синдрому гіпотиреозу.

ВИСНОВКИ 1. Призначення левотироксину сприяло нормалізації глікованого гемоглобіну, значень індексу НОМА-IR у хворих із синдромом гіпотиреозу.

2. Замісна терапія левотироксину дозволила досягнути еутиреозу і в нормувати показники ліпідного обміну за даними загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини та тригліцеридів.

3. Під впливом замісної терапії гіпотиреозу не спостерігали достовірних змін вмісту інсуліну і С-пептиду, а також концентрації глюкози натще та рівня ліпопротеїдів високої густини.

4. Підвищення рівня глікованого гемоглобіну поруч з відсутністю змін вмісту цукру в крові натще може вказувати на постпрандіальне зростання глюкози у крові хворих із гіпотиреозом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // J. Thyroid. Res. – 2011. – № 3. – P. 129–143.
2. Klieverik L. P. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America / L. P. Klieverik, S. F. Janssen, A. Van Riel // PMC. – 2009. – № 106, Vol. 14. – P. 5966–5971.
3. Паньків В.І. Особливості перебігу гіпотиреозу у поєднанні з ішемічною хворобою серця / В.І. Паньків // Практична ангіологія. – 2009. – № 9–10 (28–29). – С. 52–56.
4. Mee Kyoung Kim. Effects of thyroid hormone in A1C and glycated albumin levels in nondiabetic subjects with overt hypothyroidism / Kim Mee Kyoung, Kwon Hyuk Sang, Baek Ki-Hyum // Diabetes Care. – 2010. – № 33, Vol. 12. – P. 2546–2548.
5. Maratou E. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / E. Maratou, D.J. Hadjidakis, A. Kollias // European Journal of Endocrinology. – 2009. – № 160, Vol. 5. – P. 785–790.
6. Melpomeni P. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease / P. Melpomeni, K. Chrysi, N. Panagiotis // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – № 10, Vol. 5. – P. 1775–1789.

Отримано 22.02.12

УДК 616.36-004-06:616.36-008.6]-074

©О. Є. Самогальська, Т. Б. Лазарчук, Н. М. Олійник, І. В. Мерецька, О. В. Баб'як
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА СУБКОМПЕНСОВАНИЙ ЦИРОЗ

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ФІБРОЗУВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА СУБКОМПЕНСОВАНИЙ ЦИРОЗ – У статті проаналізовано рівень показників фіброзування печінки при субкомпенсованому цирозі алкогольної і вірусної етіології у хворих різної статі. Виявлено збільшення вмісту ФНП- α і колагену IV у крові незалежно від етіології процесу, більш виражене в хворих жіночої статі. Встановлено взаємозв'язки вмісту малонного альдегіду й індексу ендогенної інтоксикації еритроцитів у крові з рівнем колагену IV, що вказує на їх важливе діагностичне значення як неінвазивних маркерів щодо процесу фіброзування в печінці хворих на субкомпенсований цироз печінки.

АНАЛІЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ – В статье проводится анализ уровня показателей фиброзирования печени при субкомпенсированном циррозе алкогольного и вирусного генеза у больных разного пола. Зарегистрировано увеличение содержания ФНП- α и коллагена IV в крови независимо от этиологии процесса, более выраженное у больных женского пола. Обнаружено взаимосвязь уровней малонного альдегида и индекса эндогенной интоксикации эритроцитов в крови с уровнем коллагена IV, что свидетельствует про их важное диагностическое значение как маркеров процессов фиброзирования печени при субкомпенсированном циррозе.

ANALYSIS OF LIVER FIBROSIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH SUBCOMPENSATED CIRRHOSIS – This article analyzes the liver fibrosis indicators level in cirrhosis subcompensated alcoholic and viral origin in patients of both sexes. There was registered increase of TNP- α and collagen IV in the blood regardless of the etiology of the process is more pronounced in female patients. There was revealed the relationship of malonic aldehyde levels and the index of endogenous intoxication of red blood cells to the level of collagen IV, which indicates the importance of their diagnostic value as markers of liver fibrosis process in subcompensated cirrhosis.

Ключові слова: субкомпенсований цироз печінки, ФНП- α , колаген IV, малонний альдегід, індекс ендогенної інтоксикації еритроцитів.

Ключевые слова: субкомпенсированный цирроз печени, ФНП- α , коллаген IV, малонный альдегид, индекс эндогенной интоксикации эритроцитов.

Key words: subcompensated cirrhosis, TNP- α , collagen IV, malonic aldehyde, an index of endogenous intoxication of red blood cells.

ВСТУП Значну проблему для сучасної медицини становить фіброз і цироз печінки (ЦП) [2, 4], адже з кожним десятиліттям суттєво зростає частота циротичних уражень печінки. Це пов'язують з ростом інфікування вірусами гепатитів В, С і D, оскільки згідно з даними статистики, у 5 % населення земної кулі виявляють хронічні гепатити вірусної етіології, які в 30 % випадків трансформуються в цироз [5]. Другим ведучим етіологічним чинником розвитку фіброзу і цирозу печінки є надмірне вживання алкоголю [1, 36]. За статистичними даними у 13 тис. осіб на 1 млн діагностують алкогольні ураження печінки, які в 40 % випадків призводять до формування ЦП.

На сучасному етапі в гепатології велике значення надають розробці неінвазивних методів оцінки фібро-

зу печінкової тканини. Результати численних досліджень останніх років дозволили сформувати 2 групи таких методів, а саме, групу прямих методів, які відображають метаболізм позаклітинного матриксу та групу непрямих (сурогатних), які свідчать про порушення функції печінки при вираженому фіброзі і ЦП [4]. Прямі маркери фіброзу печінки поділяють на 4 групи. До першої групи відносять колаген (карбокситермінальний пептид проколагену I типу, амінотермінальний пептид проколагену III типу, колаген IV типу і його фрагменти), до другої – глікопротеїни і полісахариди (гіалуронова кислота, ламінін і його фрагменти, YKL-40); до третьої – колагенази і їх інгібітори (металопротеїнази, інгібітори протеїнази); до четвертої – цитокіни. Доведено кореляцію прямих сироваткових маркерів фіброзу зі стадією процесу, тому їх використання є перспективним в діагностиці печінкової патології. До непрямих серологічних маркерів відносять рутинні лабораторні тести, які свідчать про порушення функції печінки [2]. До особливостей етаноліндукованого фіброгенезу відносять прогресування фіброзу при відсутності вираженого запалення. Важливою ланкою фіброгенезу є активація цитокінів, також стимулятором колагенотворення є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), відомо при систематичному вживанні алкоголю утворюються вільні радикали, які підтримують запальний процес і викликають пошкодження печінки [3]. При алкогольному ураженні на стадії цирозу в якості сильного стимулятора синтезу цитокінів приєднується бактеріальний ендотоксин, який в значній кількості з'являється в системній циркуляції, завдяки підвищеній проникливості кишкової стінки [6]. Тому в якості показників фіброзування печінки можна розглядати і показники ПОЛ, маркери ендотоксикозу.

Метою роботи було вивчити зміни показників фіброзування печінки при ЦП алкогольної (АЦП) і вірусної (ВЦП) етіології у хворих різної статі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідженні брали участь 117 хворих на ЦП, з них – 86 з АЦП, 31 – з ВЦП, асоційованим з вірусом гепатиту С. Умовою відбору хворих обох груп була відсутність тяжкої супутньої патології і ВІЛ-інфікування та незначна тривалість ЦП (не більше 2 років від встановлення діагнозу). Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Верифікацію діагнозу проводили на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних) даних, визначали сироваткові маркери вірусів гепатиту В та С, результати ультразвукового дослідження печінки за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України. Вивчення стану вільнорадикального окиснення ліпідів проводили за рівнем малонного альдегіду (МА) методом L. Placer (1986), стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом супероксиддисмутази (СОД) у сироватці крові за методикою Е. Е. Дубініної і співавт. (1983). Показники ендотоксикозу визначали за вмістом середніх молекул у сироватці крові за методом Н. І. Габ-

ріелан і В. І. Ліпатової (1985) шляхом прямої спектрофотометрії при довжині хвилі 254 (МСМ₁) та 280 нм (МСМ₂), еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (ЕІЕ) – за методикою А. А. Тогайбаєва (1988). Визначення цитокінів ФНП- α і ІЛ-4, колагену IV проводили методом імуноферментного аналізу (“аналізатор StatFax 303 Plus”) з використанням тест-систем імуноферментного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення показників ПОЛ у обстежених хворих показало, що рівень МА в крові при ЦП в 2,3 раза вищий, порівняно із здоровими ($p < 0,05$), рівень СОД при ЦП виявився зниженим у 1,8 раза ($p < 0,05$) без вірогідної різниці в різних етіологічних групах. Співвідношення МА/СОД становило у ПЗО 0,05, а у хворих на ЦП – 0,18 ($p < 0,05$), що свідчило про виражений дисбаланс в системі ПОЛ-АОС, суттєво не відрізнялося у етіологічних групах ($p > 0,05$).

Аналіз показників у хворих різної статі виявив вірогідно вищий показник МА у жінок ($p < 0,05$), поряд з цим рівень СОД був суттєво знижений у всіх хворих без вірогідної групової різниці ($p > 0,05$). Свввідношення МА/СОД суттєво не відрізнялося у чоловіків і жінок ($p > 0,05$). При проведенні аналізу рівня МА в різних етіологічних групах залежно від статі виявлено, що при АЦП показник вірогідно вищий у жінок ($p < 0,05$). При ВЦП у жінок мала місце тільки тенденція до його підвищення ($p > 0,05$). Рівень СОД в цих групах суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$).

В обстежених хворих зафіксовано вірогідне підвищення рівня маркерів ендотоксикозу в сироватці крові без суттєвої різниці при АЦП і ВЦП ($p > 0,05$). Поряд з цим у жінок відмічено більш суттєве збільшення рівня ІЕІЕ ($p < 0,05$). Рівень маркерів ендотоксикозу ІЕІЕ і СМП₁ у жінок з АЦП виявився достовірно вищим ніж при ВЦП

($p < 0,05$), що можна пояснити токсичним впливом алкоголю [1, 3]. Аналіз показників ендотоксикозу у хворих на АЦП різної статі виявив більшу його вираженість у жінок, зокрема вірогідно вищим виявилися рівні ІЕІЕ, СМП₂ ($p < 0,05$). При ВЦП вірогідної різниці показників ендотоксикозу в чоловіків і жінок не зафіксовано.

У пацієнтів із ЦП на момент першого обстеження відмічали дисбаланс у системі цитокінів, а саме підвищення вмісту в крові прозапального цитокіну ФНП- α на тлі відносної недостатності цитокіну ІЛ-4. Так, у хворих АЦП рівень ФНП- α підвищився до $(26,41 \pm 1,85)$ пг/мл, а у групі порівняння до $(24,97 \pm 2,10)$ пг/мл, тобто у середньому відповідно в 17,6 раза та 16,6 раза вище показника ПЗО ($p < 0,05$). Підвищення рівня ФНП- α у сироватці крові свідчить про наявність в організмі активації імунітету з розвитком запальної реакції організму, з одного боку, і стимуляцію процесів фіброгенезу з іншого, що відповідає патогенезу ЦП [5]. При аналізі рівня цитокінів у хворих різної статі виявлено більш глибокі зміни у жінок, хворих на ЦП. Вірогідні відмінності зафіксовані як рівні ФНП- α , так і ІЛ-4 ($p < 0,05$). В обох етіологічних групах виявлено більш виражені зміни рівня цитокінів у жінок, хворих на ЦП, але при ВЦП спостерігали тільки тенденцію до підвищення рівня ФНП- α і зниження ІЛ-4 ($p > 0,05$), при АЦП рівень ІЛ-4 у жінок був вірогідно нижчим, ніж у чоловіків ($p < 0,05$) (табл. 1).

В обстежених хворих зареєстровано вірогідне підвищення рівня колагену IV у 7,5 раза, порівняно з ПЗО ($p < 0,05$), без суттєвої різниці в групах АЦП і ВЦП ($p > 0,05$) (табл. 2).

З аналізу рівня колагену IV у хворих залежно від статі вірогідно видно вище значення показника у жінок ($p < 0,05$). В обох етіологічних групах виявлено більш виражені зміни рівня колагену IV у жінок, хворих на

Таблиця 1. Рівень цитокінів у хворих на ЦП різної етіології і статі

| Група хворих | | Показник | |
|--------------|-----------------|-----------------------|---------------------|
| | | ФНП- α (пг/мл) | ІЛ-4 (пг/мл) |
| ПЗО (n=20) | | 1,5 \pm 0,09 | 17,10 \pm 1,12 |
| АЦП (n =76) | чоловіки (n=58) | 24,32 \pm 2,10* | 2,08 \pm 0,11* |
| | жінки (n=28) | 31,19 \pm 3,62* | 1,66 \pm 0,11*/** |
| ВЦП (n=31) | чоловіки (n=18) | 25,40 \pm 2,27* | 1,99 \pm 0,18* |
| | жінки (n=13) | 35,60 \pm 5,43* | 1,31 \pm 0,15* |

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у чоловіків ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівень колагену IV у хворих на ЦП різної етіології і статі

| Група хворих | | Колаген IV (нг/мл) |
|--------------|-----------------|-----------------------|
| ПЗО (n=20) | | 85,47 \pm 6,78 |
| ЦП | всі (n=117) | 639,12 \pm 5,36* |
| | чоловіки (n=76) | 630,46 \pm 6,16* |
| | жінки (n=41) | 658,43 \pm 9,50*/** |
| АЦП | всі (n=86) | 639,93 \pm 6,07* |
| | чоловіки (n=58) | 631,00 \pm 6,90* |
| | жінки (n=28) | 661,00 \pm 9,25*/** |
| ВЦП | всі (n=31) | 641,60 \pm 11,30* |
| | чоловіки (n=28) | 632,72 \pm 13,94* |
| | жінки (n=13) | 652,90 \pm 15,73* |

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у чоловіків ($p < 0,05$).

ЦП, але при ВЦП спостерігали тільки тенденцію до підвищення його рівня ($p > 0,05$), при АЦП різниця була вірогідна ($p < 0,05$).

Проведено кореляційний аналіз рівня колагену IV з основними показниками, які вивчали. Виявлено наявність сильного прямого зв'язку з рівнем ФНП- α в обох етіологічних групах, при АЦП ($r = +0,852$, ($p < 0,05$); при ВЦП – ($r = +0,757$, $p < 0,05$), з рівнем МА і ІЕІЕ більш виражений зв'язок у хворих на АЦП відповідно, ($r = +0,634$, $p < 0,05$) проти ($r = +0,259$, $p < 0,05$) і ($r = +0,720$, $p < 0,05$) проти ($r = +0,487$, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ЦП спостерігають наявність кореляційного зв'язку сильного ступеня між маркером фіброзування печінки колагеном IV і рівнем ФНП- α , незалежно від етіології процесу, а також з показниками ПОЛ і ендотоксикозу, зв'язок сильнішого ступеня при АЦП.

ВИСНОВКИ 1. При ЦП виявлено збільшення вмісту ФНП- α і колагену IV в крові незалежно від етіології процесу, більш виражене у хворих жіночої статі.

2. Виявлені взаємозв'язки вмісту МА і ІЕІЕ у крові з рівнем колагену IV вказує на їх важливе діагностич-

не значення як неінвазивних маркерів щодо процесу фіброзування в печінці хворих на алкогольний ЦП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н. В. Харченко, Н. Б. Губергриц. – Киев : Новый друк, 2009. – 180 с.
2. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучас. гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 5–17.
3. Байкова И. Е. Алкогольная болезнь печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин, Л. М. Гогова // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 17 – С. 1067–1071.
4. Куришева М. А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее / М. А. Куришева // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 28. – С. 15–19.
5. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб. : Диалект; М. : БИНОМ, 2005. – 864 с.
6. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А. И. Хазанов, С. В. Плюскин, С. А. Белякин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктолог. – 2009. – № 1. – С. 43–52.

Отримано 23.02.12

ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ HELICOBACTER PYLORI ПРИ КОНТРОЛІ ЕРАДИКАЦІЇ ІНФЕКЦІЇ HELICOBACTER PYLORI У ДІТЕЙ

ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ HELICOBACTER PYLORI ПРИ КОНТРОЛІ ЕРАДИКАЦІЇ ІНФЕКЦІЇ HELICOBACTER PYLORI У ДІТЕЙ – У статті представлено дані про діагностичну ефективність неінвазивних методів виявлення H.pylori при контролі ерадикації інфекції H.pylori у дітей. Показано, що ¹³C-сечовини дихальний тест оволодіває найвищими чутливістю, специфічністю, позитивним і негативним прогностичними значеннями. Чутливість, специфічність, позитивне і негативне прогностичні значення методу визначення антигену H.pylori в калі нижче, ніж такі для ¹³C-сечовинного дихального тесту, але вище, ніж такі для серологічного дослідження (виявлення антитіл IgG до H.pylori). Серологічне дослідження показало найнижчі чутливість, специфічність, позитивне і негативне прогностичні значення. Проведене дослідження продемонструвало доцільність переважного використання ¹³C-сечовинного дихального тесту для контролю ерадикації інфекції H.pylori у дітей як найточнішого неінвазивного методу виявлення інфекції H.pylori. У ситуаціях, коли проведення ¹³C-сечовинного дихального тесту неможливо, віддавати перевагу методу виявлення антигену H.pylori в калі. Використання серологічного дослідження доцільно обмежувати в зв'язку з низькими чутливістю і специфічністю методу.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ HELICOBACTER PYLORI ПРИ КОНТРОЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ – В статье представлены данные о диагностической эффективности неинвазивных методов выявления H.pylori при контроле эрадикации инфекции H.pylori у детей. Показано, что ¹³C-мочевинный дыхательный тест обладает наивысшими чувствительностью, специфичностью, позитивным и негативным прогностическими значениями. Чувствительность, специфичность, позитивное и негативное прогностические значения метода определения антигена H.pylori в кале ниже, чем такие для ¹³C-мочевинного дыхательного теста, но выше, чем такие для серологического исследования (выявление антител IgG к H.pylori). Серологическое исследование показало наименьшие чувствительность, специфичность, позитивное и негативное прогностические значения. Проведенное исследование продемонстрировало целесообразность преимущественного использования ¹³C-мочевинного дыхательного теста для контроля эрадикации инфекции H.pylori у детей как наиболее точного неинвазивного метода выявления инфекции H.pylori. В ситуациях, когда проведение ¹³C-мочевинного дыхательного теста невозможно, отдавать предпочтение методу выявления антигена H.pylori в кале. Использование серологического исследования целесообразно ограничивать в связи с низкими чувствительностью и специфичностью метода.

THE DIAGNOSIS EFFICACY OF THE NONINVASIVE METHODS FOR THE CONFIRMATION OF HELICOBACTER PYLORI AT THE ERADICATION CONTROL OF INFECTION OF HELICOBACTER PYLORI IN CHILDREN – The article presents data of the diagnosis efficacy of the noninvasive methods for the confirmation of H.pylori at the control of infection eradication in children. It is shown that ¹³C-urea breath test has the highest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the stool antigen test are lower than those for ¹³C-urea breath test and higher than those for serological method. Serological method showed the lowest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. The conducted study

has demonstrated that usage of ¹³C-urea breath test is preferred for the confirmation of H.pylori eradication in children as the most accurate non-invasive test. If ¹³C-urea breath test is inaccessible we recommend stool antigen test. Usage of serological method is desirable to be limited because of low sensitivity and specificity.

Ключові слова: хронічні гастродуоденальні захворювання, контроль ерадикації інфекції Helicobacter pylori, діти, ¹³C-сечовинний дихальний тест, метод виявлення антигену H.pylori в калі, серологічне дослідження (визначення антитіл Ig G до H.pylori).

Ключевые слова: хронические гастродуоденальные заболевания, контроль эрадикации инфекции Helicobacter pylori, дети, ¹³C-мочевинный дыхательный тест, метод выявления антигена H.pylori в кале, серологическое исследование (определение антител Ig G к H.pylori).

Key words: chronic gastroduodenal diseases, children, confirmation of H.pylori eradication, ¹³C-urea breath test, stool antigen test (HpSA), serological method (detection of Ig G antibodies to H.pylori).

ВСТУП Значна поширеність інфекції Helicobacter pylori (H.pylori) і роль, яку вона відіграє у розвитку хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфоми і раку шлунка зумовлюють виключну важливість точної діагностики H.pylori у дітей із хронічними гастродуоденальними захворюваннями.

Усі методи діагностики інфекції H.pylori поділяють на інвазивні, які потребують виконання відеоезофагогастродуоденоскопії (ВЕГДС) з отриманням біоптату слизової оболонки шлунка (СОШ), та неінвазивні [1–3, 11].

Відповідно до положень консенсусу “Маастрихт–III” підтвердження ерадикації H.pylori необхідно проводити за допомогою неінвазивних методів діагностики інфекції H.pylori [9]. Саме тому існує необхідність у неінвазивному, точному, безпечному методі, який би дозволив виявляти H.pylori у випадках, коли потрібно визначити лише H.pylori-статус. Все вищезазначене зумовило мету дослідження.

Метою дослідження було провести порівняльне дослідження діагностичної ефективності ¹³C-сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену H.pylori у калі й серологічного дослідження (виявлення антитіл IgG до H.pylori) при контролі ерадикації H.pylori у дітей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 306 дітей віком від 6 до 14 років (середній вік (11,31±2,46) року, з них 142 хлопчики та 164 дівчинки) із хронічними гастродуоденальними захворюваннями (ХГДЗ), асоційованими з інфекцією H.pylori, що повністю пройшли курс антигелікобактерної терапії. Критерії виключення з дослідження: захворювання, що є протипоказанням до проведення ВЕГДС та/або біопсії СОШ, приймання протягом 4 тижнів до включення у дослідження антибіотиків, метронідазолу, препаратів вісмуту, інгібіторів

протонової помпи, блокаторів H_2 -рецепторів, сукральфату, неспівпадання результатів гістологічного дослідження біоптатів СОШ та швидкого уреазного тесту.

Усім 306 дітям, які повністю пройшли курс антигелікобактерної терапії, через 1 місяць після закінчення лікування було проведено ВЕГДС з біопсією СОШ, гістологічне дослідження отриманих біоптатів і швидкий уреазний тест. З цих 306 дітей ерадикацію *H. pylori* було досягнуто у 272 хворих (88,02 %) та не досягнуто – у 34 хворих (11,00 %).

Для розрахунку діагностичної ефективності методів, які досліджували, при контролі ерадикації *H. pylori* ми сформували групу з 84 дітей (34 дитини (40,48 %) з не досягнутою ерадикацією *H. pylori* та 50 дітей (59,52 %), які шляхом рандомізації у межах стратифікованих груп були відібрані з 272 дітей із досягнутою ерадикацією). Всім 84 хворим було проведено ^{13}C -сечовинний дихальний тест, визначення антигену *H. pylori* у калі через 1 місяць після закінчення антигелікобактерної терапії. Серологічне дослідження виконували через 3 місяці після антигелікобактерної терапії.

^{13}C -сечовинний дихальний тест заснований на інфрачервоній ізотопній спектроскопії, що ґрунтується на порівнянні спектра поглинання газу, який досліджують, з еталонним для нього спектром поглинання. Тест є непрямим біохімічним методом визначення *H. pylori* *in vivo*, що заснований на уреазній активності бактерії [4].

Після перорального прийому розчину ^{13}C -сечовини за умови наявності у шлунку бактерії *H. pylori*, відбувається гідроліз ^{13}C -сечовини. Один із кінцевих продуктів гідролізу – вуглекислий газ ($^{13}CO_2$) виводиться через легені з повітрям, що видихають. За кількістю видихуваного $^{13}CO_2$, який визначають за допомогою інфрачервоного спектрометра, роблять заключення про наявність або відсутність *H. pylori*.

Процедура тесту. Спочатку пацієнт робить видих у пластиковий герметичний мішечок, що має маркування "0 хвилин". Відразу після цього він випиває 75 мг (при масі тіла більш ніж 30 кг) або 50 мг (при масі тіла менш ніж 30 кг) ^{13}C -сечовини, розчиненої у тест-напої. У ході дослідження використовують два основних тест-напої – 200 мл 100 % апельсинового соку і розчин лимонної кислоти [4, 7]. Завдяки великій концентрації лимонної кислоти ці напої гальмують евакуацію вмісту зі шлунку, збільшуючи експозицію реактиву на СОШ і поліпшуючи, таким чином, чутливість тесту [6]. Через 30 хв хворий робить видих у другий мішечок із маркуванням "30 хвилин". Отримані зразки аналізують за допомогою інфрачервоного спектроскопа IRIS (виробник "Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH", Німеччина). Отримані дані щодо концентрації $^{13}CO_2$ виводять на монітор комп'ютера.

Інтерпретація результатів. Висновок про наявність або відсутність *H. pylori* у пацієнта ґрунтується на різниці концентрацій $^{13}CO_2$ у пробах "30 хвилин" та "0 хвилин". Якщо вона перевищує 3,5 ‰, це означає, що хворий інфікований *H. pylori*. Результат у проміжку від 2,5 до 3,5 ‰ розцінюють як сумнівний і це вимагає проведення повторного дослідження. Якщо показник складає менш ніж 2,5 ‰, це свідчить про відсутність *H. pylori*.

Визначення антигену *H. pylori* в калі

У роботі використано тест-систему "CITO TEST *H. Pylori* Ag" фірми "CerTest Biotec. S. L.", Іспанія.

Принцип тесту. Тест є якісним імунохроматографічним аналізом для виявлення антигену *H. pylori* у зразках фекалій [5]. Під час тестування зразок вступає в реакцію із забарвленим кон'югатом (моноклональні антитіла до антигенів *H. pylori* – червоні мікросфери), який був заздалегіть нанесений та висушений на мембрані тесту. Потім суміш мігрує вздовж мембрани під дією капілярної сили й у випадку позитивного результату специфічні антитіла, які наявні на тестовій ділянці тесту, захоплюють забарвлений кон'югат. Суміш продовжує просовуватися вздовж мембрани до іммобілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці тесту, де буде з'являтися лінія зеленого кольору. Наявність цієї зеленої лінії слугує контролем достатньої кількості використаного зразка, заповнення капілярів мембрани, а також якості реагентів.

Забір і підготовка зразків. Зразки фекалій збирали в чисту ємкість. Для отримання кращого результату, тестування проводили відразу після забору зразка.

Приготування зразка 1. З пробірки знімали кришечку із паличкою та брали 250 мг зразка шляхом занурення палички в фекалії 4 рази. Закривали пробірку з розчинником та зразком фекалій. 2. Збовтували пробірку з метою отримання однорідної суспензії зразка.

Процедура тесту 1. Відрізали від блістера одну упаковку тесту, відкривали його, знімаючи верхній шар фольги. 2. Збовтували пробірку зі зразком фекалій для отримання однорідної суспензії. Зрізали кінчик кришечки. 3. Клади одну упаковку блістер-тесту горизонтально. Вносили 5 крапель (150 мкл) отриманого зразка на білу ділянку тесту. Облік результату тесту проводили на 10 хв.

Інтерпретація результату. Негативний: на білій центральній ділянці тесту (контрольна ділянка тесту) з'являється лише 1 лінія зеленого кольору (контрольна лінія). Позитивний результат: на білій центральній зоні тесту (ділянка результату тесту) в доповнення до зеленої контрольної лінії також з'являється чітка червона лінія (лінія результату).

Серологічне дослідження

У роботі використані тест-системи "Helicobacter *pylori* IgG ELISA" фірми Biohit, Фінляндія.

Принцип тесту. Визначення антитіл Ig G до *H. pylori* ґрунтується на методі імуноферментного аналізу з частково відчищеним бактеріальним антигеном *H. pylori*, адсорбованим на лунках мікропланшета, і детекторними антитілами, міченими пероксидазою хрому [10].

Процедура тесту 1. Попередні приготування. Усі реагенти та мікропланшет зігрівали до кімнатної температури. Розводили концентрат промивного буфера 1:10 дистильованою водою. 2. Розведення зразків. Зразки сироватки розводили буфером до розведення 1:200 (5 мкл + 995 мкл) та ретельно перемішували. 3. Отримання зразка. До лунок мікропланшета у подвійному екземплярі вводили по 100 мкл буфера для розведення, калібратора, негативного контролю, позитивного контролю та розчинених зразків. Лунки закривали кришкою і інкубували 30 хв при температурі 37 °C. 4. Промивка. Кожну лунку мікропланшета промивали 3 рази 350 мкл робочого розчину промивного буфера. Для видалення залишкової рідини

мікропланшет перевертали та обережно промокали його фільтровальним папером. 5. Кон'югація. За допомогою 8-канального дозатора у лунки мікропланшета вводили по 100 мкл перемішаного розведеного (1:100) розчину кон'югата. Лунки заркивали кришкою та інкубували 30 хв при температурі 37 °С. 6. Промивка. Кожну лунку мікропланшета промивали 3 рази 350 мкл робочого розчину промивного буфера.

Для видалення залишкової рідини мікропланшет перевертали та обережно промокали його фільтровальним папером. 7. Отримання субстрату. За допомогою 8-канального дозатора у лунки мікропланшета вводили по 100 мкл розчину субстрату. З моменту внесення реагента у перший стрім запускали таймер. Інкубували 30 хв при кімнатній температурі (20–25 °С). 8. Розчин, що зупиняє. За допомогою 8-канального дозатора у лунки мікропланшета вводили по 100 мкл розчину, що зупиняє реакцію. 9. Отримання результатів. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 450 нм протягом 30 хв. При постановці кожної серії аналізу використовували калібратор та контролю, що входили у склад набору.

Розрахунок результатів. Для кожної пари калібраторів контролів та зразків розраховували середнє значення оптичної щільності (А). Від розрахованих середніх значень оптичної щільності віднімали середнє значення оптичної щільності буфера для розведення. Кількість імуноферментних одиниць (EIU) розраховували за формулою:

$$\frac{X(A_{\text{зразка}}) - X(A_{\text{буфера}})}{X(A_{\text{калібратора}}) - X(A_{\text{буфера}})} \times 100 = \text{EIU зразка}$$

Інтерпретація результатів. Зниження EIU на 40 % та більше від значення EIU до лікування було критерієм досягнення ерадикації *H.pylori*. Зниження EIU менш ніж на 40 % від значення EIU до лікування було критерієм невдалої ерадикації *H.pylori* [8].

Статистична обробка отриманих даних.

Для встановлення чутливості, специфічності, позитивного та негативного прогностичних значень методів діагностики *H.pylori*, що вивчали, ми порівняли результати кожного методу з результатами двох інвазивних методів виявлення *H.pylori*. Якщо позитивний результат методу, який вивчали, співпадав з позитивним результатом двох інвазивних методів, його вважали дійсно позитивним, якщо позитивному результату методу, що вивчали, відповідав негативний результат двох інвазивних методів, він був хибно позитивним. Якщо негативний результат методу, що вивчали, співпадав з негативним результатом двох інвазивних методів, його вважали дійсно негативним. Якщо негативному результату методу, що вивчали, відповідав позитивний результат двох інвазивних методів, він був хибно негативним.

Чутливість методу розраховували за формулою 1:

$$\text{Чутливість} = \frac{ДП}{ДП + ХН} \times 100\%, \quad (1)$$

де ДП – кількість дійсно позитивних результатів, ХН – кількість хибно негативних результатів.

Для розрахунку специфічності використовували формулу 2:

$$\text{Специфічність} = \frac{ДН}{ДН + ХП} \times 100\%, \quad (2)$$

де ДН – кількість дійсно негативних результатів, ХП – кількість хибно позитивних результатів.

Позитивне прогностичне значення оцінювали за формулою 3:

$$\text{ППЗ} = \frac{ДП}{ДП + ХП} \times 100\%, \quad (3)$$

де ДП – кількість позитивних результатів, ХП – кількість хибно позитивних результатів.

Негативне прогностичне значення обчислювали за формулою 4:

$$\text{НПЗ} = \frac{ДН}{ДН + ХН} \times 100\%, \quad (4)$$

де ДН – кількість дійсно негативних результатів, ХН – кількість хибно негативних результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагностична ефективність ¹³С-сечовинного дихального тесту при контролі ерадикації *H.pylori*

Результати ¹³С-сечовинного дихального тесту серед 84 хворих виявилися дійсно позитивними у 49 хворих, дійсно негативними – у 33 хворих, хибно позитивний результат було отримано у 1 хворого, хибно негативний – у 1 хворого (табл. 1).

На підставі отриманих даних щодо дійсно позитивних, дійсно негативних, хибно позитивних та хибно негативних результатів ми розраховували чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичні значення ¹³С-сечовинного дихального тесту при контролі ерадикації *H.pylori* (рис. 1).

Таблиця 1. Результати ¹³С-сечовинного дихального тесту при контролі ерадикації *H.pylori* у дітей

| | |
|-------------------------------|----|
| Загальна кількість досліджень | 84 |
| Дійсно позитивні результати | 33 |
| Дійсно негативні результати | 49 |
| Хибно позитивні результати | 1 |
| Хибно негативні результати | 1 |

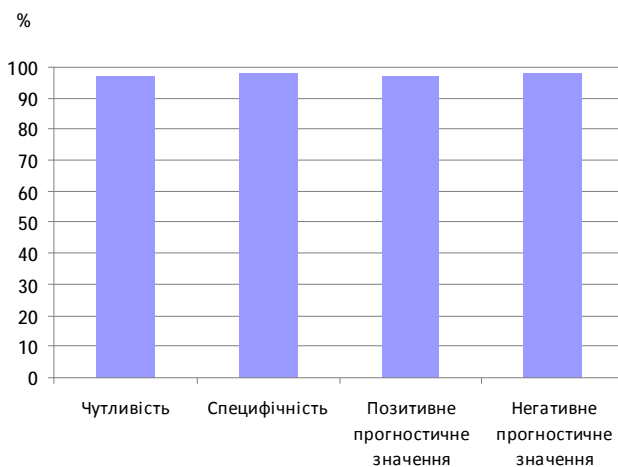


Рис. 1. Чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення ¹³С-сечовинного дихального тесту при контролі ерадикації *H.pylori* у дітей із хронічними гастроудоденальними захворюваннями.

Як видно з рисунка 1, чутливість ^{13}C -сечовинного дихального тесту при контролі ерадикації *H. pylori* становила 97,05 %, специфічність – 98,00 %, позитивне прогностичне значення – 97,05 %, негативне прогностичне значення – 98,00 %.

Діагностична ефективність методу визначення антигену *H. pylori* в калі при контролі ерадикації *H. pylori*.

Результати методу визначення антигену *H. pylori* у калі серед 84 хворих виявилися дійсно позитивними у 31 хворого, дійсно негативними – у 46 хворих, хибно позитивний результат було отримано у 4 хворих, хибно негативний – у 3 хворих (табл. 2).

На підставі отриманих даних щодо дійсно позитивних, дійсно негативних, хибно позитивних та хибно негативних результатів ми розрахували чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичні значення методу визначення антигену *H. pylori* у калі (рис. 2).

Таблиця 2. Результати методу визначення антигену *H. pylori* в калі при контролі ерадикації *H. pylori* у дітей

| | |
|-------------------------------|----|
| Загальна кількість досліджень | 84 |
| Дійсно позитивні результати | 31 |
| Дійсно негативні результати | 46 |
| Хибно позитивні результати | 4 |
| Хибно негативні результати | 3 |

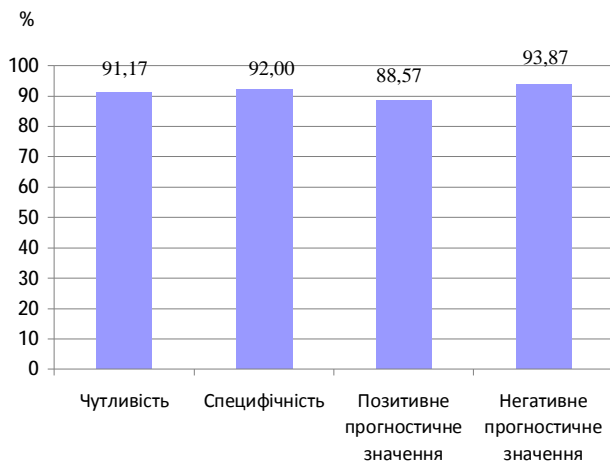


Рис. 2. Чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення методу визначення антигену *H. pylori* у калі при контролі ерадикації *H. pylori* у дітей із хронічними гастродуоденальними захворюваннями.

Як видно з рисунка 2, чутливість методу визначення антигену *H. pylori* в калі при контролі ерадикації *H. pylori* становила 91,17 %, специфічність – 92,00 %, позитивне прогностичне значення – 88,57 %, негативне прогностичне значення – 93,87 %.

Діагностична ефективність серологічного дослідження при контролі ерадикації *H. pylori*.

Результати серологічного дослідження серед 84 хворих виявилися дійсно позитивними у 24 хворих, дійсно негативними – у 32 хворих, хибно позитивний результат було отримано у 18 хворих, хибно негативний – у 10 хворих (табл. 3).

На підставі отриманих даних щодо дійсно позитивних, дійсно негативних, хибно позитивних та хибно

негативних результатів ми розрахували чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичні значення серологічного дослідження (рис. 3).

Таблиця 3. Результати серологічного дослідження при контролі ерадикації *H. pylori* у дітей

| | |
|-------------------------------|----|
| Загальна кількість досліджень | 84 |
| Дійсно позитивні результати | 24 |
| Дійсно негативні результати | 32 |
| Хибно позитивні результати | 18 |
| Хибно негативні результати | 10 |

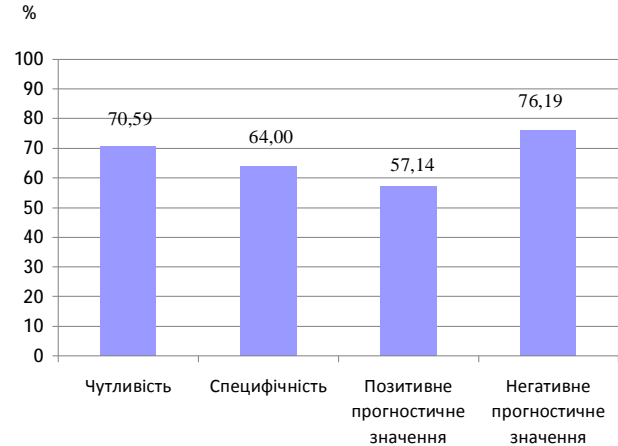


Рис. 3. Чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення серологічного дослідження при контролі ерадикації *H. pylori* у дітей із хронічними гастродуоденальними захворюваннями.

Як видно з рисунка 3, чутливість серологічного дослідження становила 70,59 %, специфічність – 64,00 %, позитивне прогностичне значення – 57,14 %, негативне прогностичне значення – 76,19 %.

Порівняння діагностичної ефективності ^{13}C -сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену *H. pylori* у калі, серологічного дослідження при контролі ерадикації *H. pylori*.

Відповідно до завдань дослідження ми провели порівняння чутливості, специфічності, позитивного та негативного прогностичних значень ^{13}C -сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену *H. pylori* у калі та серологічного дослідження (виявлення антитіл IgG до *H. pylori*) при контролі ерадикації *H. pylori* у дітей (рис. 4).

Дані, наведені на рисунку 4, демонструють, що найвищу чутливість мав ^{13}C -сечовинний дихальний тест, чутливість методу визначення антигену *H. pylori* у калі була нижчою, ніж чутливість ^{13}C -сечовинного дихального тесту, але вищою за чутливість серологічного дослідження. Серологічне дослідження мало найнижчу чутливість.

Найвищу специфічність мав ^{13}C -сечовинний дихальний тест, специфічність методу визначення антигену *H. pylori* у калі була нижчою за специфічність ^{13}C -сечовинного дихального тесту, але вищою ніж специфічність серологічного дослідження. Серологічне дослідження мало найнижчу специфічність.

Найвище позитивне прогностичне значення мав ^{13}C -сечовинний дихальний тест, позитивне прогнос-

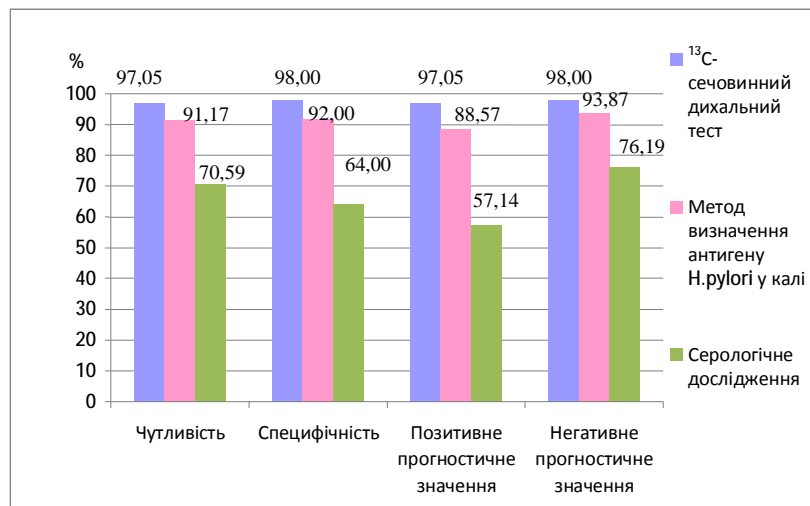


Рис. 4. Чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення ¹³С-сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену *H. pylori* у калі та серологічного дослідження при контролі ерадикації *H. pylori* у дітей із хронічними гастроудоденальними захворюваннями.

тичне значення методу визначення антигену *H. pylori* у калі було нижче за позитивне прогностичне значення ¹³С-сечовинного дихального тесту, але вище за позитивне прогностичне значення серологічного дослідження. Серологічне дослідження мало найнижче позитивне прогностичне значення.

Найвище негативне прогностичне значення мав ¹³С-сечовинний дихальний тест, негативне прогностичне значення методу визначення антигену *H. pylori* у калі було нижче за негативне прогностичне значення ¹³С-сечовинного дихального тесту, але вище за негативне прогностичне значення серологічного дослідження. Серологічне дослідження мало найнижче негативне прогностичне значення.

ВИСНОВКИ 1. ¹³С-сечовинний дихальний тест мав найвищу чутливість (97,05 %), специфічність (98,00 %), позитивне (97,05 %) та негативне (98,00 %) прогностичні значення.

2. Метод визначення антигену *H. pylori* у калі мав чутливість (91,17 %), специфічність (92,00 %), позитивне (88,57 %) та негативне (93,87 %) прогностичні значення нижчі за такі показники ¹³С-сечовинного дихального тесту, але вищі ніж показники діагностичної ефективності серологічного дослідження.

3. Серологічне дослідження мало найнижчі чутливість (70,59 %), специфічність (64,00 %), позитивне (57,14 %) та негативне (76,19 %) прогностичні значення.

Вищепераховане свідчить про те, що в дітей при контролі ерадикації *H. pylori* у ранній термін доцільно використовувати ¹³С-сечовинний дихальний тест як найточніший неінвазивний метод виявлення інфекції *H. pylori*. У випадках, коли проведення ¹³С-сечовинного дихального тесту є неможливим, перевагу віддавати методу визначення антигену *H. pylori* в калі. Використання серологічного дослідження у зв'язку з низькими чутливістю та специфічністю доцільно обмежувати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю. В. Неинвазивная диагностика хеликобактерной инфекции у детей путем качественного определения антигенов *H. pylori* в кале (CITO TEST *H. Pylori* Ag) / Ю. В. Белоусов // Дитячий лікар. – 2010. – № 4(6). – С. 50–52.
2. Бутницький Ю. І. Застосування методів виявлення *Helicobacter pylori* в ендоскопічному кабінеті / Ю. І. Бутницький, В. Ф. Лобода // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 23–24.
3. Исаева Г. Ш. Проблемы совершенствования диагностики *Helicobacter pylori* инфекции / Г. Ш. Исаева // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 257–261.
4. Кривой В. В. Модификация ¹³С-дыхательного мочевинового теста в диагностике инфекции *H. pylori* / В. В. Кривой // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 1. – С. 79–85.
5. Няньковський С. Л. Діагностика гелікобактеріозу: від ендоскопії та біопсії до імунохроматографічного аналізу / С. Л. Няньковський, О. С. Івахненко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 3 (08). – С. 1–3.
6. Breath test in pediatrics / С. Anania, L. Pacifico, G. Olivero [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 397. – № 1–2. – P. 1–12.
7. Urea Breath Test in Children: The United States Prospective, Multicenter Study / Y. Elitsur, V. Tolia, M. A. Gilger [et al.] // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14. – № 2. – P. 134–140.
8. Lerang F. Accuracy of IgG serology and other tests in confirming *Helicobacter pylori* eradication / F. Lerang, J. B. Haug, P. Moum [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33, № 7. – P. 710–715.
9. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – № 6. – P. 772–781.
10. Megraud F. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing / F. Megraud, P. Lehours // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20. – № 2. – P. 280–322.
11. Rajindrajith S. *Helicobacter pylori* infection in children / S. Rajindrajith, N. M. Devanarayana, J. H. de Silva // Saudi J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – № 2. – P. 86–94.

Отримано 03.04.12

УДК 616.12-008.331.1:616.126.3:616.133

©О. В. Юзвишина, В. П. Іванов, Л. Л. Головка

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ХАРАКТЕР СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ

ХАРАКТЕР СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ – Обстежено 289 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) та кальцинозом клапанів серця (ККС). Виявлено, що пацієнтам з ГХ та ККС притаманне патологічне ремоделювання судин (достовірне збільшення товщини інтими-медії, частоти реєстрації та сумарної кількості атеросклеротичних бляшок, максимального стенозу сонних артерій, величин індексів резистивності й пульсації). Більш несприятливі порушення структурно-функціонального стану сонних артерій встановлено у пацієнтів із ГХ та поєднаним ураженням клапанів. Достовірне збільшення товщини інтими-медії, частоти реєстрації та сумарної кількості атеросклеротичних бляшок, величин індексів резистивності й пульсації спостерігають у хворих на ГХ та ККС як при підвищенні ступеня АС, так і при порівнянні поєданого ураження клапанів та ізольованого ураження АК.

ХАРАКТЕР СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА – Обследовано 289 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и кальцинозом клапанов сердца (ККС). Выявлено, что пациентам с ГБ и ККС присуще патологическое remodelирование сосудов (достоверное увеличение толщины интимы-медии, частоты регистрации и суммарного количества атеросклеротических бляшек, максимального стеноза сонных артерий, величин индексов резистивности и пульсации). Более неблагоприятные нарушения структурно-функционального состояния сонных артерий установлено у пациентов с ГБ и сочетанным поражением клапанов. Достоверное увеличение толщины интимы-медии, частоты регистрации и суммарного количества атеросклеротических бляшек, величин индексов резистивности и пульсации наблюдают у больных ГБ и ККС как при повышении степени АС, так и при сравнении сочетанного поражения клапанов и изолированного поражения АК.

THE CHARACTER OF THE STRUCTURAL REMODELING OF THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND HEART VALVE CALCIFICATION – The study involved 289 patients with essential hypertension (EH) and heart valves calcification (HVC). Was found that patients with essential hypertension and HVC inherent pathological remodeling of blood vessels (significant increase in intima-media thickness, frequency registration and the total number of atherosclerotic plaques, maximal carotid stenosis, the index and resistance of pulsation). More adverse violation structural and functional state of the carotid arteries were in patients with established hypertension and associated lesion valves. Significant increase in intima-media thickness, frequency registration and the total number of atherosclerotic plaques, and index of resistance of pulsations observed in patients with essential hypertension and HVC.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, кальциноз клапанів серця, аортальний стеноз, структурно-функціональний стан сонних артерій, атеросклероз, ремоделювання судин.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, кальциноз клапанов сердца, аортальный стеноз, структурно-функциональное состояние сонных артерий, атеросклероз, remodelирование сосудов.

Key words: hypertension, heart valve calcification, aortic stenosis, structural and functional state of the carotid arteries, atherosclerosis, vascular remodeling.

ВСТУП Згідно з прогнозами серцево-судинні захворювання (ССЗ), які є переважачою групою хронічних захворювань в багатьох країнах світу, стануть основною причиною інвалідизації і смерті в усьому світі у XXI столітті. При гіпертонічній хворобі (ГХ) в літературі висвітлено роль структурних змін судинної стінки, переважно артеріол і капілярів, у підвищенні периферійного опору [9]. Причиною збільшення периферійного опору є зміна властивостей судинної стінки, так зване ремоделювання судин – важливий механізм, який відповідає за процеси підвищення судинного резерву, ауторегуляцію церебрального кровотоку і розвиток атеросклерозу [6]. Морфологічною основою судинного ремоделювання при ГХ є потовщення комплексу інтима-медія (КІМ) великих артерій, насамперед сонних, і, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу [2, 5]. Особливо несприятливе поєднання ГХ з атеросклеротичним ураженням сонних артерій: навіть незначне їх атеросклеротичне ураження має таке ж значення, як і гемодинамічно значущий стеноз [7]. Хворі, які страждають від ГХ і кальцинозу клапанів серця (ККС), являють собою селективну групу пацієнтів із високим глобальним ризиком розвитку серцево-судинних подій. У таких пацієнтів актуальним показником, який ще не досліджений, є товщина КІМ екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин, оскільки товщина КІМ є незалежним предиктором ризику розвитку судинних ускладнень, зокрема транзиторних ішемічних атак та інсульту [1, 12]. Чим вона вища, тим більша ймовірність розвитку інсульту [10]. Виявлено тісний взаємозв'язок між потовщенням стінки сонних артерій та ризиком кардіальних і цереброваскулярних ускладнень, причому підвищення показника товщини КІМ сонних артерій навіть у пацієнтів без проявів захворювання визначає високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [8]. Описано збільшення товщини комплексу інтима-медія сонної артерії в осіб зі склерозуванням АК [13]. Ремоделювання судин із визначенням товщини КІМ екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин у хворих на ГХ і ККС залежно від стадії ГХ, характеру клапанного ураження і ступеня аортального стенозу вивчено недостатньо, і тому є надзвичайно актуальним і важливим.

Метою дослідження стало визначити наявність і ступінь структурних змін сонних артерій на основі аналізу показників ультразвукового дуплексного сканування сонних артерій у хворих на ГХ і ККС залежно від стадії ГХ, характеру клапанного ураження і ступеня стенозу аортального клапана (АК).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежували хворих на базі кардіологічного відділення Хмельницької міської лікарні. Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували: 1) ГХ II–III стадій за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008); 2) ККС (аортального та/або мітрального), верифікований за допомогою ЕхоКГ-дослідження (ESC, 2007). У дослідження не включали хворих на ГХ I стадії та симптоматичні арте-

ріальні гіпертензії (АГ); наявністю в анамнезі відомостей про перенесену гостру ревматичну лихоманку або наявність хронічної ревматичної хвороби серця, уроджених вад клапанів серця, які могли бути причинами ураження аортального (АК) та кільця мітрального клапанів (КМК); наявністю критичного (тяжкого) аортального стенозу (площа отвору за даними ЕхоКГ-дослідження $<0,75 \text{ см}^2$ і максимальний градієнт тиску на АК $> 65 \text{ мм рт.ст.}$) або тяжкої мітральної чи аортальної недостатності, які потребували хірургічного лікування (ESC, 2007); гострим та перенесеним (до 6 місяців) інфарктом міокарда чи інсультом; ХСН ІІБ–ІІІ стадією; порушеннями серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора (часта екstrasистоля; пароксизмальна тахікардія; постійна або часто рецидивна форма фібриляції/тріпотіння передсердь, синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади ІІ–ІІІ ступеня).

Обстежено 289 пацієнтів із ГХ і ККС, які склали основну клінічну групу, у віці від 46 до 90 (середній вік $(71,3 \pm 0,52)$ років), з них 161 (55,71 %) жінка і 128 (44,29 %) чоловіків. Групу порівняння склали 80 пацієнтів того ж регіону, з них 40 (50,00 %) чоловіків – на ГХ без ККС, вони були зіставні за віком (у середньому $(72,7 \pm 1,01)$ років). Ми не визначили суттєвої різниці у середній тривалості гіпертензивного анамнезу в основній клінічній групі й групі порівняння ($(21,4 \pm 0,57)$ і $(19,6 \pm 1,09)$ років відповідно, $p=0,072$). Слід звернути увагу, що хворі з ІІ (41,9 і 52,5 % відповідно) і ІІІ стадіями ГХ (58,1 і 47,5 % відповідно) в обстежених групах були однаково часто ($p=0,24$). Аналіз характеру поділу за рівнем підвищення АТ також свідчив про однорідність хворих основної клінічної групи і групи порівняння ($p>0,80$). Так, практично у половини обстежених (56,7 і 53,8 % відповідно) спостерігали тяжку (АГ ІІІ ступеня) і у 25,3 і 31,3 %, відповідно, помірну АГ (АГ ІІ ступеня). М'яку АГ (АГ І ступеня) реєстрували лише в 18,0 і 15,0 % пацієнтів відповідно. Слід також зауважити, що частота ІХС в основній клінічній групі й групі порівняння не мала суттєвих відмінностей і була практично однаковою (51,2 і 55,0 % відповідно, $p=0,84$).

Аналіз характеру клапанного ураження, який проводили в основній клінічній групі ($n=289$) свідчив, що в більшості хворих – 215 (74,4 %) осіб реєстрували інструментальні ознаки ізольованого кальцинозу АК та значно рідше – ізольований кальциноз КМК у 29 (10,0 %) та поєднаний кальциноз АК і КМК у 45 (15,6 %) осіб. Пацієнти з ураженням АК мали ознаки стенозування АК. Ступені АС визначали згідно з європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування клапанних вад серця (І ступінь – при піковій швидкості трансортального потоку 2–3 м/с, ІІ ступінь – 3–4 м/с). Ознаки стенозування АК у вигляді легкого (стеноз І ступеня) АС і помірного (стеноз ІІ ступеня) АС було зареєстровано у 54,9 і 45,1 %, відповідно, в групі хворих із ізольованим кальцинозом АК; і у 15,6 та 84,4 %, відповідно, з поєднаним кальцинозом АК і КМК.

Визначення морфофункціонального стану загальних сонних артерій (ЗСА) в екстракраніальних відділах проводили методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування кровотоку на

апараті ULTIMA PA (Україна) з використанням лінійного датчика 5–12 МГц за методикою, що є загальноприйнятою [4]. Визначали структурно-функціональні зміни ЗСА (діаметр (d), лінійну пікову систолічну швидкість кровотоку (V), RI – індекс резистентності судин (периферичного судинного опору, індекс Пурселло), PI – індекс пульсації (індекс Гослінга)). При наявності стенозу розраховували ступінь стенозу судини відносно діаметра просвіту за формулою: $S=(D_1 - D_2) * 100 \%$, де D_1 – істинний діаметр судини, D_2 – прохідний діаметр судини. Товщину КІМ визначали як відстань між першою і другою ехогенною лінією судини згідно з методикою P. Pignoli, перша лінія являла собою межу між стінкою судини і її просвітом (tunica intima), а друга – прошарок колагену по краю адвентиції (tunica adventicia) у В-режимі на рівні біфуркації ЗСА трикратно з обчисленням середнього значення [11]. Ознаками ураження судин вважали КІМ $>0,9 \text{ мм}$ або наявність атеросклеротичної бляшки (локальні потовщення понад 1,3 мм). Електронні таблиці Excel 2003 (MS Windows) використано як структуру баз даних для збору і аналізу інформації. Статистичний аналіз проведено у програмі Statistica 8.0 (StatSoft) параметричних і непараметричних критеріїв. Дані з нормальним розподілом представлені у вигляді M (SD), дані з розподілом, відмінним від нормального, у вигляді Me (верхній кuartиль; нижній кuartиль). Для оцінки достовірності різниці розподілу в групах використовували критерій χ^2 – Пірсона, відмінностей між варіаційними рядами – критерій Манна–Уїтні–Вілкоксона (U) [3]. Відмінності вважали достовірними при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати дослідження показників структурного ремоделювання сонної артерії залежно від стадії гіпертонічної хвороби і наявності кальцинозу клапанів наведено в таблиці 1. Обидва фактори (стадія ГХ та наявність ККС) не впливали на діаметр (d) ЗСА, величини яких зіставні серед пацієнтів досліджуваних груп. Лінійні показники пікової систолічної швидкості кровотоку (V) статистично значимо збільшувались при ГХ ІІІ ст. як в групі порівняння ($p=0,012$), так і основній групі ($p<0,0001$). Крім того, у пацієнтів основної групи вони були достовірно більшими при порівнянні однакової стадії ГХ (ІІ ст. – $p=0,002$; ІІІ ст. – $p=0,008$). Відмічено потовщення КІМ у хворих на ГХ ІІІ ст., порівняно з показниками в осіб з ГХ ІІ ст. як в групі порівняння – 1,05 проти 0,9 мм ($p=0,039$), так і в основній групі – 1,10 проти 1,00 мм ($p=0,011$), тобто більш значних змін КІМ набував у хворих з ГХ ІІІ стадії. При цьому реєструвалась і достовірна відмінність при ГХ ІІІ ст. при наявності ККС ($p=0,027$), що є несприятливим фактом, оскільки існує паралелізм між збільшенням КІМ і зростанням ризику кардіоваскулярних подій. Бляшки локалізувались в основному в ділянці біфуркації ЗСА, були гомогенні, помірно ехогенності. Іноді, переважно у хворих з ІІІ стадією ГХ, визначали нечіткі межі бляшок, ехогенність носила гіпоехогенний/гетерогенний характер. У деяких пацієнтів мало місце поширення атеросклеротичних бляшок на гирло внутрішньої сонної артерії. Слід зазначити, що сумарна кількість атеросклеротичних бляшок в ЗСА мала достовірну різницю як при збільшенні стадії ГХ (група порівняння – $p=0,006$, основна група

Таблиця 1. Аналіз показників структурного ремоделювання сонної артерії залежно від стадії гіпертонічної хвороби і наявності кальцинозу клапанів

| Показники | Клінічні групи | | | | P | | | | | |
|---|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|------|--------------|-------------------|
| | ГХ II стадії (n=42) | ГХ III стадії (n=38) | ГХ II стадії і КК С (n=121) | ГХ III стадії і К КС (n=168) | 1-2 | 1-3 | 1-4 | 2-3 | 2-4 | 3-4 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | | | |
| V, м/с | 0,74 (0,68; 0,80) | 0,83 (0,74; 0,94) | 0,82 (0,74; 0,92) | 0,91 (0,86; 0,98) | 0,012 | 0,002 | <0,0001 | 0,52 | 0,008 | <0,0001 |
| D, мм | 6,3 (5,8; 6,5) | 6,4 (6,0; 6,9) | 6,2 (5,8; 6,6) | 6,3 (6,1; 6,6) | 0,12 | 0,24 | 0,87 | 0,17 | 0,56 | 0,71 |
| RI | 0,71 (0,68; 0,74) | 0,74 (0,71; 0,77) | 0,73 (0,70; 0,76) | 0,76 (0,70; 0,80) | 0,027 | 0,042 | 0,0007 | 0,14 | 0,037 | 0,004 |
| PI | 1,6 (1,4; 1,9) | 1,8 (1,4; 2,0) | 1,9 (1,7; 2,2) | 2,1 (1,8; 2,4) | 0,09 | 0,013 | <0,0001 | 0,42 | 0,040 | 0,022 |
| KIM, мм | 0,90 (0,82; 1,15) | 1,05 (0,92; 1,20) | 1,00 (0,84; 1,20) | 1,10 (0,96; 1,24) | 0,039 | 0,07 | 0,022 | 0,56 | 0,027 | 0,011 |
| Сумарна кількість атеросклеротичних бляшок | 1 (0; 1) | 1 (1; 2) | 1 (1; 2) | 2 (2; 3) | 0,006 | 0,004 | <0,0001 | 0,95 | 0,012 | 0,008 |
| Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок, абс.ч. (%) | 14 (33,3 %) | 24 (63,2 %) | 73 (60,3 %) | 120 (71,4 %) | 0,008 | 0,003 | <0,0001 | 0,76 | 0,32 | 0,048 |
| Максимальний стеноз сонних артерій, % | 20 (15; 30) | 30 (20; 40) | 25 (20; 40) | 30 (25; 50) | 0,014 | 0,029 | 0,010 | 0,12 | 0,58 | 0,09 |

Примітки: 1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ККС – кальциноз клапанів серця;

2. Порівняння абсолютних величин проведено за критерієм Манна-Уїтні, відносних – за критерієм χ^2 .

– $p=0,008$), так і при порівнянні однієї стадії ГХ цих груп між собою (II ст. – $p=0,004$, III ст. – $p=0,012$) – при ГХ була меншою, ніж у хворих з ГХ та ККС. Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок також мала достовірні відмінності як при порівнянні ГХ II і III ст. між собою – група порівняння у 33,3 проти 63,2 % ($p=0,008$), основна група у 60,3 проти 71,4 % ($p=0,048$); так і при наявності ККС у пацієнтів з ГХ II ст. – у 73 (60,3 %) знаходили атеросклеротичні бляшки, а без наявності ККС лише у 14 (33,3 %) ($p=0,003$). Атеросклеротичний процес призводив до звуження ЗСА. При визначенні ступеня зменшення просвіту судини (максимальний відсоток стенозу діаметра судини) екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин, що відбувається за рахунок вираженого атеросклеротичного процесу з формуванням атеросклеротичних бляшок, виявлено достовірну різницю в групі порівняння між II та III ст. ГХ ($p=0,014$). При порівнянні ГХ II ст. основної групи та групи порівняння також виявили переважання максимального стенозу (25 проти 20 %, $p=0,029$) у пацієнтів основної групи. Це свідчить про значний ризик розвитку атеросклеротичного процесу в пацієнтів з ГХ та ККС. Привертало увагу, що в групах хворих на ГХ III ст., порівняно з групами із ГХ II ст., реєстрували суттєве збільшення величини індексу резистентності судин й індексу пульсації (відповідно, в таблиці 1 RI групи 1 і 2 – $p=0,027$, 3 і 4 – $p=0,004$ (RI), $p=0,022$ (PI)), такі ж відмінності були і при порівнянні ГХ та ККС і ГХ при однаковій стадії ГХ (відповідно, групи 1 і 3 – $p=0,042$ (RI), $p=0,013$ (PI); групи 2 і 4 – $p=0,037$ (RI), $p=0,04$ (PI)). Останнє свідчило про суттєве зростання ригідності та погіршення еластичних властивостей крупних судин в пацієнтів з ГХ та ККС. Таким чином, отримані нами дані про те, що артеріальний компонент ангіопатії у пацієнтів із ГХ III ст., порівняно з II ст., складається з більш значного порушення структу-

ри, ехогенності й потовщення KIM, прогресування атеросклеротичного процесу збігається із результатами інших дослідників [5, 6] тому, що наявність ускладнень ГХ асоціюється зі збільшенням ступеня патологічного ремоделювання судин і зростанням частоти атеросклеротичних уражень.

Аналіз показників ремоделювання ЗСА у хворих на ГХ і ККС залежно від характеру ураження клапанного апарату представлено в таблиці 2. Величини діаметра (d) ЗСА суттєво не відрізнялись у пацієнтів досліджуваних груп, натомість, швидкість кровотоку була найменшою у групі КМК, при ізолюваному ураженні АК – достовірно більшою ($p=0,004$), а при поєднаному ураженні – найбільшою (достовірно як при порівнянні з ізолюваним ураженням КМК, так і АК, $p<0,0001$). Товщина KIM також була достовірно найбільшою (1,12 мм) у групі з поєднаним ураженням клапанів. Комплекс інтима-медіа характеризувався нерівним контуром, підвищенням ехогенності. Збільшення товщини цього показника свідчить про підвищений ризик розвитку гострих порушень кровообігу в групі поєднаного ураження клапанів. Сумарна кількість атеросклеротичних бляшок також була найменшою при ізолюваному ураженні КМК і мала достовірну відмінність при порівнянні з групою поєднаного ураження клапанів ($p=0,019$). Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок також була найбільшою (97,8 %) при поєднаному ураженні й мала достовірні відмінності як при порівнянні з ізолюваним ураженням КМК, так і АК ($p<0,0001$). Привертало увагу, що в групі хворих з поєднаним ураженням клапанів реєстрували суттєве збільшення величини індексу резистентності й індексу пульсації (відповідно, $p<0,0001$ і $p=0,008$).

У таблиці 3 представлено аналіз показників структурного ремоделювання сонної артерії залежно від ступеня АС. Ні ступінь АС, ні характер ураження кла-

Таблиця 2. Аналіз показників структурного ремоделювання сонної артерії залежно від характеру ураження клапанного апарату

| Показники | Клінічні групи (хворі з кальцинозом клапанів) | | | P | | |
|---|---|----------------------|---------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| | Кальциноз АК (n=215) | Кальциноз КМК (n=29) | Кальциноз АК і КМК (n=45) | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| V, м/с | 0,80 (0,74; 0,86) | 0,74 (0,70; 0,82) | 0,92 (0,84; 0,99) | 0,004 | <0,0001 | <0,0001 |
| D, мм | 6,3 (5,8; 6,8) | 6,2 (5,9; 6,6) | 6,4 (5,9; 6,7) | 0,34 | 0,46 | 0,17 |
| RI | 0,75 (0,70; 0,77) | 0,72 (0,69; 0,74) | 0,76 (0,70; 0,70) | 0,008 | 0,74 | <0,0001 |
| PI | 1,9 (1,7; 2,1) | 1,7 (1,5; 2,0) | 2,1 (1,8; 2,3) | 0,07 | 0,35 | 0,008 |
| KIM, мм | 1,00 (0,90; 1,20) | 1,00 (0,84; 1,20) | 1,12 (1,00; 1,22) | 0,82 | 0,018 | 0,027 |
| Сумарна кількість атеросклеротичних бляшок | 2 (1; 2) | 1 (1; 2) | 2 (2; 3) | 0,35 | 0,10 | 0,019 |
| Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок, абс.ч. (%) | 131 (60,9 %) | 18 (62,1 %) | 44 (97,8 %) | 0,91 | <0,0001 | <0,0001 |
| Максимальний стеноз сонних артерій, % | 25 (20; 35) | 25 (20; 30) | 30 (20; 50) | 0,78 | 0,12 | 0,17 |

Примітки: 1. АК – аортальний клапан, КМК – кільце мітрального клапана;

2. Порівняння абсолютних величин проведено за критерієм Манна-Уїтні, відносних – за критерієм χ^2 .

Таблиця 3. Аналіз показників структурного ремоделювання сонної артерії залежно від ступеня аортального стенозу

| Показники | Клінічні групи | | | | P | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | КАК АС I ступеня (n=118) | КАК АС II ступеня (n=97) | КАК і КМК АС I ступеня (n=7) | КАК і КМК АС II ступеня (n=38) | 1-2 | 1-3 | 1-4 | 2-3 | 2-4 | 3-4 |
| V, м/с | 0,79 (0,71; 0,82) | 0,82 (0,72; 0,84) | 0,91 (0,71; 1,10) | 0,92 (0,84; 1,00) | 0,07 | 0,015 | 0,006 | 0,027 | 0,0008 | 0,79 |
| D, мм | 6,1 (5,8; 6,7) | 6,4 (5,9; 6,8) | 6,2 (5,8; 7,0) | 6,5 (5,9; 6,9) | 0,19 | 0,67 | 0,014 | 0,23 | 0,66 | 0,28 |
| RI | 0,72 (0,62; 0,75) | 0,77 (0,71; 0,80) | 0,74 (0,70; 0,79) | 0,78 (0,72; 0,80) | 0,004 | 0,17 | 0,0007 | 0,10 | 0,78 | 0,09 |
| PI | 1,8 (1,3; 1,9) | 2,1 (1,7; 2,3) | 2,2 (1,8; 2,3) | 2,1 (1,9; 2,4) | 0,006 | 0,015 | 0,004 | 0,64 | 0,89 | 0,52 |
| KIM, мм | 1,00 (0,82; 1,10) | 1,10 (0,95; 1,25) | 1,10 (0,90; 1,20) | 1,20 (1,00; 1,26) | 0,018 | 0,037 | 0,0007 | 0,87 | 0,26 | 0,043 |
| Сумарна кількість атеросклеротичних бляшок | 2 (1; 2) | 2 (2; 3) | 2 (2; 3) | 3 (2; 4) | 0,31 | 0,42 | 0,011 | 0,93 | 0,038 | 0,07 |
| Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок, абс.ч. (%) | 66 (55,9 %) | 65 (67,0 %) | 7 (100 %) | 37 (97,4 %) | 0,10 | 0,022 | <0,0001 | 0,07 | <0,0001 | 0,66 |
| Максимальний стеноз сонних артерій, % | 25 (20; 40) | 25 (20; 30) | 30 (25; 40) | 30 (20; 50) | 0,74 | 0,20 | 0,12 | 0,28 | 0,16 | 0,73 |

Примітки: 1. КАК – кальциноз аортального клапана, КМК – кальциноз кільця мітрального клапана, АС – аортальний стеноз;

2. Порівняння абсолютних величин проведено за критерієм Манна-Уїтні, відносних – за критерієм χ^2 .

панів не впливали на діаметр (d) ЗСА, величини яких зіставні серед пацієнтів досліджуваних груп. Швидкість кровотоку була достовірно більшою при поєднаному ураженні клапанів як при I ступені АС ($p=0,015$), так і при II ступені АС ($p=0,0008$). Аналіз структури ЗСА показав збільшення товщини КІМ у хворих з АС II ст., порівняно з показниками в осіб з АС I ст., як в групі ізольованого ураження АК – 1,1 проти 1,0 мм ($p=0,018$), так і в групі поєднаного ураження – 1,1 проти 1,2 мм ($p=0,043$), при цьому реєстрували і достовірну відмінність при АС I ст. при поєднаному ураженні клапанів ($p=0,037$). Сумарна кількість атеросклеротичних бляшок також мала достовірну різницю при порівнянні одного ступеня АС (II ст.) між ізольованим ураженням

АК та поєднаним ураженням ($p=0,038$). Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок також мала достовірні відмінності як при порівнянні АС I ст. між собою – група ізольованого ураження АК у 55,9 проти 100 % при поєднаному ураженні клапанів ($p=0,022$), так і при АС II ст. у пацієнтів ізольованого ураження АК в 67,3 % знаходили атеросклеротичні бляшки, а при поєднаному ураженні клапанів – у 97,4 % ($p<0,0001$). Максимальний стеноз сонних артерій не мав достовірної різниці в групах порівняння I та II ст. АС та при порівнянні однакового ступеня АС групи ізольованого ураження АК та групи поєднаного ураження клапанів. Привертав увагу факт, що в групах хворих з АС II ст., порівняно з групами із АС I ст., реєстрували суттєво

збільшення величини індексу резистентності й індексу пульсації (відповідно, групи 1 і 2 – $p=0,004$, $p=0,006$), такі ж відмінності були і при порівнянні ізольованого ураження АК та поєднаного ураження АК і КМК при однаковому ступені АС (відповідно, 1 і 3 – $p=0,015$).

ВИСНОВКИ 1. Пацієнтам з ГХ та ККС притаманне достовірне збільшення товщини комплексу інтими-медії, частоти реєстрації та сумарної кількості атеросклеротичних бляшок, максимального стенозу сонних артерій, величин індексів резистивності й пульсації, порівняно з ГХ, що пов'язано із погіршенням пружно-еластичних властивостей магістральних артерій, в основі якого лежить їх структурно-геометричне ремоделювання.

2. У хворих на ГХ III стадії як при наявності, так і без ККС достовірно збільшується частота атеросклеротичного ураження судин, порівняно з пацієнтами із ГХ II стадії, що супроводжується прогресуванням ремоделювання судин.

3. Наявність у пацієнтів із ГХ та ККС поєднаного ураження клапанів супроводжується більш несприятливими порушеннями структурно-функціонального стану сонних артерій (достовірно збільшення товщини комплексу інтими-медії, частоти реєстрації та сумарної кількості атеросклеротичних бляшок, величин індексів резистентності й пульсації), порівняно з пацієнтами із ізольованим ураженням, що свідчить про більш виражене атеросклеротичне ураження сонних артерій у даних пацієнтів.

4. Аортальний стеноз II ст. при поєднаному ураженні клапанів (АК і КМК) асоціюється з найбільшим атеросклеротичним ураженням сонних артерій (достовірно збільшення товщини комплексу інтими-медії, частоти реєстрації та сумарної кількості атеросклеротичних бляшок, величин індексів резистентності й пульсації) і більш вираженим патологічним ремоделюванням судин як порівняно з АС I ст., так і при порівнянні поєднаного ураження клапанів та ізольованого ураження АК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Віничук С. М. Товщина комплексу інтима-медія внутрішньої сонної артерії як предиктор транзиторних ішемічних атак/інсульту / С. М. Віничук, О. Є. Фартушна // *Международ. невролог. журн.* – 2009. – № 7 (29). – С. 34–41.

2. Коваль Е. А. Взаимосвязь суточного профиля артериального давления и ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии / Е. А. Коваль, И. Н. Зубко, С. В. Романенко // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – Москва, 11-13 октября 2011 г. – С. 150–151.

3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2-е изд. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

4. Лелюк В. Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк // *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*; под ред. В. В. Митькова – М. : Видар, 1997. – С. 185–220.

5. Поливода С. Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни / С. Н. Поливода, Ю. М. Колесник, А. А. Черепок // *Практическое руководство.* – К. : Четверта хвиля, 2005. – 800 с.

6. Преображенский Д. В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Е. М. Костенко [и др.] // *Кардиология.* – 2000. – № 1. – С. 83–88.

7. Berk B. C. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms / B. C. Berk // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 999–1030.

8. Favre A. How to improve primary prevention in asymptomatic high risk subjects? / A. Favre, C. Monpere, C. Voyer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Suppl. 6 (Suppl. J). – P. 59–63.

9. Folkow B. The “structural factor” in hypertension with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels / B. Folkow // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* – New York : Raven Press Ltd., 1990. – P. 565–581.

10. Goldstein L. B. Primary prevention of ischemic stroke / L. B. Goldstein, R. Adams, K. Becker // *A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart Association Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 280.

11. 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.

12. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) / M.W. Lorenz, S. von Kegler, H. Steinmetz [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37 (1). – P. 87–92.

13. Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects / Y. Yamaura, T. Nishida, N. Watanabe [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94 (6). – P. 837–839.

Отримано 23.04.12

УДК 618.3-06:616.24-002.2

©С. В. Худойбердієв¹, М. А. Юсупова, А. Ш. ЮсуповРеспубліканський спеціалізований науково-практичний медичний центр акушерства і гінекології¹,
МОЗ РУз

Ургенчський філіал Ташкентської медичної академії

ПОЗАЛІКАРНЯНА ПНЕВМОНІЯ У ВАГІТНИХ

ПОЗАЛІКАРНЯНА ПНЕВМОНІЯ У ВАГІТНИХ – Для вивчення особливостей перебігу пневмонії проведено ретроспективний аналіз 41 історії пологів жінок, які перенесли пневмонію під час вагітності. Встановлено, що особливістю позалікарняної пневмонії (ПП) у вагітних є сезонність, відсутність контагіозності, чіткого етіологічного чинника, блискавичний розвиток ПГН, що виражається в ГДН, ГССН, гострій печінковій недостатності, ДВС-синдромі. Критеріями тяжкості ПП у вагітних є наростання ГДН, приєднання септичного шоку, збільшення прямої фракції білірубину на тлі незначної ферментемії, тромбоцитопенія, -патії, що є показанням для екстреного переривання вагітності.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНІЯ У БЕРЕМЕННЫХ – Для изучения особенностей течения пневмонии проведен ретроспективный анализ 41 историй родов женщин, перенесших пневмонию во время беременности. Установлено, что особенностью ВП у беременных является сезонность, отсутствие контагиозности, четкого этиологического фактора, молниеносное развитие ПОН, что выражается в ОДН, ОССН, острой печеночной недостаточности, ДВС-синдроме. Критериями тяжести ВП у беременных является нарастание ОДН, присоединение септического шока, нарастание прямой фракции билирубина на фоне незначительной ферментемии, тромбоцитопения, -патия, что является показанием для экстренного прерывания беременности.

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PREGNANT WOMEN – In order to study characteristics of the clinical course of pneumonia and developed complications we carried out the retrospective analysis of 41 medical records of the deliveries in women having pneumonia during pregnancy. It was established that special features of CAP in pregnant women was seasonality, absence of contagiousness, clear etiological factor, fulminate development of polyorgan deficiency, that expressed in acute respiratory failure, acute cardiovascular insufficiency, acute hepatic failure, syndrome of disseminated intravascular blood coagulation. Criteria of the CAP severity in the pregnant women appeared to be increase in acute respiratory failure, addition of the septic shock, increase in bilirubin direct fraction associated with slight fermetemiae, thrombocytopenia, -pathy, that are indications for emergency pregnancy interruption.

Ключові слова: тяжка позалікарняна пневмонія, вагітність, тактика ведення вагітності й пологів.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, беременность, тактика ведения беременности и родов.

Key words: community-acquired pneumonia, the strategy of the management of pregnancy and labor delivery.

ВСТУП Сезонне збільшенням числа випадків гострих респіраторних захворювань у вагітних, що характеризуються раптовим погіршенням стану у вигляді гострої дихальної, серцево-судинної недостатності, є надзвичайно актуальною проблемою [2].

За останніх 7–8 років в Узбекистані намітилася тенденція до зростання числа позалікарняної пневмонії (ПП) серед вагітних. При аналізі ЕГЕ, що стало причиною смерті у вагітних, виявлено збільшення кількості захворювань легень до 22,5 %.

Так, захворювання характеризується наявністю короткого продромального періоду, лихоманки вище 38 °С, блискавичним наростанням явищ гострої дихальної, серцево-судинної, печінкової недостатності, тромбоцитопе-

нією, тромбоцитопатією. За таких умов здійснення традиційної терапії і консервативної акушерської тактики при ПП призводило до 100 % летальності протягом 2–4-х днів від моменту госпіталізації хворої у стаціонар.

Метою дослідження стало провести комплексне вивчення особливостей перебігу ПП у вагітних з оцінкою стану фетоплацентарного комплексу, розробити оптимальну терапевтичну й акушерську тактику.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клінічне спостереження і лікування здійснено у 72 вагітних, госпіталізованих у Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр акушерства і гінекології (РСНМЦ акушерства і гінекології) з діагнозом ПП (проспективна група). Також проведено ретроспективний аналіз перебігу і результату вагітності за даними 41 історії пологів жінок із ПП, зокрема 29, які померли внаслідок тяжкої позалікарняної пневмонії (ТПП). Всього 113 випадків.

У процесі динамічного спостереження за вагітними ми провели такі дослідження: імуноферментний аналіз на виявлення можливого збудника захворювання (H1N1, H5N1, ВПГ, ЦМВ, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*); бактеріологічні дослідження; загальноклінічне лабораторне обстеження, біохімічне дослідження крові; рентгенографію грудної клітки в 2-х проекціях, ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД печінки, нирок, матки і плода, доплерометрію – в динаміці лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Для вивчення ПП і характеру розвитку ускладнень ми провели ретроспективний аналіз 41 історії пологів жінок, які під час вагітності перехворіли на ТПП. З них 12 жінок (перша група), які перенесли під час вагітності ТПП і виписані в задовільному стані після дострокового переривання вагітності (з клініки РСНМЦ), і 29 жінок (друга група), які померли від ТПП в Узбекистані за 2003–2004 роки (за даними патологоанатомічного центру МОЗ РУз).

Із 41 жінки 15 (36,6 %) – мешканки села, міських жінок – 26 (63,4 %). В обох групах вік жінок істотно не відрізнявся. Превалювали жінки віком від 21 до 25 років (53,6 %). 46,3 % вагітних вказували на часті ГРВІ і ГРЗ в анамнезі. Серед ЕГЗ частіше зустрічалися залізодефіцитна анемія – 56 %, захворювання сечовидільної системи – 31,7 %, ЛОР-органів – 26,9 %. За паритетом пологів: вагітність була першою у 22 (53,6 %) жінок, повторно вагітні – 7,3 %, повторно народжували – 12 (29,3 %) і декілька раз народжували 4 (9,7 %) жінки. Термін гестації коливався від 17 до 40 тижнів. У II триместрі були 22 жінки (53,6 %), в III триместрі – 19 жінок (46,3 %).

Стан під час госпіталізації у стаціонар розцінювали як украй тяжкий з порушенням свідомості у 4-х, коматозний – 6 жінок з другої групи, в решти випадків стан розцінювали як тяжкий.

Тривалість захворювання до госпіталізації склала в другій групі не більше 4-х діб – 69 %, останні 31 % від 5 до 7 днів (табл. 1).

Таблиця 1. Тривалість захворювання жінок до госпіталізації у стаціонар

| Вагітні | 1–2 дні | 3 дні | 4 дні | 5–7 днів |
|-------------------|---------|-------|-------|----------|
| Перша група: абс. | 3 | 7 | 2 | – |
| n=12 % | 25,0 | 58,3 | 16,6 | – |
| Друга група: абс. | 4 | 10 | 6 | 9 |
| n=29 % | 13,8 | 34,4 | 20,7 | 31,0 |

При обстеженні виявлено такі об'єктивні дані: частота дихання варіювала від 28 до 46 за хвилину, в середньому $32,18 \pm 2,08$, тахікардія – від 96 до 160 ударів за хвилину (в середньому $115,16 \pm 6,62$). Артеріальний тиск (АТ) під час госпіталізації – від 40/30 мм рт. ст. до 100/50 мм рт. ст. Температура тіла – від 38 до $40,5^{\circ}\text{C}$.

Середній вміст гемоглобіну в крові склав $95,87 \pm 3,24$ г/л, ШОЕ – $(32,0 \pm 4,9)$ мм/год, помірний лейкоцитоз виявлено у 17 (29,2 %) жінок, в решті випадків виявлено лейкопенію – $(3,7 \pm 1,6) \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $(164,8 \pm 6,71) \cdot 10^9/\text{л}$. З біохімічного аналізу крові: вміст загального білірубину варіював від 19,2 до 222,0. Прямий – від 13,9 до 89,95 ммоль/л, (в середньому $31,3 \pm 11,62$) в другій групі, при нормальних показниках ферментів печінки.

При рентгенологічному дослідженні легенів переважало двостороннє ураження – в 58,5 % випадках.

Після встановлення діагнозу ПП всім вагітним першої групи (які знаходилися на лікуванні в клініці РСНПМЦ) вироблено тактику – термінове операційне переривання вагітності – лапаротомія за *Djoel Koen* – кесаревий розтин у нижньому матковому сегменті за *Misgaf Ladah* з перев'язуванням трьох пар судин матки для профілактики інтра- і післяопераційних кровотеч. Паралельно проводили інтенсивну терапію із застосуванням антибіотиків, глюкокортикоїдів, імуномодуляторів, корегували порушені параметри гомеостазу.

У другій групі самостійно народили 3 жінки (10,3 %), яких госпіталізовано в стаціонар зі встановленою пологовою діяльністю у кінці першого періоду пологів, померли вагітними 6 жінок із пневмонією – 20,7 %.

Характер операційних втручань у другій групі виглядав так: малий кесаревий розтин виконано у 3-х (10,3 %), кесаревий розтин – 8 (27,6 %). Кесаревий розтин із подальшим видаленням матки з придатками проведено у 2-х (6,9 %), а без придатків – у 4-х жінок (13,8 %). Екстирпацію матки з придатками проведено 3 жінкам (10,3 %).

Проведення анестезіологічної допомоги заслуговує особливої уваги. Так, під ІВЛ в першій групі оперовано 1 жінку (8,3 %), тоді як в другій групі – 18 (62,2 %) жінок. Регіонарна анестезія при стабільних показниках гемодинаміки: СМА або ДПА – 11 (91,6 %) жінок у першій групі, в другій групі – лише в 2-х (6,9 %) випадках.

Крововтрата склала в першій групі від 300 до 450 мл, в другій групі – від 500 мл до 2 л.

Аntenатальна загибель плода була в 5-х жінок у другій групі, вагітність, що не розвивається, у 1 жінки (в терміні 17 тижнів), в першій групі у 1 жінки.

З 29 померлих жінок патологоанатомічне дослідження проведено у 8 жінок, у 21 жінки за наполяганнями родичів кесаревий розтин не виконували.

При патологоанатомічному дослідженні у всіх спостереженнях було виявлено двобічну пневмонію. У

посівах тканин легень була наявність золотистого стафілокока в 2-х випадках. Бронхопневмонії вірусного генезу з ураженням інтерстиціальної тканини легень і приєднанням до повторно бактерійної інфекції було верифіковано в 75,0 % спостереженнях.

Проведений ретроспективний аналіз дозволив нам встановити, що має місце пізня діагностика, недооцінка клінічних, лабораторних, інструментальних даних і/або неправильна їх інтерпретація, що стало причиною неправильної тактики ведення, неадекватної терапії і призвело до розвитку тяжких ускладнень і смерті вагітних.

Ми також провели клініко-лабораторне обстеження і лікування 72 вагітних жінок з ПП (проспективна група). З них 43 вагітні з ТПП, 29 – із середнім ступенем тяжкості захворювання. Вік обстежених пацієнток у середньому склав $(25,8 \pm 6,0)$ року.

За даними М. М. Шехтмана (2004), більшість випадків пневмонії (92 %) спостерігають у II і III триместрах вагітності, що збігається нашими даними [2, 3].

Термін гестації коливався від 18 до 38 тижнів, з яких у II триместрі були 38 (52,7 %) вагітних, в III триместрі – 34 (47,2 %).

З анамнезу відомо, що дитячі інфекції перенесли 28 (38,8 %), хронічний пієлонефрит – 24 (33,3 %), хронічний тонзиліт – 15 (20,8 %). Захворювань легень в анамнезі обстежуваних вагітних не виявлено.

Бактеріологічні дослідження мазків-проб із зів, носа, ротоглотки у 72 жінок показали, що позитивний результат виявлено тільки в 5-х випадках, де у 2-х випадках висівався стрептокок, а в решті випадків гриби роду *Candida*. Такий низький відсоток позитивних результатів, мабуть, зумовлений взяттям проб (мазків) після початку антибактеріальної терапії (в амбулаторних умовах), і побічно свідчить про можливість ролі вірусної етіології ПП з подальшим приєднанням бактерійної флори.

У всіх вагітних, госпіталізованих у стаціонар із клінічними проявами пневмонії, проведено рентгенологічне обстеження.

У вагітних із середнім ступенем тяжкості захворювання переважало одностороннє ураження легень: у 15 випадках (51,7 %) – лівобічне ураження, в 12 (41,3 %) – правостороннє і в 2-х випадках (6,8 %) встановлено двостороннє ураження.

Рентгенологічна картина в цій групі характеризувалася зниженням прозорості легеневого поля (22 – нижньочасткова пневмонія – 75,9 %, 1 – верхньочасткова, 4 – інтерстиціальна, 2 – плевропневмонія), високою інтенсивністю, розширенням і ущільненням коренів легень і характеризувалася картиною бронхопневмонії без розладів гемодинаміки в малому колі кровообігу.

При аналізі локалізації і об'єму ураження встановлено, що у вагітних з ТПП переважало двобічне ураження – в 22 (51,2 %) випадках. Правобічна пневмо-

нія – у 10 (23,2 %) випадках, лівобічне ураження – у 11 жінок (25,6 %) з ТПП.

Рентгенологічно у вагітних з ТПП виявлено збільшення площі інфільтрації легеневої тканини; розширення коренів легень, виражений венозний застій, що свідчить про розлад гемодинаміки в малому колі кровообігу.

У 23,2 % вагітних з ТПП спостерігали початкові прояви РДСВ, що рентгенологічно характеризуються посиленням легеневого рисунка рівномірно по всіх полях, контури чіткі. У міру розвитку процесу легеневого рисунку мав вигляд комірки. Дрібновогнищеві тіні в периферійних відділах. Дані ехографії серця і ЕКГ указували на наявність міокардиту у всіх обстежених жінок з ТПП.

Ефективність терапії залежить від своєчасного початку інтенсивного лікування.

Спільно з іншими фахівцями необхідно почати реанімаційні заходи і вирішити питання про тактику ведення вагітної жінки. Лабораторні й інструментальні дослідження при необхідності повторюють кожні 2–4 год.

Усім вагітним з ТПП необхідно регулярно проводити контроль газового складу крові й моніторинг стану плода [3, 4].

Враховуючи тяжкість стану і наростання поліорганної недостатності, ми встановили, що всім вагітним із ТПП за життєвими показаннями необхідне екстрене переривання вагітності – кесаревий розтин, який доцільніше проводити в нижньоматковому сегменті за методом *Misgaf Ladah* з лапаротомією за *Djoel Koen* із перев'язуванням трьох пар судин матки для профілактики гіпотонії матки, коагулопатичних кровотеч і післяопераційних септичних ускладнень.

Привертає увагу той факт, що в найближчі години після операційного розродження стан породіль мав тенденцію до позитивної динаміки, який проявлявся в нормалізації ЧД, пульсу, а також лабораторних показників. Зокрема, зникали тахіпное, тахікардія і білірубінемія. Інтраопераційно внутрішньовенно краплинно вводили антибіотики цефалоспоринового ряду III

покоління, які в післяопераційному періоді поєднували з фторхінолонами (ципринол, левофлоксацин).

Враховуючи переважання в малому колі кровообігу, інфузійна терапія повинна бути обмеженою. Внутрішньовенні інфузії мають бути повільними, під контролем ЦВТ.

ВИСНОВКИ 1. Встановлено, що особливістю ПП у вагітних є сезонність, відсутність контагіозності, чіткого етіологічного чинника, блискавичний розвиток ПГН, що виражається в ГДН, ГССН, гострій печінковій недостатності, ДВС-синдромі.

2. Критеріями тяжкості ПП у вагітних є наростання ГДН, приєднання септичного шоку, збільшення прямої фракції білірубину (не завжди) на тлі незначної ферментемії, тромбоцитопенія, патія, що є показанням для переривання вагітності.

3. При ТПП без переривання вагітності материнська і перинатальна смертність досягає 100 %. У разі дострокового переривання вагітності стан новонароджених зумовлено захворюваннями, характерними для недоношених.

4. Розроблено акушерську тактику – екстрене операційне переривання вагітності в найближчі години з моменту встановлення діагнозу, інтенсивна терапія в пред- і післяопераційному періоді сприяла зменшенню ускладнення захворювання в 4 рази, перинатальної смертності – в 5,8 рази, материнської смертності – 7,2 рази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гридчик И. Е. Нутритивная поддержка у больных с тяжелыми внебольничными пневмониями / И. Е. Гридчик, Г. Г. Борисова // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 1. – С. 32–36.
2. Распопина Н. Пневмония и беременность / Н. Распопина, Н. Черейская, И. Шугинин // Врач. – 2002. – № 11. – С. 25–26.
3. Шехтман М. М. Острые респираторные заболевания у беременных / М. М. Шехтман // Гинекология. – 2004. – № 2. – С. 96–99.
4. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 163. – P. 1730–1754.

Отримано 10.02.12

ХІРУРГІЯ

УДК 575+616.248+616.211-006.5+547.581.1

©Д. І. Заболотний, В. І. Попович, М. М. Островський, Р. М. Фіщук
НДІ оториноларингології імені проф. О. С. Кломійченка НАМНУ
Івано-Франківський національний медичний університет

АСПИРИНОВА ТРІАДА: ГЕНО-ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ

АСПИРИНОВА ТРІАДА: ГЕНО-ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ – Проведено комплексне обстеження 60 хворих з аспіриновою тріадою (поліпоз носа у поєднанні з бронхіальною астмою і гіперчутливістю до аспірину). Всім хворим проведено комплексне клініко-генеалогічне, цитогенетичне, імуногістохімічне, біохімічне, клінічне обстеження. Їх аналіз дозволяє представити новий погляд на етіопатогенез захворювання, як метаболічної хвороби. Первинний (генетично-детермінований) дефект конститутивної циклооксигенази (ЦОГ-1) з утворенням “генетичного блоку” метаболізму арахідонової кислоти приводить до розвитку ряду взаємозв’язаних змін на молекулярному, біохімічному, клітинному, органному та організменному рівнях. З позицій етіопатогенезу метаболічного захворювання обґрунтовано всі geno-фенотипові особливості аспіринової тріади. Подальше їх вивчення дасть можливість розробити етіопатогенетично обґрунтовані й ефективні методи діагностики і лікування цього важкого інвалідизуючого захворювання.

АСПИРИНОВА ТРІАДА: ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ – Проведено комплексное обследование 60 больных с аспириновой триадой (полипоз носа в сочетании с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к аспирину). Всем больным проведено комплексное клинико-генеалогическое, цитогенетическое, иммуногистохимическое, биохимическое, клиническое обследование. Их анализ позволил представить новый взгляд на этиопатогенез заболевания, как метаболической болезни. Первичный (генетически-детерминированный) дефект конститутивной циклооксигеназы (ЦОГ-1) с образованием “генетического блока” метаболизма арахидоновой кислоты приводит к развитию ряда взаимосвязанных изменений на молекулярном, биохимическом, клеточном, органном и организменном уровнях. С позиций этиопатогенеза метаболического заболевания обоснованы все geno-фенотипические особенности аспириновой триады. Дальнейшее их изучение с этих позиций даст возможность разработать этиопатогенетически обоснованные и эффективные методы диагностики и лечения этого тяжелого инвалидизирующего заболевания.

ASPIRIN TRIAD: GENO-PHENOTYPIC FEATURES – A comprehensive examination of 60 patients with aspirin triad (nasal polyposis in conjunction with bronchial asthma and hypersensitivity to aspirin) was performed. All patients underwent a complex clinical-genealogical, cytogenetic, immunohistochemical, biochemical, clinical examination. This analysis allowed us to present a new view on the etiopathogenesis of the disease, as a metabolic disorder. The primary (genetically determined) defect in the constitutive cyclooxygenase (COX-1) with “genetic block” of arachidonic acid metabolism leads to the development of multiple interrelated changes at the molecular, biochemical, cellular, organ and organism levels. From the etiopathogenetic standpoints of a metabolic disease all geno-phenotypic features of aspirin triad were substantiated. Further study of these positions will provide an opportunity to develop etiopathogenetically reasonable and effective methods of diagnosis and treatment of this serious disabling disease.

Ключові слова: аспіринова тріада, циклооксигеназа, генотип, фенотип.

Ключевые слова: аспириновая триада, циклооксигеназа, генотип, фенотип.

Key words: aspirin triad, cyclooxygenase, genotype, phenotype.

Поліпоз носа з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину носить назву “Аспіринова тріада” (АТ), або синдром Відаля чи Самтера [1]. Хронічний риносинусит з поліпозом носа, асоційований з бронхіальною астмою, від 25 до 65 % випадків супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти [2]. За даними D. L. Hamilos (2001), астма і гіперчутливість до аспірину асоціюється з хронічним гіперпластичним синуситом і назальним поліпозом у 62 % випадків [3]. При аспіриновій тріаді хронічний риносинусит з рецидивним поліпозом, як правило, передуює бронхіальній астмі. Пацієнт хворіє на риносинусит протягом кількох років до першого епізоду реакції, викликаній прийомом аспірину чи препарату, що містить саліцилати. Реакція супроводжується посиленням закладеності носа, ринореєю, а бронхообструктивний синдром, що розвивається у таких хворих, може призвести до розвитку астматичного статусу і навіть до летального наслідку [4, 5].

Оскільки визначити сенсибілізацію до ацетилсаліцилової кислоти при АТ не вдається, гіперчутливість або непереносимість вказаного препарату пояснюється неімунологічними механізмами. Сьогодні їх вбачають у порушенні обміну арахідонової кислоти внаслідок прийому аспірину або інших НПЗП. Але хронічний запальний процес в носовій порожнині та трахеобронхіальному дереві виникає у хворих при відсутності приймання даних препаратів, а навіть одноразовий їх прийом призводить до різкого погіршення перебігу вже існуючої патології.

Метою даного дослідження стало з’ясувати етіопатогенетичні механізми розвитку аспіринової тріади, як метаболічної хвороби. З цієї точки зору принципово новий погляд на патогенез аспіринової тріади полягає у наявності первинного, генетично-детермінованого дефекту обміну ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової, а прийом аспірину або інших НПЗП викликає погіршення перебігу уже сформованої патології [6, 7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами обстежено 30 здорових осіб, 60 хворих на хронічний поліпозний риносинусит, асоційований з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину, і 30 пацієнтів із хронічним поліпозним риносинуситом без непереносимості аспірину, які знаходились на лікуванні у клінічному центрі ІФНМУ впродовж 2008–2011 рр. Діагноз аспіринової тріади встановлювали на підставі оцінки результатів клініко-інструментальної діагностики. При необхідності використовували розроблений нами провокаційний тест з аспірином (патент на винахід №78328).

У процесі обстеження хворих було використано клініко-генеалогічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, клінічні дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами клініко-генеалогічного дослідження виявлено два варіанти успадкування схильності до АТ: автосомно-домінантний – 78 %, автосомно-рецесивний – 22 %, переважно за материнською лінією – 60,9 %. Такий тип успадкування зумовлює переважання серед хворих на АТ осіб жіночої статі – 56,25 проти 43,75 % чоловіків. В групі пацієнтів із хронічним поліпозом без аспіринової гіперчутливості захворюваність серед чоловіків переважає і складає 64,37 %, серед жінок – 35,63 %.

Визначення показників функціонального стану геному (ФСГ) інтерфазних ядер клітин слизової оболонки верхніх і нижніх дихальних шляхів у пацієнтів переконливо свідчить про зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів. Так, у всіх хворих на АТ спостерігали схильність до гетерохроматизації, цей показник достовірно зменшувався у 1,19–1,17 раза. Розвиток АТ спричиняв тенденцію до змін структури та функції ядерцевого апарату, однак порушення ядерцевого індексу, як показника транскрипції генів рибосомної РНК, не були значущими. Найпереконливіші відмінності ФСГ у хворих на АТ виявлено з боку регуляторної ланки експресії генів – показника гетеропікнотичної Х-хромосоми. У жінок, хворих на АТ, статевий хроматин знижувався в 1,64 раза. Збільшення індексу статевого хроматину в чоловіків у 2,1 раза відображає послаблення контролюючої здатності єдиної Х-хромосоми. Відмічені більш виразні зміни в слизовій оболонці носової порожнини порівняно з такими у трахеобронхіальному дереві.

Зміни ФСГ вказують на зниження функціональної активності ферментів, зокрема ЦОГ, причому в основі такого зниження лежать не геномні (дефект генетичного коду), а епігенетичні (дисфункція генів-регуляторів) механізми.

Для прямого визначення експресії циклооксигенази використано методику імуногістохімічної ідентифікації першого (конститутивного) її типу (ЦОГ1). В результаті проведених досліджень виявлено достовірно значиме зниження експресії циклооксигенази в

слизовій оболонці носової порожнини і поліпозній тканині хворих із аспіриноювю тріадою.

Таким чином, проведене комплексне генеалогічне, цитогенетичне та імуногістохімічне дослідження дозволило виявити зміни генотипу хворих на АТ, що визначає значне зменшення продукції конститутивної ЦОГ. Зниження функції ферменту викликає, у свою чергу, зміну перебігу біохімічних реакцій, тобто розвивається “генетичний блок”. “Генетичний блок” конститутивної ЦОГ і пошук обхідних шляхів метаболізму АК стимулює всі можливі його напрямки (рис. 1). Очевидно, що вказаний блок призводить до активного накопичення продуктів до його рівня, зокрема арахідонової кислоти, а також до зменшення продуктів попередників, необхідних для її синтезу, зокрема лінолевої кислоти. У жирно-кислотному спектрі ліпідів конденсату видихуваного повітря хворих з гіперчутливістю до аспірину вміст АК збільшується до $(5,0 \pm 0,6)$ % порівняно з $(1,5 \pm 0,3)$ % в нормі, а також відмічається достовірно зменшення кількості лінолевої кислоти – до $(3,9 \pm 0,5)$ % порівняно з $(4,4 \pm 0,8)$ в нормі.

Як відомо, ще одним джерелом АК є мембранні фосфоліпіди. Вони є субстратом для фосфоліпаз, у результаті дії яких звільняється АК (рис. 1). У здорових людей рівень фосфоліпідів відповідає значенню $(3,96 \pm 0,08)$ ммоль/л. У пацієнтів з гіперчутливістю до аспірину він істотно, більш ніж у три рази, знижується і становить $(1,24 \pm 0,02)$ ммоль/л. Фосфоліпіди мембран – це оптимальний субстрат в процесі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У значних кількостях утворюється малоновий діальдегід (МДА). Згідно з нашими даними, у сироватці крові здорових людей концентрація МДА становить $(0,21 \pm 0,01)$ мкмоль/л, при аспіриновому поліпозному риносинуситі в поєднанні з бронхіальною астмою вона збільшується до $(0,46 \pm 0,03)$ мкмоль/л.

Посилення ПОЛ клітинних мембран призводить до ущільнення або деструкції ліпідного біошару, збільшення його мікрров'язкості, зменшення площі біологічних контактів, порушення функціональної актив-



Рис. 1. Схема “біохімічного фенотипу” хворого із аспіриноювю тріадою.

ності ферментів, зміни мембранної проникливості, порушення функціонального стану мембранно-рецепторного комплексу. Підтвердженням цього слугує накопичення продуктів пероксидації білків, ліпідів, а також молекул середньої маси (до $0,34 \pm 0,01$) од/мл при $0,18 \pm 0,01$ од/мл у здорових людей) в пацієнтів з АТ, які викликають інтоксикацію організму. Наші дослідження показали також збільшення концентрації продуктів окиснювальної модифікації білків плазми крові у хворих з аспіриноюю тріадою на 60–80 %.

Підводячи деякі підсумки, можна зробити висновок, що визначення “головної ланки” АТ – “генетичного блоку” фізіологічного метаболізму арахідонової кислоти дозволяє чітко інтерпретувати “біохімічний фенотип” хвороби (рис. 1). Суть біохімічних змін полягає в накопиченні АК зі значним збільшенням її концентрації в клітинах. Це призводить до зменшення вмісту її попередників (ліолева кислота, фосфоліпиди). “Генетичний блок” призводить до стимуляції “обхідних шляхів” з накопиченням токсичних метаболітів (ЛТ, ПОЛ, ОМБ), біологічні ефекти яких є основними факторами розвитку хронічного еозинофільного запалення.

Особливості клінічного фенотипу захворювання визначаються органічними змінами і є похідними від молекулярних та клітинних. Слизова оболонка респіраторного тракту є основною мішенню цих процесів. У хворих розвивається картина ХРС, спочатку не продуктивного, а потім поліпозного. Бронхіальна астма, яка як правило розвивається на тлі ХПРС, набуває неприродно-прогресивного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів.

Особливістю метаболічних захворювань є досить широкий спектр органічних уражень. Дефіцит кінцевих продуктів циклооксигеназного шляху – простагліну, тромбоксану, інших простагландинів, веде до зниження резистентності тромбоцитів і слизової оболонки шлунка, що є причиною тромбоцитопатії і гастропатії у переважної більшості хворих на АТ. Накопичення токсичних продуктів “обхідних шляхів” спричинює прогресування тяжкого інтоксикаційного синдрому. Поліпоз носа та бронхіальна астма набувають неприродно-прогресивного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів і рецидивів поліпозу, що і пояснює резистентність АТ, на відміну від алергічних процесів, до традиційних методів лікування.

Результати наших досліджень, порівняно з літера-

турними даними, свідчать, що з моменту утворення ейкозаноїдів, біохімічні зміни і викликані ними клінічні прояви при алергічних реакціях та при аспіриновій тріаді практично ідентичні. Це визначає наявність багатьох спільних ознак, але і ряд відмінностей в біохімічному і клінічному фенотипі хворих з алергічним та неалергічним характером хронічного поліпозного риносинуситу, асоційованого з бронхіальною астмою.

ВИСНОВКИ У цілому взаємозв'язок етіопатогенетичних процесів при аспіриновій тріаді проявляється на генетичному, біохімічному, органному та організменному (клінічному) рівнях. Патологічний процес, індукований первинним дефектом гена конститутивної ЦОГ, набуває цілосності з деякими індивідуальними варіаціями, оскільки тяжкість і швидкість розвитку МХ залежить від генотипу організму, умов зовнішнього середовища, впливу призначеного лікування і т.д. Це дало змогу переглянути існуючі погляди на етіопатогенез аспіриновій тріаді і по новому оцінити особливості її формування і перебігу, як метаболічної хвороби.

Перспективи подальших досліджень Подальше вивчення особливостей гено-фенотипу, а відповідно і закономірностей формування та перебігу АТ, як метаболічної хвороби, надасть можливість розробки етіопатогенетично обґрунтованих методів ранньої діагностики та ефективного лікування цієї тяжкої інвалідизуючої хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to its pathogenesis / M. Samter, R. F. Beers // *Ann. Intern. Med.* – 1968. – Vol. 69. – P. 975.
2. Бронхіальна астма: визначення, етіопатогенез, сучасна класифікація : методичні рекомендації / Є. М. Нейко, Р. М. Думка, Р. І. Яцишин та ін. // Івано-Франківськ. – 1998. – С. 11.
3. Hamilos D. L. Chronic sinusitis / D. L. Hamilos // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106. – P. 213–227.
4. Weber R. W. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, nonazo-dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics / R. W. Weber // *Ibid.* P. 32.
5. Pleskow W. W. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin / W. W. Pleskow // *Ibid.* – 1983. – Vol. 71. – P. 574.
6. Спадкові хвороби обміну : методичні вказівки / О. Я. Гречанина, Ю. Б. Гречанина, О. П. Здибська та ін. – Харків, ХНМУ. – 2007. – 32 с.
7. Молекулярная патология белка / под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Д. И. Заболотного. – К. : Логос. – 2008. – 236 с.

Отримано 13.04.12

ДУ “Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України”
Донецький національний медичний університет імені М. Горького

ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ В ШАХТАРІВ ПРИ ВИБУХАХ МЕТАНО-ВУГІЛЬНОЇ СУМІШІ

ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ В ШАХТАРІВ ПРИ ВИБУХАХ МЕТАНО-ВУГІЛЬНОЇ СУМІШІ – Наслідки вибухів метану та вугільної суміші за характером комбінованих уражень та критичних станів слід вважати найтяжчими, що займають перше місце серед промислового травматизму. Аналіз клінічних досліджень та експериментальних досліджень, представлений різними авторами, довів взаємообтяжливу дію опіку, вибухової травми, отруєння чадним газом, термоінгалаційного ураження. Синдром взаємного обтяження не є результатом простого складання функціональної недостатності окремих органів і систем, а є взаємозумовленим патофізіологічним процесом. Незважаючи на розвиток медицини, і на сьогодні не з'ясовано питання перебігу ранового процесу при комбінованій вибуховій травмі у шахті.

ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТРАВМЫ У ШАХТЕРОВ ПРИ ВЗРЫВАХ МЕТАНО-УГОЛЬНОЙ СМЕСИ – Последствия взрывов метана и угольной смеси по характеру комбинированных поражений и критических состояний следует считать наиболее тяжелыми, которые занимают первое место среди промышленного травматизма. Анализ клинических исследований и экспериментальных исследований, представленный разными авторами, показал взаимообтягивающее действие ожога, взрывной травмы, отравления угарным газом, термоингалационного поражения. Синдром взаимного обтягивания не является результатом простого сложения функциональной недостаточности отдельных органов и систем, а является взаимообусловленным патофизиологическим процессом. Несмотря на развитие медицины, до настоящего времени не выяснены особенности течения раневого процесса при комбинированной взрывной шахтной травме.

FEATURES OF COMBINED INJURY IN THE MINERS AT METHANE-COAL MIX EXPLOSION – The consequences of the explosions of methane and coal-mixture by the nature of the combined lesions and critical conditions should be considered the most difficult to take these signs first place among the industrial injury. Clinical trials and experimental studies presented by various authors, showed reciprocal effects of burns, blast injuries, smoke inhalation, thermal destruction of the respiratory system. Syndrome of mutual weights is not the result of merely adding the functional failure of individual organs and systems, and is interdependent pathophysiological process. Despite medical progress, there have not yet been clarified the features of the course of wound healing when combined explosive mine trauma.

Ключові слова: комбіноване ураження, опіки, шахтарі.

Ключевые слова: комбинированная травма, ожоги, шахтеры.

Key words: combined trauma, burns, miners.

Тенденція розвитку паливно-енергетичного комплексу за останнє десятиріччя в Україні свідчить, що реальним стратегічним гарантом енергетичної незалежності та безпеки є вугілля і супутній йому метан, запаси якого в надрах вугільних басейнів, за даними державних науково-дослідних інститутів, складають від 10 до 15 трлн м³. Метан, що знаходиться у вугільному масиві у вигляді газу, рідини та в твердому стані, при веденні шахтних робіт виділяється і його накопичення при певних умовах призводить до небезпечних наслідків, у тому числі до вибухів. Високий ступінь

небезпеки вугільного виробництва зумовлений метаноносністю вугільних пластів і порід. Часто трапляється непрогнозоване виділення метану і раптові викиди вугілля й газу. Відбувається інтенсивне пилотворення при виконанні технологічних процесів, особливо при видобуванні вугілля і прохідних роботах. Шахтний фонд України за геологічними умовами й іншими якісними критеріями безпеки є найнесприятливішими серед вугільних басейнів із 80-ти вугледобувних країн світу [1, 2].

Виходячи з вищенаведеної інформації, вибухи метано-вугільної суміші на шахтах України неминучі. Наслідки вибухів метану та вугільної суміші за характером комбінованих уражень та критичних станів слід вважати найтяжчими, що займають перше місце серед промислового травматизму [3]. Аналіз клінічних досліджень та експериментальних досліджень на тваринах, виконаний авторами, показав взаємообтяжливую дію опіку, вибухової травми (баротравма та механічні пошкодження), отруєння чадним газом, термоінгалаційне ураження. Хоча загибель шахтаря може спричинити кожний з вищенаведених чинників [4–6].

Основна причина вибуху в шахті – підвищення концентрації метану до вибухового рівня (5–15 %), зумовлене випорожненням газу з порід, що знаходяться під величезним тиском. Найбільша потужність вибуху виникає при концентрації 9,5 % і температурі 650–700 °С. Механізм вибуху, за даними авторів, являє собою чергу подій. При вибусі у повітрі газу інтенсивно поширюються в усі напрямки й утворюють зону стислого та розпеченого повітря. Тиск за фронтом вибухової хвилі миттєвим стрибком підвищується до максимуму, а швидкість перевищує звукову. Коли вибухові газу досягають максимального поширення, тиск у зоні вибуху падає нижче атмосферного, а швидкість добігає нуля. При цьому за зоною тиску виникає зона пониженого тиску, а прилегли до неї шари стиснутого повітря починають рухатися у зворотному напрямку. Тривалість цих фаз характерна і вимірюється часткою секунди. Вибухова хвиля – основний носій енергії вибуху, а її характеристикою є тиск у фронті. За фронтом вибухової хвилі рухається стиснуте повітря, що утворює динамічний напір. Вибухонебезпечним агентом, що забруднює атмосферу шахти, є вугільний пил. Найбільша потужність вибуху відбувається при наявності 300–400 г пилу на м³ повітря, загорання суміші відбувається при температурі 700–900 °С. Вибух метану здійснює пил і запалює його, при цьому температура полум'я сягає 2650 °С. Експозиція дії полум'я у рухомій зоні горіння триває доли секунди, що зумовлює переважно дермальні опіки в постраждалих шахтарів. Як правило, це опіки відкритих частин тіла: обличчя, кисті. Якщо через високу температуру середовища (38–40 °С) людина працює без одягу, чи його зриває вибухова хвиля – опіки більш

поширюються. В деяких випадках займається одяг, такі опіки в шахтарів глибокі дермальні. При втраті свідомості й займанні одягу постраждали отримують також субфасціальні опіки [3, 7–11].

При вибухах у шахтах значно змінюється склад атмосфери в результаті горіння вугільного пилу та газу, порушується провітрювання. Особливо небезпечно накопичення окислу вуглецю більше 5 %, крім того, в атмосфері шахти через високу температуру утворюються продукти неповного згорання цитотоксичних ненасичених вуглеводнів [3]. Усі постраждали шахтарі отримують термоінгаляційну травму, яка відрізняється особливою тяжкістю ураження нижніх дихальних шляхів на рівні субсегментарних бронхів та альвеол [4–7].

Таким чином, вибухова травма у шахті має три основних поражаючих чинники: механічний – вибухова хвиля, посилена в замкнутому просторі, що спричиняє баротравму, термічний – полум'я вибуху, пожежа, надвисока температура навколишнього середовища. Хімічний – продукти згорання вугілля, утворення шкідливих газів. Поєднання цих чинників викликає комбіновану термомеханічно-токсичну травму, ускладнену опіковим або травматичним шоком [3–6, 8].

Ще один важливий чинник, що зумовлює особливу тяжкість термомеханічної травми – вимушена пролонгація надання медичної допомоги. Середня тривалість часу з моменту аварії до прибуття бригади гірничних рятівників складає у середньому 2–3 год. Віддаленні лави сучасних шахт розміщені на 7–10 км від центрального стволу, що значно сприяє збільшенню часу транспортування постраждалих під землю і розвитку різних ускладнень. Із слів російських колег відстрочка при наданні медичної допомоги постраждалим з комбінованою травмою в одну годину від моменту аварії збільшує летальність на 30 %, від 1 до 3 год – на 60 %, а у випадку більше 6 год – летальність сягає 90 %.

За даними Г. О. Можаяєва і дослідників Луганської школи, багатофакторні ураження – це сполучення опіків шкіри з ураженням органів дихання і отруєнням продуктами згорання. Подібні ураження при вибухах і пожежах називають термотоксичною травмою. Смерть постраждалих у багатьох випадках в найвищому відсотку настає протягом 48–72 год, до завершення періоду шоку [3].

Вивчаючи аналіз травм у шахтах Кузбаського вугільного басейну, автори в своїх роботах показали, що тяжкість опікового шоку посилюється клінічною картиною отруєння чадними газом, вираженою дихальною, циркуляторною і тканинною гіпоксією у зв'язку з опіком дихальних шляхів, грубими порушеннями гемодинаміки й ураженням крові чадним газом. Гемічна гіпоксія при цьому варіанті опікового шоку має особливо тяжкий характер і призводить до летального наслідку в перші дві доби [12, 13].

У багатьох випадках смерть постраждалих від механічних уражень внаслідок вибуху настає миттєво або в перші години після травми. Далі на перший план у лікуванні виступає термічна травма з ураженням дихальних шляхів та отруєнням продуктами згорання, отримані не смертельні механічні ураження відіграють

подальшу роль у розвитку синдрому “взаємного обтяження” [14, 15].

Первинний механізм сполучених дій різних чинників на клітині являє собою інтеграцію різних за походженням порушень, котрі проявляються у вигляді посиленої та прискореної у своєму розвитку монопатології. З цієї точки зору синдром взаємного обтяження, що проявляється при перебігу комбінованого ураження, вже в момент травми має основний ефект сполученої дії вражаючих чинників – “критичні системи” регуляції життєдіяльності організму. В обпечених шахтарів патологічний процес поступово перебігає не за формулою “опік на тлі травматичної хвороби” або навпаки, а у вигляді одночасних і взаємозумовлених функціональних і морфологічних проявів уражень обох видів. Ця точка зору дозволяє уточнити уявлення про “прискорення” розвитку основних ланцюгів патогенезу травматичної хвороби під впливом, або “затримання” регенерації опікових ран під впливом патологічного процесу. Пришвидшення розвитку патологічних симптомів, велика кількість порушень при наступній їх реалізації призводить до нової якості – створення більш тяжкого, спричиненого більшим масштабом уражень патологічного процесу. Швидкість процесу залишається незмінною, але його тяжкість зростає і відповідає тій, котрої досягло ізольоване механічне і опікове ураження через кілька днів, коли в процес залучаються нові субклітинні утворення [16, 17].

З експериментальних досліджень та клінічних спостережень видно, що легкі механічні травми майже не змінюють тяжкість опікової хвороби, а середні й тяжкі ураження призводять до кількісного впливу, прискорюючи або обважнюючи типові прояви опікової патології. Проведені авторами дослідження на тваринах свідчать, що при одночасному ураженні полум'ям і вибуховою хвилею шок може бути незворотним вже при наявності глибокого опіку на площі близько 10 % поверхні тіла, в той час як у звичайних умовах це не є травмою, що призводить до розвитку опікового шоку. У постраждалих в стані опіково-травматичного шоку відбуваються виражені порушення з боку гемо- і лімфодинаміки, внутрішньопечінкового кровообігу, метаболізму, кислотно-основного стану крові й лімфи, функціональні порушення печінки і нирок. Ці порушення розвиваються вже в перші хвилини після травми, сягаючи піку до 3 год після неї, і без відповідного лікування здатні призвести до летального результату [16, 18, 19].

В основі грубих порушень обмінних процесів при комбінованій травмі є тканинна гіпоксія, що швидко розвивається. Прояви дихальної дисфункції різної міри наявні при будь-якому вигляді комбінованого ураження [12]. При морфологічному дослідженні легеневої тканини загиблих від тяжких комбінованих опікових уражень встановили, що патологічні зміни у вигляді розривів альвеол і набряку носять множинний і генералізований характер. Окрім цього, автори відмітили розвиток тривалого спазму артеріол, а також мікротромбоз капілярів легенів через 2–4 год після комбінованого ураження, навіть у разі раннього проведення протишокової терапії [20, 21].

Одним з головних чинників патогенезу комбінованої травми є ендогенна інтоксикація, яка в умовах

наростаючої ішемії під час шоку багато в чому зумовлена порушенням бар'єрної функції кишечника, і, як наслідок з цього, транслокацією в порталний кровотік мікроорганізмів та ендотоксинів [22, 23]. У результаті неспроможності при цьому печінкових макрофагів відбувається їх приєднання в загальну систему кровообігу і запускається каскад ендотоксикозу на рівні тканинного метаболізму [16].

На думку дослідників, комбіновані ураження, гіпоксія і стрес-реакція, що супроводжує термічне пошкодження, є пусковими механізмами активації перекисного окиснення ліпідів. Індуковані ланцюгові реакції вільнорадикального окиснення призводять до деформації ліпопротеїнового комплексу мембран, що, у свою чергу, збільшує їх вільну проникність для іонів й інгібує ферменти, що беруть участь у реакціях окиснювального фосфоритування. Отже, синдром взаємного обтяження не є результатом простого складання функціональної недостатності окремих органів і систем, а є взаємозумовленим патологіологічним процесом [17, 24, 25].

Перший пік летальності при вибуховій травмі у шахтні припадає на першу годину, коли смерть настає миттєво або протягом перших декількох хвилин, що спричинено тяжкістю травматичного ураження життєво важливих органів. У цей період, за даними багатьох авторів, помирає близько 60 % травмованих. Другий пік припадає на перші декілька годин перебування у стаціонарі. Саме в цей період при своєчасній діагностиці можливе радикальне усунення внутрішньочерепних гематом, порожнинних кровотеч, пневмо- і гемотораксу. Третій пік смертності виникає через декілька днів або тижнів після травми і зазвичай походить від синдрому поліорганної недостатності або сепсису. Недивлячись на адекватне надання спеціалізованої допомоги, смертність на цьому етапі сягає 70 % з числа тих, кого госпіталізували в спеціалізоване відділення [26, 27].

Незважаючи на розвиток медицини, і на сьогодні нез'ясовано питання перебігу ранового процесу при комбінованій вибуховій травмі у шахті, відсутня єдина концепція відносно тактики і вибору оптимальних методів лікування обпечених шахтарів, профілактика ускладнень, не вирішена низка питань щодо вдосконалення організації медичної допомоги на етапах евакуації, критерії вибору найоптимальніших методів, що забезпечують зниження летальності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ивашин В. М. Как предотвратить аварийность на угольных шахтах Украины / В. М. Ивашин, Ю. В. Ивашин, Г. П. Штапаук // Науковий вісник НГУ. – 2009. – № 8. – С. 32–36.
- Ивашин В. М. Роль человеческого фактора в охране труда в угольной промышленности / В. М. Ивашин, А. А. Ануфриенко, Г. П. Губкина // Науковий вісник НГУ. – 2004. – № 12. – С. 40–47.
- Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах / [Можаев Г. А., Заболотный В. Н., Дьяконов В. П., Малыш И. Р.]. – К. : Здоров'я, 1995. – 286 с.
- Величко М. М. Тактика оказания экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе при авариях с большим числом пострадавших в угольных шахтах / М. М. Величко, Э. Я. Фисталь, В. Д. Шаповалов // Проблемы военной охраны здоровья. – 2002. – № 1. – С. 133–140.
- Неотложная хирургическая помощь обожженным на этапах медицинской эвакуации / Э. Я. Фисталь, Г. Е. Самойленко, В. В. Солошенко, Н. Н. Фисталь // Украинский журнал экстремальной медицины имени Г. О. Можаева. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 31–34.
- Политравма у обожженных при взрыве метана в шахтах / В. К. Гусак, Э. Я. Фисталь, В. П. Шано [та ін.] // Проблемы военной охраны здоровья. – 2002. – № 1 – С. 143–150.
- Комплексное лечение и реабилитация шахтеров, пострадавших при взрывах метано-угольной смеси / В. К. Гринь, Э. Я. Фисталь, В. В. Солошенко [та ін.] // Энергия инноваций. – 2008. – № 5. – С. 50–54.
- Гусак В. К. Особенности ожогов при массовых травмах / В. К. Гусак // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 3–6.
- Принципы оказания помощи пострадавшим при массовых термических поражениях на угольных шахтах Донбасса / В. К. Гусак, Э. Я. Фисталь, И. И. Сперанский [и др.] // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України. – Харків, 2000. – С. 313–314.
- Особенности оказания экстренной медицинской помощи шахтерам с комбинированной травмой на этапах эвакуации / В. Н. Ельский, Н. Н. Шпаченко, В. Г. Климовицкий [та ін.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 231–235.
- Ивойлов В. М. Медико-социальные проблемы травматизма шахтеров Кузбасса и пути их решения : автореф. дис. на соиск. науч. степ. доктора. мед. наук : спец. 14.02.01 "Гигиена" / В. М. Ивойлов. – Москва, 1997. – 46 с.
- Галеев И. К. Совершенствование системы медицинского обеспечения : дис... доктора мед. наук : 05.26.02. "Безопасность в чрезвычайных ситуациях" / Ильгиз Кадырович Галеев. – Кемерово, 2001. – 254 с.
- Анализ причин и пути снижения летальности при многофакторном термическом поражении (термотоксической травме) / [Лапотко В. П., Кричевский А. Л., Галеев И. К. и др.]. – Кемерово : Метод. центр, 2001. – 35 с.
- Лужников Е. А. Острые отравления / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова. – Москва : Эксмо, 2009. – 560 с.
- Галимуллин Ф. З. Оптимизация организации медицинской помощи пострадавшим в шахтах Печорского угольного бассейна в период реструктуризации производства : автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.33 "Общественное здоровье и здравоохранение" / Ф. З. Галимуллин. – Казань, 2004. – 24 с.
- Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения : материалы II Всерос. науч.-практ. конф., 7-8 окт. 2004, г. Ленинск-Кузнецкий / [ред. совет: Агаджанян В. В., д-р мед. наук, проф. и др.]. – Новосибирск : Издатель, 2004. – 349 с.
- Комбинированные ожоговые поражения / [Иванцов В. А., Шанин Ю. И., Сидельников В. О. и др.]. – СПб.: Сотис, 2004. – 142 с.
- Смольников В. В. Пути оптимизации госпитальной медицинской помощи при критических ожогах : автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.22 "Травматология и ортопедия" / В. В. Смольников. – Уфа, 2005. – 16 с.
- Усенко Л. В. Опыт организации и тактики оказания экстренной специализированной помощи пострадавшим с тяжелой политравмой / Л. В. Усенко, Г. В. Панченко, С. Б. Куликов // Проблемы военной охраны здоровья. – Київ : Янтар, 2002. – С. 207–211.
- Зиновьев Е. В. Пути улучшения результатов оказания медицинской помощи при обширных глубоких ожогах населению, проживающему вне региональных административных центров : автореф. дис. на соиск. науч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.27 "Хирургия" / Е. В. Зиновьев. – В. Новгород, 2008. – 39 с.
- Шерстобитов А. В. Состояние центральной гемодинамики и транспорта кислорода у шахтеров при тяжелой термической травме : автореф. дисс. канд. мед. наук : спец. 14.00.37

“Анестезиология и реаниматология” / А. В. Шерстобитов. – Москва, 2009. – 27 с.

22. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме / И. А. Ерюхин, С. В. Гаврилин, Н. С. Немченко [и др.] // Вест. хирургии имени И. И. Грекова. – 2001. – № 5. – С. 120–124.

23. Козинец Г. П. Ожоговая интоксикация : патогенез, клиника, принципы лечения / Г. П. Козинец, С. В. Слесаренко, А. П. Радзиховский. –К. : Феникс, 2004. – 272 с.

24. Колтович А. П. Особенности хирургического лечения раненых с комбинированными термомеханическими повреждениями на этапах медицинской эвакуации : автореф. дис. на соиск. научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 “Хирургия” / А. П. Колтович. – Москва, 2004. – 25 с.

25. Зинаттулин Р. М. Совершенствование лечения больных с термическими ожогами : автореф. дисс. канд. мед. наук:

спец. 14.01.15 “Травматология и ортопедия” / Р. М. Зинаттулин. – Уфа, 2011. – 24 с.

26. Интегральные системы оценки тяжести состояния больных при политравме / Б. Р. Гельфанд, А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко, Ю. Я. Романовский // Неотложная медицина в мегаполисе : международный науч. форум. Москва 2004 г.: тезисы докл. – М., 2004. – С. 53.

27. Гараев Д. А. Синдром взаимного отягощения повреждений у пострадавших с сочетанной травмой и его влияние на выбор тактики лечения повреждений опорно-двигательного аппарата : автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.22 “Травматология и ортопедия” / Д. А. Гараев. – Москва, 2007. – 30 с.

28. Взрывная шахтная травма (экспериментальный анализ проблемы : монография / В. Н. Ельский, В. К. Гусак, Г. К. Кривобок [та ін.]. – Донецк : Апец, 2002. – 172 с.

Отримано 21.03.12

ВИПАДОК ПАТОЛОГІЧНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КІНЦЯ КІСТОК ГОМІЛКИ У ДИТИНИ

ВИПАДОК ПАТОЛОГІЧНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КІНЦЯ КІСТОК ГОМІЛКИ У ДИТИНИ – Наведено рідкісний випадок патологічної перебудови проксимального кінця кісток гомілки у дитини.

СЛУЧАЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КОНЦА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ У РЕБЕНКА – Описан редкостный случай патологической перестройки проксимального конца костей голени у ребенка.

THE CASE OF PATHOLOGICAL ADJUSTMENT OF PROXIMAL END OF TIBIA BONE IN A CHILD – We described a rare case of pathological bone reconstruction of the proximal end of the tibia in children.

Ключові слова: патологічна перебудова, кістка.

Ключевые слова: патологическая перестройка, кость.

Key word: pathological alteration, bone.

Кісткова тканина в дитячому та підлітковому віці володіє значною пластичністю і здатністю пристосовуватися. Коли навантаження великі, то виникають зони патологічної перебудови (ПП) кісткової тканини [1–3].

У літератури є різноманітні назви таких змін: лозерівська зона, стресовий перелом, маршова стопа, маршовий перелом (March Fracture), перевантажена стопа, переломи новобранців, синдром Дойчлендера (Deutschlander), метатарзальна недостатність [4–6].

Найчастіше ПП спостерігають у спортсменів, новобранців у перші дні військової служби, коли після кросів, маршів, посиленої фізичної підготовки має місце надмірне перевантаження кісток скелета. Понад 80 % такі зміни відбуваються в стопах [7–9].

У кістках стоп, ПП найчастіше спостерігають в діафізах 2–3 плесневих кісток, рідше в 4–5 і ніколи в 1-й плесневій кістці. Описано поодинокі випадки ПП великої та малогомілкових кісток [7].

Хлопчик К. 17 років звернувся зі скаргами на біль в обох гомілках, який посилювався при ходьбі, бігу. Хворіє декілька місяців. Спортом не займався. При огляді виявлено накульгування на обидві ноги. Довжина ніг однакова. При пальпації має місце болючість проксимальних кінців обох гомілок. Шкіра над гомілками звичайного кольору, без ознак запалення. На оглядовій рентгенограмі гомілки (рис. 1) виявлено поперечні просвітлення шириною 1–2 мм на рівні проксимальних кінців кісток гомілки з вираженою періостальною реакцією у вигляді веретеноподібного кісткового мозолю.

На серії комп'ютерних томограм простежують лінії патологічної перебудови (маршові переломи) проксимальної частини кісток гомілки з муфтоподібними періостальними нашаруваннями над ними (рис. 2).

Діагностовано рідкісну первинно хронічну форму патологічної функціональної перебудови кісткової тканини проксимального відділу обох гомілок в стадії зрощення. Призначено консервативну терапію.

Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цій хворобі, остаточно причини цієї недуги не вивчено [1–9].

При ПП кістка ламається всередині як “зелена галузка”, коли зверху вона ціла, а всередині зламана. Інші вважають, що ніякого перелому немає, є мікропереломи, які можна побачити під мікроскопом [2–6].

Розпізнати ПП важко. Після фізичних навантажень виникає незначний біль у стопі, який посилюється при ходьбі. Якщо такого пацієнта рентгенологічно обстежити, то жодних змін немає. Тільки через 3–6 тижнів, коли “переломи встигають зростися”, лікар констатує, що “перелом був”. Можна побачити поперечні просвітлення шириною 1–2 мм на рівні діафізарної частини плесневих кісток з вираженою періостальною реакцією у вигляді манжетки. Зміщення уламків немає. Потім мозоль зникає, але залишається склерозування на місці ПП. Свіжий «перелом» можна побачити при магнітно-резонансному томографічному обстеженні у вигляді незначного розрідження кісткової тканини [5–7].

Головними критеріями ПП є біль при пальпації переднього відділу стопи за ходом 2 або 3 плесневих кісток. Біль посилюється при натисканні на голівки плесневих кісток. Стопа набрякла, шкіра синюшна, місцева температура підвищена. Хворий накульгує на хвору ногу. Якщо такі ознаки ПП виникають через 2–3 дні, то вважають, що має місце гостра форма захворювання. Якщо пізніше, первинно хронічна. В обох випадках ПП виникає без гострої травми. Вирішальне



Рис. 1. Оглядова фасна рентгенограма лівої гомілки. Чітко простежують лінії патологічної перебудови (маршові переломи) проксимальної частини кісток гомілки з муфтоподібними періостальними нашаруваннями над ними.

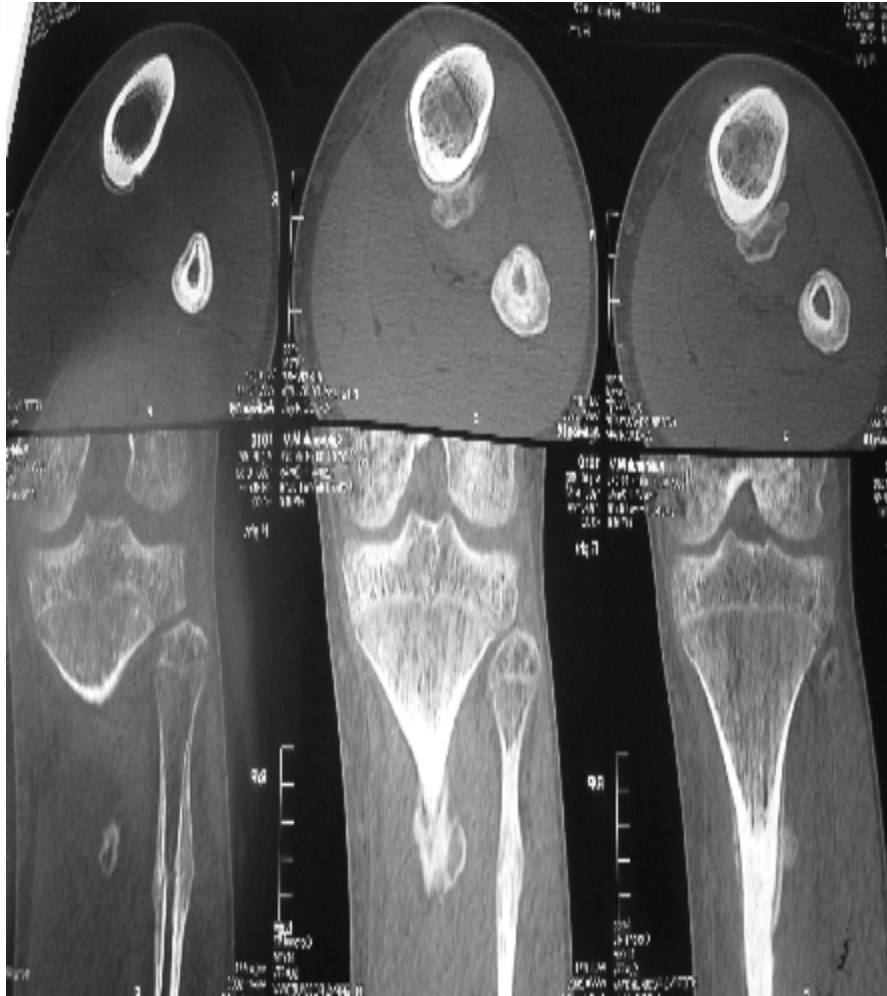


Рис. 2. Серія комп'ютерних томограм лівої гомілки. Чітко простежують лінії патологічної перебудови (маршові переломи) проксимальної частини кісток гомілки з муфтоподібними періостальними нашаруваннями над ними.

значення має рентгенологічне обстеження, але видимі зміни можливі через 3–6 тижнів після виникнення болю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. dic.academic.ru /dic.nsf/enc-medicint /22931/ Перелом.
2. noartroz.ru/zdorovie-nogi/ marshevye-perelomy/
3. www.astromeridian.ru/medicina/3/2023.
4. www.dridima03.narod.ru/simptoms/trauma. Html
5. www.ortho-center.eu/ru/erkrankungen/fuss/stressfraktur/.html
6. www.ploscostopie.ru/patitntes/articles-pat/marshevyi-perelom
7. www.medical-enc.ru/12/marshevaya-stopa.shtml
8. www.nedug.ru/library/переломи-усталостные/Маршевая стопа.
9. www.zhuravlev.info/modules.php

Отримано 06.02.12

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ІМУНОЦИТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ: ЗАСТОСУВАННЯ У ЦИТОЛОГІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ

ІМУНОЦИТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У ЦИТОЛОГІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ – Дані порівняльного аналізу результатів тонкогіркової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) вузлів щитоподібної залози (ЩЗ) з остаточною гістологічними діагнозами у дітей є обмеженими. В цьому дослідженні результати ТАПБ 707 дітей порівняно з гістологічними діагнозами у 165 випадках. Оцінено ефективність застосування імуноцитохімічного дослідження тиреоїдної пероксидази (ТПО) з моноклональними антитілами 47 (МоАт-47) у 54 прооперованих хворих. За умов застосування стандартного цитологічного дослідження чутливість, специфічність, позитивний і негативний прогностичний індекс склали 95,4; 55,8; 61,7 і 95 %, а при застосуванні МоАт-47 – 100, 75, 73,3 і 100 % відповідно. У сумнівних випадках ТАПБ позитивна реакція з МоАт-47 є надійним маркером для виключення злоякісності. Доброякісні та злоякісні висновки ТАПБ співпадають із гістологічними діагнозом, водночас для сумнівних ТАПБ застосування МоАт-47 може бути корисним доповненням з метою підвищення діагностичної ефективності цитологічного аналізу.

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ – Данные сравнительного анализа результатов тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) узлов щитовидной железы с заключительными гистологическими диагнозами у детей ограничены. В настоящем исследовании результаты ТАПБ 707 детей сопоставлены с гистологическими диагнозами в 165 случаях. Оценена эффективность применения иммуноцитохимического исследования тиреоидной пероксидазы (ТПО) с моноклональными антителами 47 (МоАт-47) у 54 прооперированных больных. При применении стандартного цитологического исследования чувствительность, специфичность, положительный и негативный прогностический индекс составили 95,4; 55,8; 61,7 и 95 %, а при использовании МоАт-47 – 100; 75; 73,3 и 100 % соответственно. В случаях сомнительных ТАПБ положительная реакция с МоАт-47 является надежным маркером для исключения злокачественности. Доброкачественные и злокачественные заключения ТАПБ совпадают с гистологическим диагнозом, тогда как для сомнительных ТАПБ применение МоАт-47 может быть полезным дополнением с целью повышения диагностической эффективности цитологического анализа.

USE OF THYROID PEROXIDASE IMMUNOCYTOCHEMISTRY STAINING ON CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID IN CHILDREN – There are presented data of comparing results of fine needle aspiration biopsies (FNABs) to histological diagnosis in children. FNABs were performed in 707 children and cytological results were compared to histology in 165 cases. The usefulness of immunostaining with anti-TPO monoclonal antibodies (MoAb47) on FNAB samples was examined in 54 operated patients. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were 95,4; 55,8; 61,7; and 95 % with standard FNAB; and 100; 75; 73,3; and 100 % with MoAb47. Among suspicious FNAB, positive MoAb47 staining was a reliable

marker for exclusion of malignancy. Benign and malignant FNAB accurately predict histological diagnosis. In suspicious FNAB, MoAb47 immunostaining may be a useful adjunct to standard cytology.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, діти, тонкогіркова аспіраційна пункційна біопсія, маркери злоякісності, діагностика.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, дети, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, маркеры злокачественности, диагностика.

Key words: childhood thyroid cancer, thyroid fine needle aspiration biopsy, malignancy markers.

ВСТУП Дані про поширеність вузлового зоба серед дорослого населення ґрунтуються на результатах численних популяційних досліджень і вона складає від 3,2 до 8 %. У дітей вузли щитоподібної залози (ЩЗ) виявляють рідше – в 1,5 % випадків [1]. Натомість частота виявлення раку ЩЗ серед оперованих із приводу вузлової патології ЩЗ дітей більша за таку в дорослих і коливається від 9,2 до 50 % [2]. Внаслідок цього існує підвищена настороженість щодо злоякісного ураження вузлів ЩЗ у дітей і агресивніша тактика лікування для будь-якого вузла ЩЗ, виявленого в дитинстві.

Тонкогірковою аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) наразі вважають найефективнішим методом морфологічної діагностики вузлів ЩЗ. Традиційно цитологічні висновки ТАПБ поділено на чотири категорії: неінформативні (або недіагностичні), доброякісні, сумнівні (або невизначені) та злоякісні. За результатами різних досліджень описано високу діагностичну ефективність ТАПБ у випадках доброякісних і злоякісних утворень ЩЗ. А серед сумнівних ТАПБ після гістологічного дослідження злоякісний процес визначають у 10–60 % випадків. Згідно з останніми рекомендаціями Асоціації цитологів Папанікалау групи сумнівних висновків ТАПБ поділено на три підгрупи: невизначена атипія (ознаки атипії клітин невизначеного характеру), фолікулярна неоплазія та підозра на рак [9]. За даними великого дослідження, у яке увійшли 4703 ТАПБ, остаточною гістологічним дослідженням було встановлено діагноз раку ЩЗ для випадків із невизначеною атипією, фолікулярною неоплазією та підозрою на рак ЩЗ у 13,5; 32,2 і 64,7 % випадків відповідно [3]. З метою підвищення ефективності ТАПБ розроблено низку нових методичних підходів, за допомогою яких на підставі відмінностей генетичних, молекулярних і біохімічних ознак доброякісних і злоякісних утворень ЩЗ визначено надійні маркери злоякісності. Зокрема, для таких маркерів як тиреоїдна пероксидаза (ТПО),

дипептидил-амінопептидаза IV (ДАПІV) і Hecton Battifora мезотеліальний антиген-1 (НВМЕ-1), виявлено високу кореляцію з прогресією раку ЩЗ (РЩЗ), що дає можливість розглядати їх як потенційні маркери малігнізації для цитологічної діагностики вузлів ЩЗ [4].

Тиреоїдна пероксидаза (ТПО) є ферментом ЩЗ, необхідним для нормального функціонування органа, і одним з основних продуктів фолікулярних клітин. Імуноцитохімічні дослідження ТПО з моноклональними антитілами 47 (МоАТ-47) у тканині ЩЗ виявили позитивну імунореактивність у нормальних клітинах і клітинах доброякісних пухлин залози, водночас у більшості випадків раку ЩЗ вона була негативною. Застосування цього методу дозволяє підвищити діагностичну ефективність стандартного цитологічного аналізу, надто у випадках фолікулярних пухлин [5].

Потенційне значення маркерів злоякісності у цитологічній діагностиці вузлів ЩЗ в дітей описано у попередніх дослідженнях. Враховуючи, що РЩЗ у дітей схильний до швидкої прогресії, наслідки хибно негативних результатів ТАПБ викликають значну стурбованість. З іншого боку, агресивний терапевтичний підхід, обґрунтований хибно позитивними результатами ТАПБ, може призвести до неадекватного хірургічного втручання.

Метою нашого дослідження став аналіз діагностичної ефективності стандартного цитологічного дослідження у великій когорті педіатричних пацієнтів і визначення доцільності застосування імуноцитохімічного дослідження з МоАТ-47 у цитологічній діагностиці вузлів ЩЗ в дітей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ретроспективно проаналізовано результати цитологічних досліджень вузлів ЩЗ, проведених у відділенні патоморфології і цитології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (Центр) МОЗ України у період 1999–2008 років. Усього проаналізовано 17 809 ТАПБ вузлів ЩЗ, серед яких 707 (0,4 %) було проведено у дітей віком від 6 до 17 років.

ТАПБ проводили під або без контролю ультразвукового дослідження залежно від клінічних показань. Стандартне забарвлення проводили за методом Май-Грюнвальда-Гімза. Цитологічні результати поділили на 4 групи: 1 – неінформативні; 2 – доброякісні; 3 – сумнівні; 4 – злоякісні.

Імуноцитохімічне дослідження з активності тиреоїдної пероксидази проводили із застосуванням специфічних моноклональних антитіл 47 (МоАТ-47) та універсального набору. Для порівняльного аналізу з цитологічним дослідженням було відібрано гістологічні препарати пухлин ЩЗ 165 дітей, прооперованих у хірургічному відділенні Центру. Гістологічний діагноз встановлено відповідно до гістологічної класифікації ВООЗ пухлин ЩЗ. Усього проаналізовано 121 випадок доброякісних і 44 – злоякісних пухлин ЩЗ.

Для статистичного аналізу використано програму SPSS (версія 13.0, 2004 SPSS Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед 707 дітей із вузловим зобом, яким проведено ТАПБ, було 559 дівчаток і 148 хлопчиків (співвідношення дівчатка/хлопчики – 3,7:1). Вік хворих складав від 5 до 17 років. У досліджуваній групі було 52 пацієнти препубертатного віку (5–10 років), у тому числі 33 дівчинки і 19 хлопчиків (співвідношення – 1,7:1) і 655 – пубертатного віку (11–17 років), у тому числі 526 дівчинок і 129 хлопчиків (співвідношення – 4,0:1). За даними, наведеними у таблиці 1, визначено значно більше випадків вузлового зоба серед дітей пубертатного віку із непропорційним збільшенням кількості дівчаток. Усі первинні цитологічні діагнози поділено на чотири діагностичні категорії таким чином: 66 неінформативних (9,3 %), 510 доброякісних (72,1 %), 86 сумнівних (12,2 %) і 45 злоякісних (6,4 %). Результати цитологічних досліджень залежно від віку та статі пацієнтів наведено у таблиці 2.

На основі клінічних даних і результатів ТАПБ 165 хворим було проведено гемі- або тиреоїдектомію. Більшість пацієнтів із доброякісними висновками ТАПБ була прооперована на підставі великих розмірів вузла (у середньому 34,4 мм). Під час гістологічного дослідження діагностовано 121 випадок доброякісних і 44 злоякісних пухлин ЩЗ. Поділ первинних цитологічних висновків та остаточних гістологічних діагнозів наведено у таблиці 3. У хворих із неінформативними висновками ТАПБ за результатами гістологічного дослідження виявлено кісти ЩЗ. 69 із 70 (98,5 %) пацієнтів із доброякісними висновками ТАПБ під час гістологічного дослідження встановлено діагноз доброякісного процесу. Найчастіше такий діагноз відповідав багатовузловому зобу (БВЗ) і фолікулярній аденомі (ФА). В

Таблиця 1. Поділ дітей, яким проведено ТАПБ вузлів ЩЗ, за віком і статтю

| Вік | Кількість пацієнтів | | |
|--------|---------------------|----------|--------|
| | дівчатка | хлопчики | всього |
| 4 | 2 | 1 | 3 |
| 5 | 0 | 1 | 1 |
| 6 | 0 | 4 | 4 |
| 7 | 3 | 3 | 6 |
| 8 | 4 | 0 | 4 |
| 9 | 7 | 4 | 11 |
| 10 | 17 | 6 | 23 |
| 11 | 16 | 7 | 23 |
| 12 | 20 | 11 | 31 |
| 13 | 42 | 9 | 51 |
| 14 | 74 | 20 | 94 |
| 15 | 126 | 27 | 153 |
| 16 | 139 | 24 | 163 |
| 17 | 109 | 31 | 140 |
| Усього | 559 | 148 | 707 |

Таблиця 2. Цитологічні висновки ТАПБ залежно від віку та статі дітей

| Вік, стать | Цитологічні висновки | | | |
|-------------------|------------------------|----------------------|------------------|-------------------|
| | неінформативні (66) | доброякісні (510) | сумнівні (86) | зляюкісні (45) |
| Передпубертатний: | | | | |
| дівчатка (33) | 4 | 22 | 2 | 5 |
| хлопчики (19) | 3 | 8 | 6 | 2 |
| Пубертатний: | | | | |
| дівчатка (526) | 43 | 385 | 67 | 31 |
| хлопчики (129) | 16 | 95 | 11 | 7 |

Таблиця 3. Кореляція цитологічних висновків ТАПБ і гістологічних діагнозів у дітей

| Гістологія | Цитологія | | | |
|-------------------------|------------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| | неінформативні (12) | доброякісні (70) | сумнівні (50) | зляюкісні (33) |
| Доброякісні (121): | | | | |
| кіста | 8 | 0 | 0 | 0 |
| багатовузловий зоб | 0 | 23 | 8 | 0 |
| фолікулярна аденома | 4 | 42 | 21 | 0 |
| атипова аденома | 0 | 1 | 8 | 0 |
| автоімунний тиреоїдит | 0 | 3 | 3 | 0 |
| Зляюкісні (44): | | | | |
| папілярний рак | 0 | 0 | 4 | 25 |
| фолікулярний варіант ПР | 0 | 1 | 5 | 4 |
| фолікулярний рак | 0 | 0 | 1 | 2 |
| медулярний рак | 0 | 0 | 0 | 2 |

одному випадку із доброякісним цитологічним висновком виявлено фолікулярний варіант папілярного раку (ФВПР) ЩЗ. У пацієнтів із сумнівними висновками ТАПБ РЩЗ було підтверджено в 10 випадках із 50 (20 %). Пухлини із невизначеним потенціалом зляюкісності (аденоми з обмеженими ядерними ознаками ПРЩЗ) (АА) діагностовано у 8 випадках із 50 (16 %). У 32 із 50 (64 %) випадків з сумнівними цитологічними висновками за результатами гістологічного дослідження встановлено діагноз доброякісного процесу (БВЗ, ФА, автоімунний тиреоїдит (АІТ)).

Для оцінки ефективності ТАПБ ми аналізували лише інформативні цитологічні препарати (153 випадки). Чутливість, специфічність і прогностичну цінність визначали, розглядаючи сумнівні висновки ТАПБ або як "негативні", або як "позитивні" щодо зляюкісності. Коли до "позитивних" відносили лише зляюкісні висновки ТАПБ, а сумнівні розцінювали як "негативні", 33 випадки виявилися істинно позитивними, 11 – хибно негативними, 109 – істинно негативними, і 0 – хибно позитивними. Чутливість і специфічність склали 75,0 і 100 % відповідно. Коли "позитивними" вважали зляюкісні та сумнівні висновки ТАПБ, 43 випадки виявилися істинно позитивними, 1 – хибно негативним, 69 – істинно негативними і 40 – хибно позитивними. Чутливість і специфічність склали 97,7 і 63,3 % відповідно.

Імуноцитохімічне дослідження ТПО з МоАт-47 проведено на цитологічних препаратах 54 прооперованих хворих. За результатами гістологічного дослідження виявлено 32 доброякісних і 22 зляюкісних випадки. У 24 із 33 випадків з доброякісним висновком ТАПБ виявлено високий рівень реакції з МоАт-47 (понад 80 % позитивно забарвлених клітин), а в усіх випадках із зляюкісними висновками ТАПБ реакція з МоАт-47 була негативною. У випадках доброякісних ТАПБ реакція з МоАт-47 була позитивною в 19–20, а в одному випадку, який за патогістологічним висновком відповідав ФВПР ЩЗ, реакція була відсутньою. У пацієнтів із сумнівними ТАПБ виявлено позитивну імуноцитохімічну реакцію із МоАт-47 у 7 випадках, які за результатами гістологічного дослідження відповідали доброякісному процесу (БВЗ, ФА), проте у випадках раку та пухлин з обмеженими ядерними ознаками ПРЩЗ реакція була слабкою. В усіх випадках зляюкісних пухлин виявлено слабку реакцію з МоАт-47. Результати статистичного аналізу даних стандартного цитологічного дослідження та імуноцитохімічного визначення активності ТПО із МоАт-47 наведено у таблиці 4.

Загально визнано, що ТАПБ є мінімально інвазивним і високочутливим методом у діагностиці РЩЗ як у дорослих, так і у пацієнтів дитячого віку. У нашому ретроспективному дослідженні проведено порівняльний аналіз великої кількості результатів ТАПБ з оста-

Таблиця 4. Діагностична ефективність стандартного цитологічного дослідження ТАПБ та імуноцитохімічного визначення ТПО з МоАт-47

| | Стандартна цитологія, % | МоАт-47, % |
|---------------------------------|-------------------------|------------|
| Чутливість | 95,4 | 100 |
| Специфічність | 55,8 | 75 |
| Позитивний прогностичний індекс | 61,7 | 73,3 |
| Негативний прогностичний індекс | 95 | 100 |

точними гістологічними діагнозами у дітей, а також вперше проаналізовано ефективність застосування імуноцитохімічного дослідження з МоАт-47 в діагностиці вузлів у дітей.

За демографічними даними виявлено значне збільшення поширеності РЩЗ у дітей пубертатного віку з непропорційно високою кількістю серед них дівчинок. Це дозволило припустити, що гормони, пов'язані зі статевим дозріванням, можуть сприяти розвитку РЩЗ у підлітковому віці. За даними попередніх досліджень виявлено асоціацію експресії рецепторів естрогену та сироваткового інсуліноподібного чинника росту-1 (ІЧР-1) із розвитком вузлового зоба [7]. Проте існує необхідність додаткових досліджень у визначенні такого причинно-наслідкового зв'язку.

Понад 50 % пацієнтів, прооперованих у Центрі з приводу захворювань ЩЗ, мали сумнівні або злаякісні висновки ТАПБ, що підтверджує роль ТАПБ як скринінгового методу у доборі пацієнтів для хірургічного лікування. Сумнівні висновки ТАПБ були основним джерелом хибно негативних і хибно позитивних результатів. За результатами гістологічного аналізу випадки із сумнівними висновками ТАПБ відповідали злаякісним пухлинам (20 %), пухлинам із невизначеним потенціалом злаякісності, або атипичним аденомам (16 %) і доброякісним пухлинам (64 %). За результатами інших досліджень, відсоток виявлення РЩЗ у групі із сумнівними ТАПБ коливався від 15 до 38 % в дорослих і від 10 до 35 % у дітей [3].

Застосування маркерів злаякісності є ефективними доповненнями у встановленні діагнозу раку під час ТАПБ. Так, імуноцитохімічне дослідження активності ТПО з МоАт-47 – один із перших ефективних маркерів злаякісності у диференційній діагностиці доброякісного та злаякісного процесу під час вивчення аспіратів вузлів ЩЗ. Чутливість і специфічність застосування даного маркера у цитологічній діагностиці вузлового зоба в дорослих склали 98 і 80 % відповідно. Застосування цього методу в групі сумнівних висновків ТАПБ

дозволяє виявити доброякісні пухлини, що дає можливість уникати неадекватних хірургічних втручань і значно підвищити чутливість і специфічність стандартного цитологічного дослідження. Отже, чутливість та специфічність стандартного цитологічного аналізу ТАПБ вузлів ЩЗ серед дітей і підлітків аналогічні описаним серед дорослого населення.

ВИСНОВКИ 1. Більшість випадків сумнівних ТАПБ у дітей, за даними остаточного гістологічного дослідження, відповідає доброякісним пухлинам.

2. Імуноцитохімічне дослідження ТПО з МоАт-47 є ефективним методом у цитологічній діагностиці вузлового зоба, надто у сумнівних випадках ТАПБ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dinauer C. Thyroid Cancer in Children / C. Dinauer, G. L. Francis // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 779–806.
2. Cytopathologic analysis of thyroid lesions in the pediatric population / G. A. Hosler, I. Clark, M. F. Zakowski [et al.] // *Diagnostic Cytopathology*. – 2006. – Vol. 34, № 2. – P. 101–105.
3. Fineneedle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations / J. Yang, V. Schnadig, R. Logrono, P. G. Wasserman // *Cancer*. – 2007. – Vol. 111, № 5. – P. 306–315.
4. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hectort Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV / C. deMicco, V. Savchenko, R. Giorgi, F. Sebag, J.-F. Henry // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 818–823.
5. De Micco C. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer / C. De Micco V. Vassko, J.-F. Henry // *Surgery*. – 1999. – Vol. 126, № 6. – P. 1200–1204.
6. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses / G. Sangalli, G. Serio, C. Zampatti [et al.] // *Cytopathology*. – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 245–250. 18
7. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor—ERK pathway / Q. Zeng, G. G. Chen, A. C. Vlantis, C. A. van Hasselt // *Cell Proliferation*. – 2007. – Vol. 40, № 6. – P. 921–935.

Отримано 26.03.12

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ – Проведений багатфакторний аналіз дозволив визначити, що внесок генетичного чинника у розвиток ожиріння дітей молодшого шкільного віку не перевищував 20 %. Натомість, основними чинниками ризику ожиріння слід вважати порушення харчової поведінки, гіпокінезію, штучне вигодовування в анамнезі й інші фактори.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА – Проведенный многофакторный анализ позволил определить вклад генетического фактора в развитии ожирения детей младшего школьного возраста, который не превышал 20 %. Зато, основными факторами риска ожирения следует считать нарушения пищевого поведения, гипокинезию, искусственное вскармливание в анамнезе и другие факторы.

RISK FACTORS OF OBESITY IN CHILDREN OF YOUNGER SCHOOL AGE – The conducted multifactor analysis allowed to determine that the contribution of genetic factors in the development of obesity of children of younger school age wasn't higher that 20 %. But the main risk factors of obesity should be considered the disorder of nutritive behaviour, hypokinesia, artificial feeding in anamnesis and other factors.

Ключові слова: ожиріння, діти, генетичні чинники, фізична активність, харчова поведінка.

Ключевые слова: ожирение, дети, генетические факторы, физическая активность, пищевое поведение.

Key words: obesity, children, genetic factors, physical activity, nutritive behaviour.

ВСТУП Порушення обміну речовин, що трапляється найчастіше у людській популяції, — це ожиріння. Близько 25 % дорослих і 20 % дітей мають це захворювання [1–3]. Ожиріння у дітей та підлітків є однією із актуальних проблем сучасної охорони здоров'я. Практично в усьому світі кількість хворих дітей неухильно зростає і подвоюється кожні три десятиліття. Ожиріння разом з інсулінорезистентністю є однієї з основних причин смертності в економічно розвинутих країнах, важливим фактором ризику для виникнення церебро- та кардіоваскулярних захворювань, гастроентерологічної та ендокринологічної патології. Профілактика багатьох захворювань зводиться перш за все до профілактики та лікування ожиріння. У 70 % випадків ожиріння в дітей та підлітків з віком не компенсується і зумовлює морбідне ожиріння у дорослому віці. Поряд з цим ожиріння в дитячому віці призводить до ортопедичних ускладнень, сонного апное та психосоціальних розладів [4, 5].

З даних наукових досліджень випливає, що ожиріння має полігенне походження, включаючи генетичні, екологічні, психологічні та інші чинники [9]. Зростання частоти ожиріння у всьому світі зумовлене змінами способу життя, споживання їжі, екологічними факторами, зниженням фізичної активності. Осільки швидкого підвищення ожиріння набуло протягом останніх 30 – 40 років, створилося помилкове враження про відсутність значущості в його етіопатогенезі генетичних механізмів. Насправді, ожиріння

тісно пов'язане зі спадковими чинниками. Численні сімейні дослідження, що включають дані про усиновлених дітей, близнюків і, що найцінніше, усиновлених близнюків, підтвердили, що можуть бути відповідальними за 45–75 % індивідуального ожиріння [10]. Ці спадкові фактори пов'язані зі споживанням енергії, витратою енергії та розподілом поживних речовин між жировою масою та тощаковою масою тіла [11].

Сьогодні доведено безперечний вплив зовнішніх факторів на ожиріння у загальній популяції, визначено безліч молекулярних механізмів, що можуть впливати на цей стан, але невідома генетична структура чутливості до ожиріння. Тому не дивно, що досягнення в ідентифікації генів, які впливають на схильність до загальних форм ожиріння, незначні. Це не зрозуміло, чи буде генетична структура ожиріння відповідати більше моделі “розповсюджений варіант – часта хвороба”, при якій деякі відносно загальні поліморфізми викликають маловиражені, але широко розповсюджені ефекти на ризик захворювання, або ж моделі “множинного рідкісного варіанта частоті хвороби”, де в основі генетичної чутливості лежить безліч різних рідкісних алелів.

Труднощі виникають і з тим, що у деяких регіонах світу епідеміологічні характеристики ожиріння недостатньо досліджено. Нехтування проблемою призвело до того, що офіційно зареєстровані рівні поширення патології подекуди на порядок відрізняються від реальних показників. Це ускладнює пошук ефективних засобів первинної й вторинної профілактики ожиріння у групах ризику, до яких слід віднести дітей препубертатного віку.

Метою дослідження стала оцінка факторів ризику ожиріння у дітей молодшого шкільного віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено дві групи дітей віком від 6 до 11 років: 88 з надмірною масою тіла та ожирінням і 58 здорових дітей з нормальною масою тіла, однакові порівняно з віком і статтю. Оцінювали показники фізичних даних, одержані внаслідок антропометрії, які порівнювали із стандартами фізичного розвитку, нині діючими на Україні [9]. Додатково до загальноприйнятих показників (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність грудей) оцінювали окружність талії, стегон та шиї за допомогою сантиметрової стрічки. Ступінь фізичного розвитку характеризували за допомогою центильних інтервалів: (нижче 3 % – дуже низькі показники; від 3 до 10 % – низькі показники; від 10 до 25 % – знижені показники; від 25 до 75 % – середні показники; від 75 до 85 % – підвищені показники; від 85 до 97 % – високі показники; вище 97 % – дуже високі показники) та порівнювали їх із сигмальними відхиленнями (SD) від -3 до +2 відповідно до графіків Z-score. Для виявлення передумов виникнення ожиріння було зібрано анамнестичні дані про особливості годування в грудному віці, харчову поведінку та фізичну активність на момент обстеження. Додатково оцінювали показники окруж-

ності шиї, талії та стегон, рівень основного обміну в спокої та квоту жирової маси тіла методом імпедансометрії [12].

Поліморфізм генів *PON1* й *FTO* в геномі дитини визначали за допомогою діагностичних наборів для виявлення точкових мутацій в ньому методом ПЛР з алельспецифічними праймерами, з подальшою електрофоретичною детекцією результату “SNP-експрес” виробництва НПФ “Літех”(Москва, 2010). Система “SNP-експрес” являє собою комплект реагентів для виявлення мутацій (поліморфізмів) в геномі людини. Аналізу піддають ДНК геному, виділену з букального зіскрібка. Паралельно проводять дві реакції ампліфікації – з двома парами алельспецифічних праймерів. Результати аналізу дозволяють зробити три висновки: нормальна гомозигота; гетерозигота; мутантна гомозигота.

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У дослідній групі дітей з надмірною масою тіла ІМТ відповідав >85 центилію, тобто вище +1 SD (відповідно Z-score), а у дітей з ожирінням ІМТ – > 97 центилію (вище +2 SD). В контрольній групі ІМТ знаходився у діапазоні 10 – 85 центилів (від +1 до -2 SD).

Так, ІМТ у середньому в групі дітей з надмірною масою тіла становив (18,98±0,21) кг/м² проти (16,15±1,07) кг/м² у дітей контрольної групи (p<0,005), при вмісті жиру в організмі в середньому (29,13±1,87) % проти (21,92±3,15) % у дітей з нормальною масою (p<0,005).

В дітей з ожирінням ІМТ становив у середньому (25,12±2,73) кг/м², що на 6,14 кг/м² більше, ніж у дітей з надмірною масою тіла, та на 8,57 кг/м² вище, ніж у дітей з нормальною масою (p<0,005; p<0,001 відповідно); при вмісті жиру в організмі в середньому (34,44±3,45) %, що на 5,31% більше, ніж у дітей з надмірною масою тіла, та на 13,41% більше, ніж у дітей з нормальною масою тіла (p<0,005; p<0,001 відповідно).

Обтяжений сімейний анамнез щодо ожиріння мали 58,5 % дітей з надмірною масою тіла і 74,3 % – з ожирінням. Нераціональний режим харчування, тобто менше 4 разів на добу мали 59,3 % дітей з надмірною масою тіла, 67,8 % з ожирінням. Більша половина дітей у всіх групах недосипала, тобто спали менше 8 год на добу.

Сполучений гомозиготний стан за мутантними алелями *M* (ген *PON1*) та *A* (ген *FTO*) зустрічали у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням в 1,5 раза частіше (OR=0,86 CI 95 % (0,14; 5,28)). Алель *N* гена *PON1* у здорових дітей був з частотою 82,8 %, а алель *M* – з частотою 86,2 %. Відповідно у дітей з ожирінням частота алеля *N* гена *PON1* складала 81,8 %, тоді як мутантного алеля *M* – 50,0 %. Відмінності, що спостерігали, були статистично достовірними (p<0,05).

Частота, з якою спостерігали алель *T* гена *FTO* у контрольній групі склала 75,9 %, алеля *A* також 75,9 %. Натомість, у групі дітей з маніфестованим ожирінням частота алеля *T* складала 72,7 %, а алеля *A* – лише 50,0 %. Гомозиготами при нормальних алелях були лише двоє (6,9 %) дітей контрольної групи та 5 (22,7 %) дітей з надмірною масою тіла (p<0,05). Разом з тим, серед дітей з ожирінням патологічно обтяжені алелі

M (ген *PON1*) та *A* (ген *FTO*) спостерігали майже вдвічі рідше, ніж у дітей з нормальною масою тіла.

При визначенні основних характеристик аліментарно-енергетичного гомеостазу визначено, що гендерні відмінності за показниками імпедансометрії були відсутні (табл. 1).

Аналізуючи отримані результати, видно, що максимальні значення основного обміну були притаманні дітям з ожирінням, у них же спостерігали зміни харчової поведінки за “binge eating” типом, крім того зменшення фізичної активності були характерні для дітей з надмірною масою тіла й ожирінням (76,1 %), а в групі дітей з нормальною масою тіла у 46,6 % випадках діагностували низьку або середню фізичну активність. На штучному вигодовуванні, за анамнестичними даними, знаходилися 63,4 % дітей з ожирінням та надмірною масою тіла й 25,0 % дітей з групи контролю.

Проведений багатофакторний аналіз дозволив визначити, що внесок генетичного фактора у розвиток ожиріння не перевищував 20 %. Натомість, основними чинниками ризику (рис. 1) слід вважати порушення харчової поведінки, гіпокінезію, штучне вигодовування в анамнезі й інші чинники.

Таким чином, оцінюючи дані, отримані в процесі дослідження, можна сказати, що фактори ризику, які лежать в основі причин виникнення ожиріння в дітей 6–11 років, у цей самий час вони є симптомами самого захворювання (рис. 2), тобто утворюється порочне коло, з якого самостійно дитині такого віку без контролю батьків не обійтися.

Таблиця 1. Результати імпедансометрії і показників основного обміну в групах порівняння

| Клінічні групи | Стать | % жирової маси | Основний обмін (ккал) |
|--------------------|-------|----------------|-----------------------|
| Ожиріння | Д | 35,3±1,2 | 1350,9±51,3 |
| | Х | 34,1±0,8 | 1400±50,2 |
| Надмірна маса тіла | Д | 31,3±1,0 | 1198,5±32,6 |
| | Х | 27,0±0,9 | 1197,4±38,0 |
| Контроль | Д | 22,6±1,4 | 1136,8±26,0 |
| | Х | 18,8±1,1 | 1128,9±24,0 |

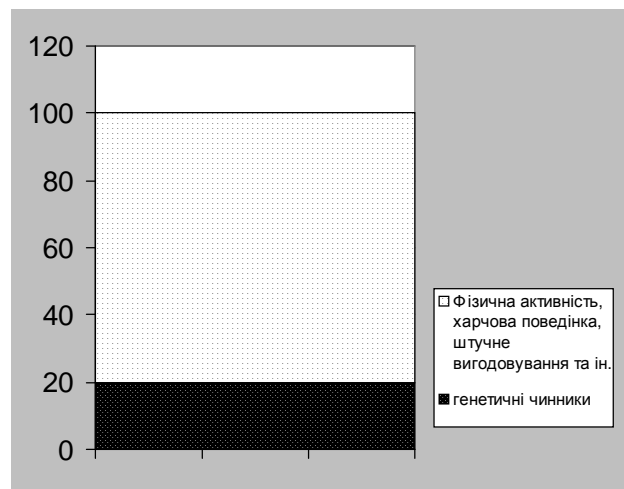


Рис. 1. Фактори ризику виникнення ожиріння.

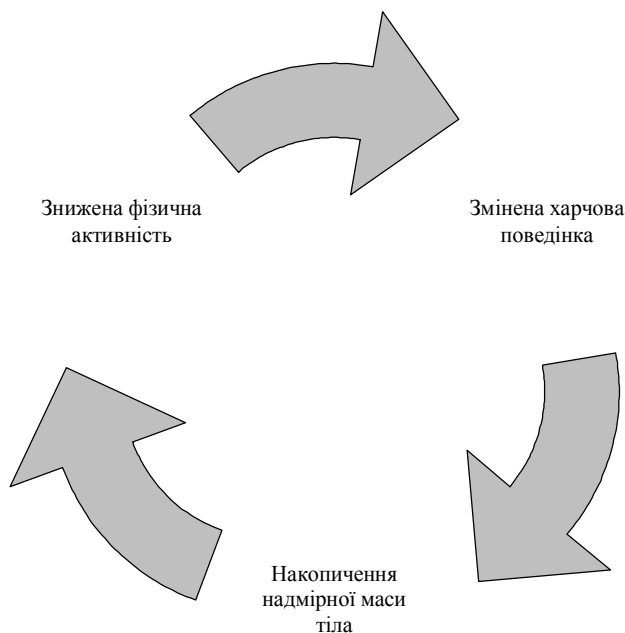


Рис. 2. Фактори ризику та основні симптоми ожиріння у дітей 6–11 років.

ВИСНОВКИ 1. Основними факторами ризику виникнення ожиріння у дітей препубертатного віку є зміни харчової поведінки, низький рівень фізичної активності, штучне вигодовування в анамнезі та наявність патологічно обтяжених функціональних поліморфізмів за генами PON1 та FTO.

2. Внесок генетичного чинника в детермінацію ризику ожиріння у дітей препубертатного віку не перевищує 20,0 %.

3. При плануванні лікувально-профілактичних заходів слід враховувати особливості генотипу дітей групи ризику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Петеркова В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова, О. В. Ремизов : в кн. «Ожирение»; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
2. Modern Nutrition in Health and Disease. (ed. by M.E. Shils, M. Shike, A.C. Ross [et al.]) Lippincott Williams & Wilkins; 10 ed., 2005 – 2146 p.
3. Insel P. M. Nutrition / P. M. Insel, R. E. Turner, D. Ross // Jones and Bartlett Publishers; 3 ed. – 2007 – 1024 p.
4. Lobstein T. Obesity in children. / T. Lobstein // BMJ. – 2008 – Vol. 337 – P. 669
5. Pretlow R. A. Overweight and obesity in childhood / R. A. Pretlow // Pediatrics. 2008 – Vol. 122(2) – P. 476
6. Centers for Disease Control and Prevention. Nutrition, Physical Activity, and Obesity Prevention Program 2003. CDC, Atlanta. – 322 p.
7. Молекулярна епідеміологія / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн [та ін.]. – ОДМУ. – 2010. – 314 с.
8. Social-environmental factors associated with elevated body mass index in a Ukrainian cohort of children. / L. S. Friedman, E. M. Lukyanova, A. Serdiuk [et al.] // Int. J. Pediatr. Obes. – 2009 – Vol. 4(2) – P. 81–90.
9. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study / N. Stettler, B. Zemel, S. Kumanyika, V. Stallings // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109 – P. 194–199.
10. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins / P. Poulsen, A. Vaag, K. Kyvik [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 537–543.
11. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families / M. S. Freeman, M. W. Mansfield, J. H. Barrett [et al.] // Diabet. Med. – 2002. – Vol. 19. – P. 994–999.
12. Кравченко А. Г. Физическое развитие населения Юга Украины в начале XXI столетия. Региональные нормативы, оценочные таблицы и методика пользования ими / А. Г. Кравченко. – Одесса «Астропринт», 2009. – 120 с.
13. Comparison of bioelectrical impedance and BMI in predicting obesity-related medical conditions. / K. Willett, R. Jiang, E. Lenart [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2006 – Vol. 14(3) – P. 480–490.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Отримано 24.02.12

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ – Проаналізовано особливості ураження печінки у новонароджених при респіраторному дистрес-синдромі. Структурно-функціональні зміни в печінці проявляються дистрофією, некробіозом і загибеллю гепатоцитів на тлі виражених розладів кровообігу та вогнищевих склеротичних змін. Об'єм і тяжкість ураження печінки залежить від клініко-морфологічної форми респіраторного дистрес-синдрому новонароджених.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ – Проанализированы особенности поражения печени у новорожденных при респираторном дистресс-синдроме. Структурно-функциональные изменения в печени проявляются дистрофией, некробиозом и гибелью гепатоцитов на фоне выраженных расстройств кровообращения и очаговых склеротических изменений. Объем и тяжесть поражения печени зависит от клинико-морфологической формы респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

THE FEATURES OF LIVER DAMAGE IN NEW-BORNS WITH DIFFERENT CLINICAL-MORPHOLOGICAL FORMS OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – The features of liver damage tissue in new-borns with respiratory distress syndrome were analysed. Structural and functional changes in the liver dystrophy, necrobiosis, death of hepatocytes, circulatory disorders, focal sclerotic changes were established. Size and severity of liver damage depends on clinical-morphological form of respiratory distress syndrome in new-borns.

Ключові слова: печінка, гепатоцит, респіраторний дистрес-синдром новонародженого.

Ключевые слова: печень, гепатоцит, респираторный дистресс-синдром новорожденного.

Key words: liver, hepatocyte, respiratory distress syndrome of new-borns.

ВСТУП Демографічна ситуація в Україні характеризується тривалою депопуляцією із суттєвим погіршенням якісних характеристик здоров'я населення. При цьому велике занепокоєння викликає високий рівень малюкової смертності – серед померлих дітей першого року життя більше 60 % помирає у неонатальному періоді [1]. Поширеною причиною смерті новонароджених є респіраторний дистрес-синдром (РДС), частота якого в Україні продовжує залишатися високою [2]. Оскільки в основі адаптації дитини до позаутробного життя лежать адекватне дихання, легеневий газообмін і гемоциркуляція, то дисфункція цих механізмів вкрай негативно відображається на стані всього організму [3]. Це, зокрема, стосується і печінки, адже для гепатоцитів характерна рання морфофункціональна активність і, як наслідок, висока чутливість до дії патогенних чинників на усіх етапах онтогенезу [4]. Тому паренхіматозні структури печінки плода і новонародженого характеризуються високою чутливістю до гіпоксії різного ґенезу, зазначаючи при цьому дистрофічних і дегенеративних змін [5].

Метою дослідження стало з'ясувати структурні особливості ураження печінки при різних клініко-морфологічних формах респіраторного дистрес-синдрому новонароджених.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження були легень і печінка недоношених новонароджених, котрі померли в ранньому неонатальному періоді. Причиною смерті 11 дітей став РДС новонароджених: у 6 випадках патоморфологічно діагностовано полісегментарні ателектази легень (перша досліджувана група), у 5 – хвороба гіалінових мембран (друга досліджувана група). Групу порівняння склали легень і печінка 4 новонароджених, які померли внаслідок гострих порушень мозкового кровообігу.

Для гістологічного дослідження шматочки з різних часток обох легень, правої і лівої частки печінки фіксували в 10 % розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше проведення гістологічних препаратів здійснювали згідно з загальноприйнятими методиками [6]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4–5 мкм проводили на санному мікроскопі. Депарафінізовані препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення мікропрепаратів печінкової тканини у померлих групи порівняння дозволило виявити помірно виражене повнокров'я центральних вен та нерівномірне розширення синусоїдів. Однак у цілому гістіоархітектоніка органа була збережена, чітко візуалізувалася балково-радіарна структура. Цитоплазма гепатоцитів мала еозинофільне забарвлення, в частині клітин містилися зернисті включення. Ядра гепатоцитів округлої форми, базофільні.

Першу досліджувану групу склали випадки РДС, що проявився у формі полісегментарних ателектазів легень: основна маса альвеол була нерозправленою (особливо у паренхімі дистальних відділів легень), спостерігали вогнища дистелектазів із розширенням просвіту респіраторних бронхіол і альвеол. Відмічали виражені розлади кровообігу – повнокров'я легневих судин, крововиливи.

У печінці померлих новонароджених першої досліджуваної групи гемодинамічні порушення були більш виражені, ніж у групі порівняння: окрім вираженого повнокров'я центральних вен і синусоїдів візуалізувалися поодинокі крововиливи. Спостерігали нерівномірну дисконкомплексацію печінкових балок, що зумовило порушення структури органа. Більшість гепатоцитів зазнавала дистрофічних змін: у центральних відділах часточок переважали ознаки гіаліново-краплинної білкової дистрофії, а на периферії – жирової. Проявами останньої були жирові вакуолі в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді оптично порожніх фрагментів (при забарвленні гематоксиліном та еозином).

Зміни тканини легень у другій досліджуваній групі відповідали патоморфологічній картині хвороби гіа-

лінових мембран. Окрім ателектазів та дистелектазів, які спостерігали і у першій досліджуваній групі, у просвіті багатьох розправлених альвеол і термінальних відділів бронхіального дерева знаходили інтенсивно еозинофільну субстанцію гомогенної щільної структури. Із описаної речовини формувалися кільцеподібні структури пристінкової або порожнинної локалізації.

Гістоархітекtonіка печінки новонароджених, смерть котрих настала внаслідок хвороби гіалінових мембран, зазнавала значних патологічних змін. Вони були зумовлені як вираженою дисконкомплексацією печінкових балок, так і вогнищевими проліферативними змінами порталльної строми. Останні можна вважати наслідком тяжкої гіпоксії, спричиненої основним захворюванням. Поширені зміни спостерігали і на клітинному рівні. Явища дистрофії, описані в попередній досліджуваній групі, були більш вираженими як за обсягом пошкодження окремих клітин, так і за кількістю уражених гепатоцитів. У багатьох гепатоцитах мали місце явища каріопікнозу і каріорексису, змінювалися тинкторіальні властивості ядер, які ставали більш гіпохромними. На периферії печінкових часточок значна кількість гепатоцитів зазнавали не лише дистрофічних, але й некробіотичних змін і некрозу.

ВИСНОВКИ 1. Респіраторний дистрес-синдром новонароджених супроводжується вираженими структурно-функціональними змінами печінки.

2. Тяжка гіпоксія, зумовлена респіраторним дистрес-синдромом новонароджених, негативно впливає на стан печінкової паренхіми, що проявляється дистрофією, некробіозом і загибеллю гепатоцитів. Одночасно в стромі мають місце виражені розлади кровообігу та вогнищеві склеротичні зміни.

3. Об'єм і тяжкість ураження тканини печінки залежить від клініко-морфологічної форми респіраторного дистрес-синдрому новонароджених – описані зміни при хворобі гіалінових мембран більш виражені, ніж при полісегментарних ателектазах легень.

Перспективи подальших досліджень Необхідним є подальше вивчення патоморфологічної картини ураження печінки при РДС новонароджених, зокрема з використанням гістохімічних методик, що дозволить більш диференційовано оцінити характер дисфункції печінки. Така інформація може бути використана при розробці нових підходів до комплексного лікування новонароджених.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про затвердження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів Концепції: наказ МОЗ України № 52 від 02.02.2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу <http://www.moz.gov.ua>.
2. Горошко О. І. Клінічна характеристика і фактори ризику респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / О. І. Горошко // Перинатологія і педіатрія. – 2010. – № 3 (43). – С. 53–57.
3. Пищюра Н. С. Відмінності протезованого дихання в новонароджених із синдромом аспірації меконію / Н. С. Пищюра // Здоров'я ребенка. – 2010. – № 3. – С. 45–50.
4. Анализ морфометрических показателей гепатоцитов плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией / И. В. Сорокина, Е. С. Проценко, Н. А. Ремнева, С. А. Шерстюк // Теоретична і експериментальна медицина. – 2010. – № 3 (48). – С. 14–18.
5. Проценко Е. С. Морфометрические изменения печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с анемией / Е. С. Проценко, И. В. Сорокина // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 453–456.
6. Сорочинников А. П. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. П. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : "САУ", 2000. – 476 с.

Отримано 13.02.12

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ – Проведено побудову статистичної моделі прогресування критичного стану в новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді з використанням 130 ознак клінічного, інструментального та лабораторного обстеження. Встановлено прогностичну роль стану ренопульмонального комплексу при несприятливому перебігу критичного стану в немовлят.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ – Проведено построение статистической модели прогрессирования критического состояния у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде с использованием 130 признаков клинического, инструментального и лабораторного обследования. Установлено прогностическую роль состояния ренопульмонального комплекса при неблагоприятном течении критического состояния у новорожденных.

THE PROGNOSTIC VALUE OF CLINIC AND INSTRUMENTAL INVESTIGATION OF NEONATES IN CRITICAL STATES – The statistic model of critical state progressing in neonates in the early neonatal period with using of 130 clinics, instrumental and laboratory investigation was constructed. The prognostic role of renopulmonary complex in poor outcomes of critical state was established.

Ключові слова: новонароджені, критичні стани, прогнозування.

Ключевые слова: новорожденные, критические состояния, прогнозирования.

Key words: neonates, critical state, prediction.

ВСТУП Однією з найважливіших проблем сучасної педіатрії є зниження смертності немовлят, питома вага якої більше відбувається в ранньому періоді життя дитини. Основні проблеми, які є передумовою розвитку критичного стану одразу після народження дитини, – незрілість, гіпоксія, дихальні розлади, гіпотермія, внутрішньошлуночкові крововиливи, сепсис, внутрішньоутробні інфекції та ін. [1, 2]. Але неспецифічність клінічної картини окремих нозологічних форм, поєднання патології у переважній більшості немовлят в критичних станах не дають змогу передбачити летальний кінець дитини, навіть при застосуванні сучасного високотехнологічного ведення таких дітей [3–5]. Тим більш, в умовах клініки іноді важко встановити послідовність змін при критичному стані немовлят, а тому і прогнозувати його перебіг.

Метою дослідження стало підвищення ефективності діагностики критичних станів у новонароджених дітей та прогнозування їх перебігу в ранньому неонатальному періоді.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою визначення прогностичної цінності перебігу критичного стану в новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді було залучено результати клінічного (34 ознаки), ехокардіографічного та доплерометричного (78 ознак),

лабораторного (18 ознак) досліджень у 98 передчасно народжених дітей, які з моменту народження одержали ШВЛ. Серед них 67 дітей у тяжкому стані, такі що вижили, та 31 дитина з несприятливим кінцем у ранньому неонатальному періоді життя. Медіаною маси тіла дітей, які вижили, було значення 1630 г [Uq 1000; Lq 1930], що померли – 1040 г [Uq 700; Lq 1060]. Для побудови функціональної залежності між числовими та якісними змінними використовували процедуру множинного логістичного регресивного аналізу з покровим виключенням значущих змінних до регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R) та ймовірності події для логістичної моделі [6–8]. В якості бінарної залежної змінної (y) було обрано кінець раннього неонатального періоду життя: додатковий – у випадку смерті (y = 1), або від'ємний (y = 0) – при виживанні. При значенні p більше 0,5 подію вважали вірогідною для випадку. Статистичну значущість одержаних результатів і ймовірність того, що немовля буде віднесено за ознакою, яку оцінюють, до конкретної групи спостереження, оцінювали за допомогою статистики Wald (WS), яка являє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнта до його стандартної помилки. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета програм "Excell for Windows", і "SPSS 16.0 for Windows" [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Перший крок проведеної багатофакторної статистичної моделі множинної логістичної регресії дозволив виділити групу чинників, які найбільше пов'язані з несприятливим кінцем раннього неонатального періоду життя дитини. Серед залучених до моделі 130 ознак з найвищим коефіцієнтом β логіт-регресії виявилися 20 ознак, для яких було розраховано відношення шансів з інтервалом довіри: 1) маса тіла при народженні < 1500 г (OR 17,20 95ДІ [3,2; 92,3], WS=11,1, $p < 0,001$); 2) проведення сурфактантзамісної терапії (OR 1,75 95ДІ [0,36; 8,4], WS=0,49, $p = 0,481$); 3) оцінка за шкалою Апгар на 5 хв життя < 7 балів (OR 7,1 95ДІ [1,5; 34,3], WS=5,961, $p = 0,015$); 4) синдром пригнічення ЦНС (OR 2703 95ДІ [0,0; inf], WS=0,001, $p = 0,972$); 5) штучна вентиляція легень, режим "assisted control" (OR 6793 95ДІ [0,0; inf], WS=11,1, $p = 0,976$); 6) симптом "білої плями" > 3 с (OR 2,9 95ДІ [0,0; inf], WS=3,5, $p = 0,059$); 7) діурез 0,25–0,5 мл/кг/год в першу добу життя (OR 359 95ДІ [2,03; 16,7], WS=0,0, $p = 0,988$); 8) синдром поліорганної недостатності (OR 0 95ДІ [0,0; inf], WS=0, $p = 0,976$); 9) внутрішньошлуночкові крововиливи III–IV ступеня (OR 20 95ДІ [5,2; 76,9], WS=19, $p < 0,001$); 10) зменшення показника розтягування легень (OR 12 95ДІ [3,4; 43,2], WS=14,6, $p < 0,001$); 11) відношення кінцевого діастолічного діаметра лівого шлуночка серця до діаметра аорти > 2,1 на четверту добу життя (OR 4,6 95ДІ [1,2; 17,6], WS=5,1, $p = 0,024$); 12) перший

тип діастолічної дисфункції (OR 1,25 95ДІ [0,7; 206], WS=0,81, p=0,367); 13) гіперкінетичний режим гемодинаміки (OR 0,03 95ДІ [0,02; 0,25], WS=11,5, p<0,001); 14) еукінетичний режим гемодинаміки (OR 10,5 95ДІ [1,6; 69,1], WS=5,9, p=0,014); 15) зниження показників, що характеризують насосну функцію серця, перед- та післянавантаження в першу добу життя (OR 251 95ДІ [4,7; 132,5], WS=14,4, p<0,001); 16) вазоконстрикція магістральних ниркових судин (OR 1,6 95ДІ [0,46; 5,9], WS=0,36, p=0,435); 17) зменшення екскреції натрію з сечею < 1,5 ммоль/л на третю добу життя (OR 65 95ДІ [14,7; 286,8], WS=30,4, p<0,001); 18) збільшення екскреції адреналіну з сечею > 2-х стандартних відхилень

в першу добу життя (OR 2,4 95ДІ [0,63; 9,2], WS=1,3, p=0,195); 19) збільшення екскреції вільного кортизолу з сечею > 2-х стандартних відхилень (SD) (OR 0,34 95ДІ [0,26; 4,36], WS=2, p=0,151); 20) зменшення екскреції вільного кортизолу < 2-х SD (OR 1,06 95ДІ [0,26 4,36], WS=0, p=0,928). Як видно з наведених даних, більшість предикторів несприятливого кінця раннього неонатального періоду не продемонстрували сили зв'язків та ступені значущості, достатньої для їх врахування в якості достовірних чинників летального наслідку. Для подальшого, другого, кроку створення прогностичної моделі було обрано лише статистично значущі предиктори (табл. 1).

Таблиця 1. Результати другого кроку множинної логістичної регресії для прогнозування несприятливого кінця у немовляти

| Предиктор | Статистичні характеристики | | | | | |
|---|----------------------------|------|-------|-------|------|------------|
| | оцінка β | SD | WS | p | OR | 95 % ДІ OR |
| Маса тіла при народженні < 1500 г | 2,72 | 1,02 | 7,070 | 0,008 | 36,0 | 3,2; 404,8 |
| Внутрішньошлункові крововиливи III–IV ступеня | 0,70 | 0,73 | 4,838 | 0,449 | 2,0 | 0,32; 12,3 |
| Зниження показника розтягування легень | 1,72 | 0,72 | 5,601 | 0,018 | 2,6 | 0,46; 14,3 |
| Еукінетичний режим гемодинаміки | 0,59 | 0,75 | 0,626 | 0,429 | 1,2 | 0,20; 6,8 |
| Зниження показників насосної функції серця, перед- та післянавантаження | 2,51 | 0,89 | 7,887 | 0,005 | 11,9 | 1,4; 99,9 |
| Натрій сечі < 1,5 ммоль/л на третю добу життя | 3,03 | 1,00 | 9,070 | 0,003 | 20,7 | 2,8; 148,7 |

На другому кроці регресійного логіт-аналізу найменші модулі значень β були при “внутрішньошлункових крововиливах” та “еукінетичному типі центральної гемодинаміки”, тому для створення рівняння логіт-регресії вони були виключені покроково, після чого побудовано остаточне рівняння:

Z (несприятливий вихід) = $-7,225 + (3,635 * \text{маса тіла} < 1500, \text{ г}) + (2,755 * \text{наявність порушення насосної, діастолічної функції, перед- та післянавантаження в першу добу життя}) + (3,302 * \text{зменшення екскреції Na}^+ \text{ з сечею} < 1, 5 \text{ ммоль/л на третю добу життя})$.

Критерій відношення правдоподібності для даного рівняння $\chi^2 = 78,6$ ($N = 98,0$) ($p = < 0,001$) з показником конкордації 88 %. Задовільність залучення та добір предикторів даної логіт-моделі оцінено за статистикою Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 7,640$ ($p = 0,469$), що свідчить про користь якісного співпадання даних. Найбільші шанси потрапити в групу дітей з несприятливим кінцем є у пацієнта, якщо наявні наступні ознаки в порядку їх домінування: маса тіла при народженні менше 1500 г (OR = 37,8, 95% ДІ [3,7; 378]); зменшення екскреції натрію з сечею < 1,5 ммоль/л на третю добу життя (OR = 27,1, 95 % ДІ [4,1; 176,1]); тяжкі гемодинамічні порушення з першої доби життя (OR = 15,7, 95 % ДІ [2,05; 120]). Як показала логістична модель регресії, серед обраних найбільш статистично розрізаних 20 клініко-параклінічних ознак для обчислювання прогресування несприятливого перебігу залучено лише три, причому дві з них діагностують інструментально та лабораторно. Це ще раз підтверджує неспецифічність клінічної картини екстремального стану дитини та низької ролі клінічних ознак в передбачуванні прогресування несприятливого кінця у ранньому неонатальному періоді життя дитини. Тому проведено третій “крок з процедурою “крок уперед” множинної логіт-регресії із залученням

обраних показників, але не бінарним розподілом характеристик ознак, а їх конкретними інтервальними значеннями.

Після відбору показників за силою коефіцієнта регресії та статистичної його значущості побудовано модель прогнозування несприятливого перебігу раннього неонатального періоду життя немовляти в критичному стані:

Z (несприятливий вихід) = $-0,393 + (0,0654 * \text{частота вентиляції/дихальний об'єм, хв/мл}) + (0,0108 * \text{середній тиск в дихальних шляхах, мм вод.ст.}) - (0,168 * \text{натрій сечі, ммоль/л}) + (0,0328 * \text{швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв}) - (0,0297 * \text{індекс надниркової недостатності}) - (0,308 * \text{екскреторна фракція натрію})$
 $[R = 0,855 \rightarrow R^2 = 0,731 \rightarrow F = 38,591 \rightarrow p < 0,001]$.

Рівень коефіцієнта множинної регресії ($R = 0,855$) свідчить про наявність статистично значущо високої сили зв'язку між показниками, які віддзеркалюють функціональний стан ренопульмональних відносин та їх значущості в прогнозуванні перебігу критичного стану. Коефіцієнт детермінації (R^2) показує, що несприятливий кінець визначається на 73,1% зміною складових цього рівняння регресії.

ВИСНОВКИ 1. Клінічні ознаки критичного стану в новонародженого не можуть слугувати об'єктивними критеріями несприятливого кінця у дитини.

2. У механізмах танатогенезу в новонароджених у критичних станах в ранньому неонатальному періоді життя велика роль належить некомпетентності респіраторної системи й паренхіматозної здатності нирок до виконання власної функції.

3. Існують досить багатогранні патогенетичні механізми розвитку критичних станів та їх прогресування в бік танатогенезу в новонароджених дітей.

4. Для остаточного прогнозу несприятливого перебігу раннього неонатального періоду життя немов-

ляти показано феномен зміцнювання кожної складової множинного рівняння логістичної регресії одна одною.

5. Встановлена складність прогнозування перебігу раннього неонатального періоду життя дитини при використанні сучасних рутинних методів діагностики.

Перспективи подальших досліджень передбачають індивідуальне використання створених статистичних моделей прогнозування критичних станів з урахуванням особливостей медичних втручань з подальшим накопиченням матеріалу та проведенням його поглибленого аналізу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Знаменская Т. К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине / Т. К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011 – Т. 1, № 1. – С. 5–9.
2. Шунько Є. Є. Діти з дуже малою масою тіла: сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування / Є. Є. Шунько, О. С. Яблонь // Жіночий лікар. – 2007. – № 4. – С. 13–17.
3. Похилько В. І. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні досліджен-

ня) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук / Похилько В. І. Київ Ін-т ПАГ АМН України, 2010. – 34 с.

4. Ященко Ю. Б. Синдром гострого пошкодження легень у новонароджених (патогенез, діагностика, прогнозування перебігу) / Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : 14.01.10 / Ю. Б. Ященко. – Чернівці. Буковинський держ. медичний ун-т, 2007. – 40 с.

5. Павлишин Г. А. Клініко-патогенетичні та морфологічні паралелі перинатальної інфекційної патології у новонароджених та оптимізація лікування : Автореф. дис... на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : 14.01.10 / Г. А. Павлишин. – Київ. Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця, 2007. – 36 с.

6. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. – Горлівка : ПП “Видавництво Ліхтар”, 2008. – 248 с.

7. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1990. – 176 с.

8. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М. : Медицина, 1989, – 304 с.

9. Пакет прикладных программ “STATGRAPHICS” на персональном компьютере : практическое пособие по обработке результатов медико-биологических исследований / С. Г. Григорьев, В. В. Левандовский, А. М. Перфилов и др. – СПб., 1992. – 105 с. (STATGRAPHICS Plus 5.1 (2001, Statistical Graphics Corp.).

Отримано 10.04.12

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.34–007.272 –06:616.33/37–071.3]–092.9

©І. Є. Герасимюк, Л. В. Шкробот, Т. Р. Гойдало

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

МАКРОМОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ НИЗЬКОЇ ТОНКОКИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ У ЩУРІВ

МАКРОМОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ НИЗЬКОЇ ТОНКОКИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ У ЩУРІВ – Проводили визначення лінійних розмірів та вимірювали об'єм органів черевної порожнини в щурів у динаміці моделювання гострої низької тонкокишкової непрохідності. Встановлено збільшення об'єму одних та зменшення об'єму інших органів травного тракту, а також черевної порожнини в цілому як чинників впливу на рівень інтраабдомінальної гіпертензії і стан органного кровообігу.

МАКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ НИЗКОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У КРЫС – Проводили определение линейных размеров и вычисляли объем органов брюшной полости у крыс в динамике моделирования острой низкой тонкокишечной непроходимости. Установлено увеличение объема одних и уменьшение объема других органов пищеварительного тракта, а также брюшной полости в целом как факторов влияния на уровень интраабдоминальной гипертензии и состояние органного кровообращения.

МАКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ НИЗКОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У КРЫС – There were made the linear dimensions and calculated volume of the rats abdominal cavity organs in the dynamics of low acute enteric obstruction model. There were determined the increase of volume one and volume loss of other organs of the digestive tract and abdominal cavity as a whole as factors influencing the level of intra-abdominal hypertension and condition of organic blood flow.

Ключові слова: кишкова непрохідність, інтраабдомінальна гіпертензія, об'єм.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, интраабдоминальная гипертензия, объем.

Key words: enteric obstruction, intra-abdominal hypertension, volume.

ВСТУП Питома вага гострої кишкової непрохідності (ГКН) серед іншої хірургічної патології сягає від 9,4 до 27,1 % [1], а летальність при цьому захворюванні коливається від 4 до 30 % [4, 5]. Тому ГКН вже впродовж багатьох років залишається однією з найактуальніших і найскладніших проблем невідкладної абдоминальної хірургії [3, 8].

Основними патогенетичними механізмами, які призводять до поліорганної недостатності при тонкокишкової непрохідності, вважають синдром ендогенної інтоксикації [2], а також значні порушення центральної гемодинаміки, що виникають внаслідок гіповолемії, яка розвивається в результаті втрати організмом значних об'ємів рідини при блюванні. Крім того, чинником порушення органної динаміки може бути підвищення внутрішньочеревного тиску, яке закономірно виникає

при всіх видах гострої абдоминальної хірургічної патології [5]. Синдром абдоминальної компресії при цьому призводить до порушення дихальної, серцево-судинної та сечовидільної систем, а також супроводжується розладами перфузії внутрішніх органів, зокрема черевної порожнини. За даними ряду авторів частота внутрішньочеревної гіпертензії у хворих із травмою органів черевної порожнини, непрохідністю кишечника та після абдоминальних операцій сягає 60 % із розвитком синдрому абдоминальної компресії у 5,5 % випадків [6, 10]. На сьогодні наявна значна кількість публікацій щодо встановлення патогенезу поліорганної недостатності при ГКН, однак більшості із них присвячено аналіз результатів клінічних досліджень, у той час як робіт морфологічного плану із застосуванням кількісних морфометричних методик є недостатньо.

Метою дослідження стало дати кількісну органо-метричну характеристику змін у різних відділах кишечника та в паренхіматозних органах черевної порожнини при моделюванні ГКН у щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 30 безпородних білих лабораторних щурах-самцях, 24 з яких моделювали гостру странгуляційну кишкову непрохідність шляхом перев'язування тонкої кишки шовковою лігатурою на 5 см вище від її впадання у сліпу. Для цього під внутрішньом'язовим загальним кетаміновим знеболюванням проводили серединну лапаротомію, виводили в рану петлю тонкої кишки і через отвір в брижі між аркадами останнього порядку і стінкою кишки проводили лігатуру, якою обходили кишку та перев'язували її до повного перекриття просвіту. Лапаротому рану зашивали. Після операції тварин перебували на повному голоді без обмеження води. 6 тварин склали контрольну групу. З експерименту щурів виводили шляхом внутрішньоплеврального введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію. Макрометричні дослідження проводили через 12; 24; 48 і 72 год від початку експерименту. Всі експериментальні дослідження виконували з дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин.

При органомерії вимірювали довжину (L) і діаметр (D) тонкої кишки вище і нижче від місця странгуляції, товстої кишки, розміри (Д – довжину, Ш – ширину, Т – товщину) шлунка, печінки, селезінки і сліпої кишки. Об'єм порожнистих органів черевної порожнини (враховуючи те, що їх форма наближена до циліндричної) вираховували за формулою об'єму циліндра:

$$V_1 = \pi R^2 H, \quad (1)$$

де: V_1 – об'єм органа, см³

R – радіус органа, см

H – довжина органа, см.

Так, як сліпа кишка і шлунок у поперечному розрізі мають еліпсоподібну або наближену до неї форму, то для визначення діаметрів цих органів за їх прямихольної округлої конфігурації використовували формулу [7]:

$$D = 1,5 \frac{a+b}{2} - \frac{a-b}{2}, \quad (2)$$

де а і b – велика і мала осі еліпса (або ширина і товщина органа в см).

Щодо тонкої кишки, то її об'єм вище від рівня сферичності вираховували за формулою усіченого конуса:

$$V_2 = \pi H(R^2 + Rr + r^2)/3, \quad (3)$$

де: V_2 – об'єм органа, см³

R – радіус основи органа, см

r – радіус верхівки органа, см

H – довжина органа, см.

Так, як об'єм паренхіматозних органів змінювався порівняно незначно, то динаміку їх органометричних параметрів і її вплив на загальний об'єм черевної порожнини не враховували.

Отриманий при проведенні морфологічних і функціональних досліджень цифровий матеріал піддавали статистичній обробці за допомогою Microsoft Excel for Windows 98 із визначенням середніх величин та їх стандартних похибок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені органометричні дослідження дозволили встановити середні величини лінійних розмірів і питомий об'єм кожного із органів черевної порожнини щурів у нормі (табл. 1, 2, 3) та динаміку зміни їх співвідношень у процесі розвитку гострої низької тонкокишкової непрохідності. Щодо порожнистих органів черевної порожнини, то співвідношення їх об'ємів у

Таблиця 1. Органометричні показники порожнистих органів травного тракту в щурів у динаміці розвитку гострої тонкокишкової непрохідності ($M \pm m$)

| Тривалість спостереження | Параметр | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|---------------|----------------------|----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | тонка кишка | | | | товста кишка | | сліпа кишка | | | шлунок | | |
| | вище стенозу | | нижче стенозу | | L | D | D | Ш | T | D | Ш | T |
| L | D | L | D | L | D | D | Ш | T | D | Ш | T | |
| см | см | см | см | см | см | см | см | см | см | см | см | |
| Контроль | 82,83 ±2,17 | 0,583 ±0,043 | 5,00 ±0,50 | 0,583 ±0,043 | 17,67 ±0,94 | 0,533 ±0,047 | 4,167 ±0,125 | 2,867 ±0,094 | 2,033 ±0,135 | 3,867 ±0,119 | 2,133 ±0,113 | 1,650 ±0,079 |
| 12 год | 86,33 ±0,94 | 0,817 ±0,067 * | 4,25 0,11 | 0,517 ±0,043 | 17,17 ±0,67 | 0,383 ±0,057 | 3,983 ±0,112 | 2,617 ±0,118 | 1,883 ±0,092 | 3,667 ±0,079 | 2,100 ±0,082 | 1,517 ±0,043 |
| 24 год | 91,83 ±1,06 * | 1,017 ±0,085 * | 3,92 ±0,22 | 0,400 ±0,051 | 16,00 ±0,97 | 0,317 ±0,03 * | 3,183 ±0,106 ** | 2,133 ±0,101 ** | 1,217 ±0,085 ** | 3,317 ±0,169 | 1,983 ±0,118 | 1,316 ±0,099 |
| 48 год | 96,33 ±0,94 ** | 1,117 ±0,077 ** | 3,50 ±0,32 | 0,317 ±0,043 * | 15,17 ±0,67 | 0,300 ±0,063 * | 2,933 ±0,087 ** | 1,617 ±0,085 ** | 1,150 ±0,061 ** | 3,083 ±0,129 * | 1,767 ±0,114 | 1,100 ±0,082 ** |
| 72 год | 98,67 ±1,19 ** | 1,217 ±0,085 ** | 3,58 ±0,34 | 0,300 ±0,052 * | 15,17 ±0,92 | 0,317 ±0,024 * | 2,300 ±0,159 ** | 1,417 ±0,112 ** | 0,900 ±0,063 ** | 2,833 ±0,135 ** | 1,600 ±0,089 * | 0,900 ±0,052 ** |

Примітки: 1.* – $p < 0,05$;
2.** – $p < 0,01$.

Таблиця 2. Органометричні показники паренхіматозних органів черевної порожнини в щурів у динаміці розвитку гострої тонкокишкової непрохідності ($M \pm m$)

| Тривалість спостереження | Параметр | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | печінка | | | селезінка | | | нирки | | |
| | D | Ш | T | D | Ш | T | D | Ш | T |
| см | см | см | см | см | см | см | см | см | см |
| Контроль | 4,950 ±0,135 | 3,433 ±0,087 | 1,217 ±0,067 | 3,167 ±0,107 | 0,883 ±0,043 | 0,417 ±0,067 | 1,517 ±0,067 | 0,917 ±0,067 | 0,717 ±0,043 |
| 12 год | 4,800 ±0,121 | 3,333 ±0,059 | 1,283 ±0,057 | 3,317 ±0,085 | 0,900 ±0,063 | 0,500 ±0,051 | 1,433 ±0,079 | 0,900 ±0,082 | 0,717 ±0,043 |
| 24 год | 4,650 ±0,125 | 3,083 ±0,099 * | 1,200 ±0,082 | 2,700 ±0,097 * | 0,683 ±0,067 | 0,317 ±0,043 | 1,383 ±0,057 | 0,883 ±0,067 | 0,617 ±0,057 |
| 48 год | 4,383 ±0,092 * | 2,783 ±0,099 ** | 1,117 ±0,077 | 2,550 ±0,102 * | 0,567 ±0,070 * | 0,200 ±0,037 * | 1,317 ±0,099 | 0,900 ±0,052 | 0,617 ±0,043 |
| 72 год | 4,683 ±0,143 | 3,000 ±0,126 * | 1,317 ±0,099 | 2,833 ±0,079 | 0,617 ±0,067 * | 0,300 ±0,073 | 1,350 ±0,061 | 0,883 ±0,067 | 0,700 ±0,036 |

Примітки: 1.* – $p < 0,05$;
2.** – $p < 0,01$.

Таблиця 3. Динаміка зміни об'єму порожнистих органів травного тракту в щурів у процесі розвитку гострої низької тонкокишкової непрохідності ($M \pm m$)

| Тривалість спостереження | Об'єм см ³ | | | | | |
|--------------------------|-----------------------|---------------|---------------|--------------|--------|----------|
| | тонкої кишки | | товстої кишки | сліпої кишки | шлунка | сумарний |
| | вище стенозу | нижче стенозу | | | | |
| Контроль | 22,10 | 1,33 | 3,94 | 3,47 | 2,04 | 32,88 |
| 12 год | 33,51 | 0,89 | 1,98 | 2,83 | 1,69 | 40,90 |
| 24 год | 47,26 | 0,49 | 1,26 | 1,05 | 1,19 | 51,25 |
| 48 год | 56,42 | 0,28 | 1,07 | 0,78 | 0,80 | 59,35 |
| 72 год | 65,33 | 0,25 | 1,19 | 0,39 | 0,52 | 67,68 |

нормі було наступним. Найбільший питомий об'єм займала тонка кишка. На 5 см вище від сліпої кишки вона сягала (22,10 см³ (67,21 %), а її кінцевий 5-сантиметровий відрізок займав ще 1,33 см³ (4,05 %), що разом складало 23,43 см³ (або 71,26 %), далі послідовно йшли: товста кишка – 3,94 см³ (11,98 %), сліпа кишка – 3,47 см³ (10,55 %) і шлунок – 2,04 см³ (6,21 %). Через 12 год від початку моделювання тонкокишкової непрохідності співвідношення між даними величинами починало змінюватися переважно за рахунок наростання довжини і діаметра тонкої кишки з одночасним зменшенням розмірів та відповідно об'єму інших порожнистих органів черевної порожнини. На цей період есперименту співвідношення між об'ємом органів було наступним: тонка кишка вище від місця стенозування займала об'єм в 33,51 см³ (81,93 %), нижче від місця стенозування – 0,89 см³ (2,18 %), сліпа кишка – 2,83 см³ (6,92 %), товста кишка – 1,98 см³ (4,84 %) і шлунок – 1,69 см³ (4,13 %). Тобто вище від стенозування відбувалося розширення тонкої кишки за рахунок наповнення її рідким слизом з домішками неперетравлених решток, що надавало вмісту буровато-коричневого забарвлення. Невеликою кількістю слизу був заповнений і шлунок (рис. 1). Нижче від стенозування тонка, сліпа, товста кишка, а з ними і шлунок зменшувалися в об'ємі. У термінальному

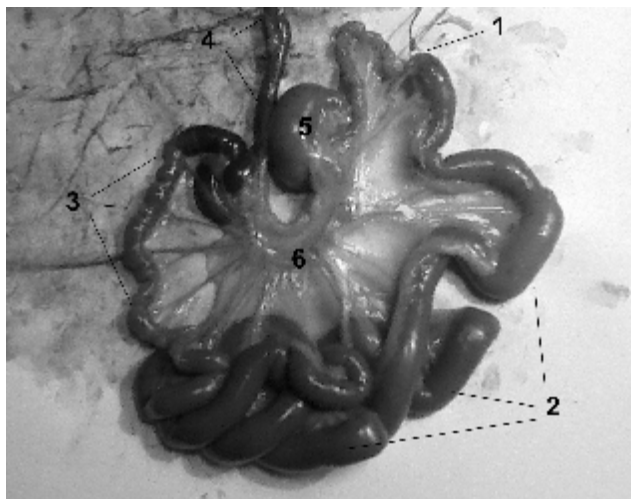


Рис. 1. Препарат органоккомплексу травного каналу щура через 48 год після моделювання гострої низької тонкокишкової непрохідності. Примітки: 1 – місце стенозування тонкої кишки лігатурою; 2 – роздуті петлі тонкої кишки вище від місця стенозування; 3 – початковий відділ тонкої кишки; 4 – товста кишка; 5 – сліпа кишка; 6 – краніальна брижова артерія та її гілки.

відділі тонкої кишки вміст на цей термін спостереження був практично відсутній. У сліпій кишці була лише невелика кількість несформованих калових мас і в товстій – окремі сегменти сформованого калу. Виявлена динаміка макрометричних показників продовжувала зберігатися і в наступні терміни експерименту.

Однак слід відмітити, що після 48 год моделювання низької тококишкової непрохідності зменшення розмірів і об'єму сліпої кишки відбувалося більш інтенсивно, ніж шлунка. І якщо в нормі при подібній формі шлунка і сліпої кишки перший переважав за розмірами і об'ємом, то через 12 год експерименту вони за своїми макрометричними характеристиками вже мінялися місцями. Тому в кінцевій стадії експериментального дослідження співвідношення між об'ємами органів було наступним: тонка кишка вище від місця стенозування мала об'єм у 65,33 см³ (96,52 % від загального об'єму порожнистих органів), нижче від місця стенозування – 0,25 см³ (0,39 % від загального об'єму порожнистих органів), сліпа кишка – 1,19 см³ (1,75 % від загального об'єму порожнистих органів), шлунок – 0,52 см³ (0,78 % від загального об'єму порожнистих органів) і товста кишка – 0,39 см³ (0,56 % від загального об'єму порожнистих органів).

Якщо говорити про черевну порожнину в цілому, то її об'єм також поступово збільшувався від 32,88 см³ в контрольних тварин до 67,68 см³ у тварин у завершальній стадії експерименту, тобто збільшувався в 2 рази або на 105,84 %. Цей процес відбувався за рахунок розширення просвіту і відповідного збільшення об'єму тонкої кишки вище від місця стенозування з 22,10 см³ до 65,33 см³, тобто майже в 3 рази або на 265,91 %. При цьому загальний об'єм усіх інших порожнистих органів травного тракту зменшувався з 10,78 см³ до 2,35 см³, чого разом із порівняно незначним зменшенням розмірів і об'єму паренхіматозних органів черевної порожнини було явно недостатньо для компенсації. Щодо вмісту, то він практично був відсутнім у тій частині тонкої кишки, що була розташована нижче від місця стенозування, а також у сліпій і товстій кишці. В шлунку була незначна кількість мутноватого слизу, а от тонка кишка, на відміну від них, на всьому протязі була розтягнута за рахунок переповнення її рідким слизом з жовтувато-коричневим відтінком і газами. В самій черевній порожнині також визначалася наявність мутноватої рідини.

Таким чином очевидно, що виявлені в процесі проведеного дослідження органометричні зміни органів черевної порожнини складають основу для розвитку підвищення внутрішньочеревного тиску.

Вплив при цьому інтраабдомінальної гіпертензії на паренхіматозні органи підтверджується зменшенням їх розмірів, яке також мало місце в експериментальних тваринах, хоча ступінь його, порівняно з порожнистими органами, був значно меншим. Ще одним чинником зменшення лінійних розмірів і об'єму паренхіматозних органів може бути додатковий вплив на них гіповолемії, яка має місце при кишковій непрохідності й може стимулювати посилення венозного відтоку від них [5]. Деяке відновлення розмірів цих органів у термінальній стадії може бути проявом шоку з венозним застоєм при відповідних змінах центральної гемодинаміки. Щодо впливу на органний кровотік органів черевної порожнини, то тут може бути пряма дія підвищеного внутрішньочеревного тиску на магістральні судини черевної порожнини, [13, 14], а також пряма дія компресії безпосередньо на органи [9]. Крім того, зміщення купола діафрагми у бік грудної порожнини призводить до підвищення тиску в ній, тим самим посилюючи затруднення венозного кровотоку по нижній порожнистій вені. В результаті цього відбувається механічна компресія серця та магістральних судин і, як наслідок, розвивається легенева артеріальна гіпертензія [12], що знову ж таки впливає на магістральний і органний кровотік. Не можна не брати до уваги і підвищення тону м'язів черевної стінки при перитонізмі як додаткової причини маніфестації або посилювання вже наявної інтраабдомінальної гіпертензії [11].

Все це разом може призвести до відчутних розладів органного кровообігу з наступним розвитком поліорганної недостатності і ще раз підтверджує погляд хірургів на необхідність декомпресії привідного відділу кишечника як одного з етапів хірургічного лікування кишкової непрохідності.

ВИСНОВКИ 1. Гостра тонкокишкова непрохідність призводить до розширення просвіту і збільшення об'єму надстрангуляційних відділів травного каналу.

2. Розвантаження підстрангуляційних відділів травного каналу при гострій тококишковій непрохідності супроводжується зменшенням їх об'єму.

3. При гострій низькій тококишковій непрохідності збільшення об'єму надстрангуляційного відділу травного каналу значно переважає над зменшенням об'єму підстрангуляційного відділу, що може суттєво впливати на рівень внутрішньочеревного тиску й органний кровотік з наступним розвитком поліорганної недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Завадовская В. Д. Ультразвуковая диагностика кишечной непроходимости / В. Д. Завадовская, Н. Г. Завьялова, И. И. Осина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2005. – № 4. – С. 76–83.
2. Іфтодій А. Г. Особливості патогенезу гострої кишкової недостатності при гострій тонко кишкової непрохідності / А. Г. Іфтодій, В. І. Гребенюк, О. М. Коломоєць // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 1. – С. 45–48.
3. Минаев С. В. Пролиферативная терапия в профилактике спаечного процесса в брюшной полости / С. В. Минаев, Т. К. Немилова, Г. Ю. Кнорринг // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 1. – С. 49–54.
4. Покидько М. І. Аналіз результатів лікування гострої спайкової кишкової непрохідності з впровадженням методик прогнозування / М. І. Покидько, І. І. Мітюк, І. П. Феджага // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2001. – Вип. 14. – С. 28–30.
5. Вплив внутрішньочеревного тиску в ранньому післяопераційному періоді у хворих на гостру злукову кишкову непрохідність / В. Д. Скрипко, П. І. Шев'як, В. В. Мотуз, Л. А. Скрипко // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 2. – С. 80–81.
6. Шиянов С. Д. Острая кишечная непроходимость и внутрибрюшная гипертензия / С. Д. Шиянов, Е. А. Харитоновна // Вестник Санкт-Петербургского университета, – СПб., 2009. – Вып. 4. – С. 150–160.
7. Шорманов С. В. Структурные изменения сосудов сердца при различных расстройствах гемодинамики в венечном бассейне / С. В. Шорманов // Архив патологии. – 1978. – Т. 40, № 1. – С. 28–35.
8. Alvarez J. A. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma / J. A. Alvarez, R. F. Baldonado, I. G. Bearet [et al.] // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 190 (3). – P. 376–82.
9. Caldwell C. B. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure / C. B. Caldwell, J. J. Ricotta // J. Surg. Research. – 1987. – Vol. 43. – P. 14–20.
10. Hunter J. D. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / J. D. Hunter, Z. Damani // Anaesthesia. – 2004. – № 59. – P. 899–907.
11. Abdominal compartment syndrome in patients with burns / M. E. Ivy, P. P. Possenti, J. Kepros [et al.] // J. Burn. Care Rehabil. – 1999. – Vol. 20. – P. 351–353.
12. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance / Y. Kitano, M. Takata, N. Sasaki [et al.] // J. Appl. Physiol. – 1999. – Vol. 86. – P. 1651–1656.
13. Manu L. N. G. Malbrain and al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study / L. N.G. Manu // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 33. – P. 315–322.
14. Pickhardt P. J. The abdominal compartment syndrome: CT findings / P. J. Pickhardt, J. S. Shimony, J. P. Heiken // A.J.R. – 1999. – Vol. 173. – P. 575–579.

Отримано 28.03.12

УДК 616.342–002.44-02-099:546.48-06:616.134.44-003.93-071.3]-092.9

©М. С. Гнатюк, Т. І. Гаргула

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ПЕРЕБІГУ ЇЇ ВИРАЗКИ В УМОВАХ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ПЕРЕБІГУ ЇЇ ВИРАЗКИ В УМОВАХ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ – В експерименті комплексом морфологічних методів досліджені артерії дванадцятипалої кишки при перебігу її виразки в умовах кадмієвої інтоксикації. Остання призводить до найвираженішого ремоделювання переважно артерій дрібного калібру, яке характеризується потовщенням стінки судин, звуженням їх просвіту, погіршенням кровопостачання досліджуваного органа, пошкодженням ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією, посиленням гіпоксії, дистрофією некробіозом клітин і тканин, склеротичними процесами. З'ясовано, що тривале отруєння кадмієм істотно погіршує перебіг виразки дванадцятипалої кишки.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ТЕЧЕНИИ ЕЕ ЯЗВЫ В УСЛОВИЯХ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ – В эксперименте комплексом морфологических методов исследованы артерии двенадцатиперстной кишки при течении ее язвы в условиях кадмиевой интоксикации. Это приводит к ремоделированию преимущественно артерий мелкого калибра, которое характеризовалось утолщением стенки сосудов, сужением их просвета, ухудшением кровоснабжения исследуемого органа, повреждением эндотелиоцитов, эндотелиальной дисфункцией, усилением гипоксии, дистрофией некробиозом клеток и тканей, склеротическими процессами. Установлено, что длительное отравление кадмием существенно ухудшает течение язвы двенадцатиперстной кишки.

MORPHOMETRIC EVALUATION OF FEATURES REMODELING ARTERIES OF DUODENUM IN ULCER DISEASE UNDER ITS CADMIUM INTOXICATION – In the experiment using complex of morphological methods we investigated artery of duodenum in ulcer disease under its intoxication cadmium. It leads to the most expressed remodeling mostly small caliber arteries, which is characterized by thickening of vessel walls, narrowing of the lumen, worsening blood supply of the investigational organ, damage endothelial cells, endothelial dysfunction, increased hypoxia, dystrophy of cells and tissues, sclerotic processes. We established that prolonged cadmium intoxication significantly worsens the course of duodenal ulcer.

Ключові слова: дванадцятипала кишка, артерії, ремоделювання, виразка, інтоксикація кадмієм.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, артерии, ремоделирование, язва, интоксикация кадмием.

Key words: duodenum, artery, remodeling, ulcer, cadmium intoxication.

ВСТУП В останні роки дослідники все частіше звертають увагу на закономірності ремоделювання артерій органів при різних патологіях. Ремоделювання артерій – це зміна їх структури і функції в різних фізіологічних та патологічних умовах, тобто це відповідь усіх складових судинної стінки (ендотелію, гладком'язових клітин, сполучнотканинних елементів) на різні негативні ендогенні та екзогенні чинники [3, 5]. Необхідно зазначити, що незважаючи на значні досягнення у сучасній гастроентерології, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки до сьогодні є предметом вивчення морфологів, хірургів, гастроентерологів, імунологів, ендокринологів, мікробіологів [1, 2]. Зростаюче техногенне навантаження на довкілля призвело до збільшення у ньому кількості хімічних речовин, в тому числі важких металів, які нега-

тивно впливають на органи і системи організму й суттєво погіршують перебіг різних патологій [4, 10]. При цьому слід зауважити, що ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки при перебігу її виразки в умовах кадмієвої інтоксикації не досліджували.

Виходячи з наведеного, метою роботи стало морфометричне вивчення особливостей ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки при перебігу її виразки в умовах тривалого кадмієвого отруєння організму.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комплексом морфологічних методів досліджені артерії середнього (зовнішній діаметр – 51–125 мкм) та дрібного калібрів (зовнішній діаметр – 26–50 мкм) [11] дванадцятипалої кишки стали 27 статевозрілих свиней-самців в'єтнамської породи, яких поділили на 3 групи. Перша група нараховувала 9 інтактних тварин, що знаходилися у звичайних умовах віварію, друга – 10 свиней із змодельованою виразкою дванадцятипалої кишки, третя – 8 дослідних тварин із змодельованою виразкою, яким вводили хлорид кадмію. Виразку дванадцятипалої кишки моделювали за методом Okabe [12]. Хлорид кадмію вводили підшкірно в дозі 7 мг/кг впродовж 4 тижнів [13]. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Вирізували шматочки з дванадцятипалої кишки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікросомні зрізи після депарафінізації забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом [9]. Морфометрично визначали зовнішній та внутрішній діаметри досліджуваних артерій дванадцятипалої кишки, товщину медії, індекс Вогенворта (відношення площі артерії до площі її просвіту), висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах, відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів [3, 11]. Різницю між порівнювальними величинами визначали за коефіцієнтом Стьюдента [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані морфометричні параметри досліджуваних артерій представлено в таблиці 1. Проведеним усестороннім аналізом даних вказаної таблиці встановлено, що при змодельованій виразці дванадцятипалої кишки та її перебігу в умовах кадмієвої інтоксикації вони істотно змінювалися. Так, зовнішній діаметр артерій середнього калібру дванадцятипалої кишки при змодельованій виразці збільшився всього на 1,8 %. Внутрішній діаметр цих судин при досліджуваних патологічних умовах зменшився з (32,40±0,24) до (29,20±0,21) мкм, тобто майже на 9,9 %. Варто також зазначити, що наведені морфометричні показники між собою статистично достовірно (p<0,001) відрізнялися. Товщина медії статистично достовірно (p<0,001) зросла на 9,8 %, індекс Вогенворта – у 1,27 раза. Зміненими в умовах змодельованої патології виявилися також морфометричні параметри ендотеліоцитів артерій

Таблиця 1. Морфометрична характеристика артерій дванадцятипалої кишки експериментальних тварин (M±m)

| Показник | Група спостереження | | |
|--|---------------------|------------------|------------------|
| | перша | друга | третя |
| Артерії середнього калібру | | | |
| Зовнішній діаметр, мкм | 65,10±0,63 | 66,30±0,72 | 66,80±0,75 |
| Внутрішній діаметр, мкм | 32,40±0,24 | 29,20±0,21*** | 26,50±0,21*** |
| Товщина медії, мкм | 21,30±0,18 | 23,40±0,21*** | 24,60±0,24*** |
| Індекс Вогенворта, % | 403,70±4,80 | 515,50±6,30*** | 635,40±7,20*** |
| Висота ендотеліоцитів, мкм | 6,20±0,12 | 6,90±0,15* | 6,94±0,18* |
| Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм | 3,30±0,04 | 3,96±0,05*** | 4,01±0,06*** |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах | 0,280±0,003 | 0,330±0,006** | 0,334±0,005* |
| Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, % | 2,10±0,07 | 17,50±0,30*** | 23,40±0,54*** |
| Артерії дрібного калібру | | | |
| Зовнішній діаметр, мкм | 35,60±0,24 | 38,10±0,33* | 38,90±0,36** |
| Внутрішній діаметр, мкм | 15,80±0,15 | 10,90±0,12*** | 9,70±0,12*** |
| Товщина медії, мкм | 9,30±0,12 | 10,70±0,15*** | 11,10±0,18*** |
| Індекс Вогенворта, % | 507,6±5,1 | 1221,70±15,90*** | 1608,20±18,30*** |
| Висота ендотеліоцитів, мкм | 6,10±0,09 | 6,90±0,08** | 7,20±0,12*** |
| Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм | 3,20±0,03 | 3,98±0,04*** | 4,20±0,06*** |
| Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах | 0,282±0,03 | 0,336±0,005*** | 0,340±0,006*** |
| Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, % | 2,20±0,09 | 35,60±1,80*** | 46,20±2,10*** |

Примітка. Зірочкою позначені величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних першої групи (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001).

середнього калібру дванадцятипалої кишки. Так, висота вказаних клітин при цьому статистично достовірно (p<0,05) збільшилася з (6,20±0,12) до (6,90±0,15) мкм, тобто на 11,3 %. Діаметри ядер цих клітин також виявилися більшими на 20 % порівняно з контрольними величинами. Нерівномірне, диспропорційне зростання просторових характеристик цитоплазми та ядер ендотеліоцитів призвело до порушення ядерно-цитоплазматичних відношень у цих клітинах. В умовах експерименту цей морфометричний параметр збільшився з (0,280±0,003) до (0,330±0,006), тобто на 17,8 %. Між наведеними цифровими величинами виявлено статистично достовірну (p<0,01) різницю. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів артерій середнього калібру дванадцятипалої кишки при змодельованій виразці з високим ступенем достовірності (p<0,001) зріс з (2,10±0,07) до (17,50±0,30) %, тобто у 8,3 раза.

Морфометрично встановлено, що при змодельованій виразці дванадцятипалої кишки структурна перебудова артерій дрібного калібру була більш вираженою порівняно з артеріями середнього калібру. Так, зовнішній діаметр досліджуваних судин у тварин другої групи спостереження збільшився на 7,0 %, а їх просвіт зменшився на 31,0 %. Товщина медії артерій дрібного калібру при цій патології зросла з (9,30±0,12) до (10,70±0,15) мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно (p<0,001) відрізнялися між собою і останній морфометричний показник перевищував попередній на 15,0 %. Індекс Вогенворта в цих експериментальних умовах збільшився у 2,4 раза. Виражене потовщення стінки артерій дрібного калібру дванадцятипалої кишки при змодельованій виразці, звуження їх просвіту, зростання індексу Вогенворта свідчили про суттєве зниження пропускної здатності даних судин та погіршення кровопостачання досліджуваного органа [3, 11]. Висота ендотеліоцитів досліджуваних судин при змодельованій виразці збільшилася з (6,10±0,09) до (6,90±0,08) мкм, тобто на 13,1 %. Наведені морфометричні параметри між собою статистично достовірно (p<0,001) відрізнялися. Діамет-

ри ядер ендотеліоцитів статистично достовірно (p<0,001) збільшилися на 24,3 %, а ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах – на 19,1 %. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру дванадцятипалої кишки при виразці зріс з (2,20±0,09) до (35,60±1,80) %, тобто у 16,2 раза. Більш виражений ступінь ремоделювання артерій дрібного калібру в умовах різної патології деякі дослідники пояснюють тим, що цим артеріям належить основна роль у регуляції кровотоку, вони більш навантажені в нормальних фізіологічних умовах та інтенсивніше пошкоджуються при патологічних процесах [11].

При перебігу виразки дванадцятипалої кишки в умовах тривалого кадмієвого отруєння досліджувані артерії зазнавали більш вираженої структурної перебудови порівняно з спостереженнями другої групи. Це підтверджувалося динамікою змін досліджуваних морфометричних параметрів вказаних артерій дванадцятипалої кишки. При цьому зовнішній діаметр артерій середнього калібру виявився збільшеним на 2,6 %, порівняно з аналогічним контрольним показником, товщина медії зросла на 15,4 %, індекс Вогенворта збільшився у 1,57 раза. В цих експериментальних умовах просвіт досліджуваних судин зменшився на 18,2 %. При змодельованій патології суттєво змінювалася структура ендотеліоцитів, що підтверджувалося їх морфометричними параметрами. Так, висота ендотеліоцитів артерій середнього калібру дванадцятипалої кишки при перебігу її виразки в умовах кадмієвої інтоксикації зросла з (6,20±0,12) до (6,94±0,18) мкм, тобто майже на 11,9 %. Наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися (p<0,05) між собою, а останній морфометричний параметр перевищував аналогічний у другій групі спостереження всього на 0,6 %. Діаметри ядер ендотеліоцитів при цьому зросли на 21,5 %, порівняно з таким же контрольним показником, а ядерно-цитоплазматичні відношення на 19,2 %. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів у даних умовах експерименту дорівнював (23,40±0,54) % і перевищував аналогічний конт-

рольний параметр у 11,1 раза, а такий же показник другої групи тварин – у 1,3 раза.

Артерії дрібного калібру при перебігу виразки дванадцятипалої кишки в умовах кадмієвого отруєння зазнавали більш вираженої структурної перебудови порівняно з попередніми судинами. Так, зовнішній діаметр артерій дрібного калібру досліджуваного органа у змодельованих патологічних умовах збільшився на 9,26 %, порівняно з аналогічним контрольним параметром, товщина медії – на 19,3 %, індекс Вогенворта – на 316,8 %. Просвіт досліджуваних судин статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшився на 38,6 %. Встановлене потовщення стінки артерій дрібного калібру дванадцятипалої кишки в досліджуваних умовах патології, істотно звуження їх просвіту, суттєве зростання індексу Вогенворта свідчили про виражене зниження пропускної здатності цих судин та погіршення кровопостачання досліджуваного органа [5]. Більшість дослідників також стверджує, що просвіт судин є важливим показником особливостей їх структури, який бере активну участь у формуванні загального периферичного опору [3, 6, 11].

Висота ендотеліоцитів артерій дрібного калібру дванадцятипалої кишки у третій групі спостережень з високим ступенем достовірності зросла з $(6,10 \pm 0,09)$ до $(7,20 \pm 0,12)$ мкм, тобто на 18,0 %, а діаметр їх ядер – на 31,25 %. Суттєво зміненими при цьому виявилися ядерно-цитоплазматичні відношення в досліджуваних клітинах. Вказаний морфометричний параметр в цих умовах експерименту дорівнював $0,340 \pm 0,006$ і статистично достовірно ($p < 0,001$) перевищував аналогічний контрольний показник на 20,56 %. Встановлені виражені зміни ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій дрібного калібру дванадцятипалої кишки у третій групі спостережень свідчили про істотні порушення клітинного структурного гомеостазу [8]. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів досліджуваних судин при змодельованій патології дорівнював $(46,20 \pm 2,10)$ %. Встановлений морфометричний параметр перевищував аналогічний контрольний у 21 раз, а такий же другої групи спостережень у 1,3 раза. Виявлена велика кількість пошкоджених ендотеліоцитів негативно впливає на структуру судинної стінки. Відомо, що ендотелій синтезує ряд біологічно активних речовин, які відіграють важливу роль у стабілізації тонуусу судин, інтегрують рефлекторні, гуморальні та місцеві чинники. Ендотеліоцити продукують речовини, що безпосередньо впливають на гладкі м'язи судин, викликаючи або вазодилатацію (оксид азоту, простаглілін) або вазоконстрикцію (простогландин H_2 , ендотелін-1). В нормальних фізіологічних умовах ці чинники перебувають у стані динамічної рівноваги. При патологічних процесах ця рівновага порушується частіше в бік домінування вазоконстрикторних чинників. Головним гуморальним чинником, що відіграє провідну роль у регуляції тонуусу судин, є оксид азоту (NO). Останній також впливає на ремоделювання судинної стінки. Пошкодження значної кількості ендотеліоцитів може призводити до їх дисфункції, блокади NO-синтази, зниження синтезу NO і активації процесів його деградації. Ці явища супроводжуються спазмом та звуженням просвіту артерій, що підтримує та посилює гіпоксію, набряк, дистрофічні та некробіотичні зміни в клітинах та тканинах [5, 14]. Отримані дані та наведене свідчить, що тривалий перебіг виразки дванадцятипалої кишки призводить до суттєвої структурної перебудови її артеріальних судин, яка виявилася більш вираженою в умовах кадмієвої інтоксикації.

Гістологічно при змодельованій виразці в стінці дванадцятипалої кишки спостерігали виражені судинні розлади, дистрофічні, некробіотичні, інфільтративні та склеротичні процеси, які більш вираженими були при тривалому отруєнні організму хлоридом кадмію.

ВИСНОВКИ 1. Експериментальна виразка дванадцятипалої кишки призводить до вираженої структурної перебудови артерій, яка характеризується потовщенням стінки судин, звуженням їх просвіту, зниженням пропускної здатності, погіршенням кровопостачання досліджуваного органа та ураженням ендотеліоцитів.

2. Виражене пошкодження ендотеліоцитів досліджуваних судин супроводжується ендотеліальною дисфункцією, зниженням продукції оксиду азоту, що посилює гіпоксію, дистрофічні та некробіотичні зміни клітин і тканин.

3. Тривала кадмієва інтоксикація погіршує перебіг виразки дванадцятипалої кишки, що підтверджувалася більшим ступенем ремоделювання артерій та вираженими судинними розладами, дистрофічними, некробіотичними, інфільтративними та склеротичними процесами у досліджуваному органі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Досягнення і перспективи розвитку сучасної гастроентерології / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія і гематологія. – 2006. – № 1. – С. 11–16.
2. Барінов Е. Ф. Роль реакції міофіброblastів за умов рецидивів кровотеч з виразок гастродуоденальної зони / Е. Ф. Барінов, О. М. Сулаєва // Вісник морфології. – 2010. – № 6(2). – С. 241–245.
3. Гнатюк М. С. Особливості ремоделювання артерій міокарда при токсичному ураженні дослідних тварин з різною стійкістю до гіпоксії / М. С. Гнатюк // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2007. – № 9. – С. 187–190.
4. Зербіно Д. Д. Коронарна хвороба серця і інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі) / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук, В. А. Скибчик // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 14–21.
5. Калінкіна Н. В. Ремоделювання артерій при серцево-судинних захворюваннях / Н. В. Калінкіна, О. К. Катанская, Е. В. Кетинг // Серце і судини. – 2004. – № 4(8). – С. 87–91.
6. Кузик Ю. І. Фібромускулярна дисплазія судин / Ю. І. Кузик // Серце і судини. – 2006. – № 4. – С. 101–106.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 240 с.
8. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
9. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
10. Трахтенберг И. М. Общая токсикология. Тиоловые яды / И. М. Трахтенберг, Л. М. Шафран. – М. : Медицина, 2002. – 750 с.
11. Шорманов С. В. Гистологические и ультраструктурные изменения печени при экспериментальном стенозе легочного ствола на стадии декомпенсации / С. В. Шорманов, С. В. Куликов // Морфология. – 2010. – Т.3. – С. 46–50.
12. Okabe S. A. Method for experimental penetrating gastric and duodenal ulcers in rats / S. A. Okabe, L. A. Roth, C. S. Pfeifer // Digestive diseases. – 1991. – Vol.16, № 3. – P. 277–284.
13. Shimoto T. Effect of cadmium on zinc metabolism in the mouse / T. Shimoto // Environ. – 1992. – № 36. – P. 72–82.
14. Smith A. P. Nitric oxide gas decrease endothelin-1 mRNA in cultured pulmonary artery endothelial cells / A. P. Smith // Nitric oxide. – 2002. – Vol. 6, № 2. – P. 153–159.

Отримано 08.02.12

СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА ПЕРЕБУДОВА АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ПРИВУШНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ

СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА ПЕРЕБУДОВА АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ПРИВУШНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ – Комплексом морфологічних досліджень кровоносного русла привушної залози встановлено, що при механічній жовтяниці відбувається структурна перебудова артерій, мікроциркуляторного русла, вен і направлена на регуляцію органного кровообігу. Доведено, що при тривалій механічній жовтяниці розвиваються геометричні перебудови архітекtonіки артеріальних судин, направлені на зменшення притоку крові. Відбувається зменшення щільності функціональних капілярів та розростання сполучної тканини у привушній залозі.

СТРУКТУРНО-ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПЕРЕСТРОЙКА АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ – Комплексом морфологических исследований кровеносного русла околоушной железы установлено, что при механической желтухе происходит структурная перестройка артерий, микроциркуляторного русла, вен и направлена на регуляцию органного кровообращения. Доказано, что при длительной механической желтухе развиваются геометрические перестройки архитектоники артериальных сосудов, направленные на уменьшение притока крови. Происходит уменьшение плотности функциональных капилляров и разрастание соединительной ткани в околоушной железе.

STRUCTURAL AND SPATIAL REBUILDING OF ARTERIAL BED OF THE PAROTID GLAND IN THE COURSE OF EXPERIMENTAL OBSTRUCTIVE JAUNDICE – With the complex of morphological studies of the circulatory bed of parotid gland was revealed that in the course of jaundice, the restructuring of the arteries, veins and microcirculation occurs and is aimed at the regulation of organ blood flow. It is shown that during prolonged jaundice geometric reconstruction of architecture of arterial vessels was developed and is directed at reducing of blood flow. There is a decrease in functional capillary density and proliferation of connective tissue in the parotid gland.

Ключові слова: привушна залоза, механічна жовтяниця.

Ключевые слова: околоушная железа, механическая желтуха.

Key words: parotid gland, obstructive jaundice.

ВСТУП Кровоносна система завдяки чітко сформованій системі судин опору забезпечує підтримання гомеостазу органів і тканин. При цьому важлива роль в формуванні опору кровотоку належить дрібним артеріям і артеріолам. Кровопостачання будь-якої ділянки, а також гідростатичний тиск у капілярах цієї ділянки визначається головним чином зміною радіуса цих судин [3]. Для прекапілярних судин опору характерний високий ступінь внутрішнього (міогенного) базального тону, який постійно змінюється під впливом місцевих фізичних і хімічних чинників. Зміна базального міогенного тону в результаті місцевих впливів є єдиним механізмом пристосування регіонарного опору судин. Окрім цього, судини опору регіонарних ланок знаходяться під впливом симпатичної іннервації, яка у стані рівноваги має відносно невеликий вплив, а активується під впливом різних подразників. Особливо важливу роль у регуляції кро-

вообігу відіграють прекапілярні сфінктери, які є частиною прекапілярних судин опору і визначають в основному площу обмінної поверхні капілярів, постійно змінюючи їх число в кожен визначений момент. Дані структури знаходяться в основному під контролем місцевої міогенної активності, яка часто змінюється під впливом місцевих метаболітів. Капіляри не мають активного впливу ні на швидкість кровотоку, ні на обмінні механізми дифузії і фільтрації. До посткапілярних судин опору належать посткапілярні венули і дрібні вени, які хоча й не мають великого впливу на загальний опір судин, проте вони мають велике значення у формуванні гідростатичного тиску у капілярах, транспорті рідкої фази між кров'ю та міжклітинною рідиною. Таким чином, зміна градієнта пре- і посткапілярного опору здійснює вплив на швидкість кровотоку, а зміни співвідношення між пре- і посткапілярним опором на об'єм крові. Ємкісні судини, до яких відносять вени, впливають на загальну ємкість судинного русла, змінюючи свою конфігурацію та діаметр просвіту [2].

Механічна жовтяниця, окрім припинення потрапляння жовчі в дигестивну систему, викликає стрімке наростання холемії та потрапляння у кровоносне русло різних продуктів, які спричиняють інтоксикаційний ефект. Внаслідок токсичних впливів на стінку кровоносних судин та порушення реологічних властивостей крові настають розлади кровообігу. Першою ланкою реагує ендотеліальний шар судин. Ініціюючі механізми сприяють розвитку адаптаційно-приспосувальних механізмів кровоносного русла. Особливо вразливі за таких умов є судини кровоносних системи тих органів і тканин, які забезпечують велику кількість вироблення різного виду секретів. До таких органів належить і привушна слинна залоза [1, 4, 7]. На сьогодні чітко встановлено, що привушна залоза, окрім травної, захисної, видільної функції збереження водно-солевого гомеостазу виконує й ендокринну функцію [5, 6]. Морфологічний стан, архітекtonіку кровоносного русла привушної залози в нормі та при різних патологічних станах вивчено недостатньо. В більшості експериментальних досліджень морфологічні критерії мають описовий характер, що не дозволяє адекватно оцінити динаміку процесів, що відбуваються. Застосування кількісних та якісних морфометричних методик при оцінці геометрії кровоносного русла найбільш чітко відзеркалить його реакцію на зміни кровообігу, в тому числі й при механічній жовтяниці.

Метою дослідження стало вивчення структурно-просторової перебудови артеріального русла та мікросудин привушної залози при експериментальній механічній жовтяниці.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 42 білих щурах-самцях масою тіла 180–200 г, яких було поділено на 4 групи. Першу групу склали 6 інтактних тварин (контрольна група), другу – 12 тварин

з 7-ми добовою механічною жовтяницею, третю – 12 тварин з 14-ти добовою, четверту – 12 тварин з 28-добовою змодельованою вищевказаною патологією. Механічну жовтяницю моделювали шляхом перев'язування та перерізання між двома лігатурами спільної жовчної протоки. Евтаназію дослідних тварин здійснювали введенням великих доз 10 % розчину тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводили за дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин.

Для рентгенконтрастного дослідження виконували ін'єкції гілок дуги аорти водною суспензією свинцевого сируку. Рентгенографію проводили в двох проєкціях: бічній і аксіальній. Кількісну оцінку контрастних рентгеноангіограм проводили за методикою Шошенко, Голуб [3], згідно з якою структурною одиницею судинного русла визначено трійник (розгалуження, біфуркацію), який складається із трьох судин: стовбура і двох його гілок, конфігурація його детермінується гемодинамічним чинником. У судинному трійнику вимірювали діаметр основного стовбура (D_0), товстішої (D_1) і тоншої (D_2) гілок, сумарний кут галуження (φ_0) і його складові частини: кут відхилення товстішої (φ_1) і тоншої (φ_2) гілок, довжину основного стовбура (L).

На підставі вимірюваних характеристик трійника вираховували: коефіцієнт асиметрії: $H_2 = D_2^2 / D_1^2 + D_2^2$; коефіцієнт галуження $k = D_1^2 + D_2^2 / D_0^2$; відносну довжину основного стовбура судинного трійника $L_{\text{відн.}} = L / D_0$.

Для гістологічного дослідження вирізали шматочки привушної залози, які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну. Мікротомні парафінові зрізи товщиною 7–10 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, за ван Гізон, Малорі, а також резорцин-фуксином за Вейгертом. Рівень білірубину в плазмі крові визначали біохімічним методом.

Мікроциркуляторне русло вивчали шляхом ін'єкції останнього туш-желатиновою масою з подальшим виготовленням просвітлених препаратів, а також за допомогою імпрегнації азотно-кислим сріблом. Серед елементів гемомікроциркуляторного русла проводили підрахунок відносного об'єму капілярів, вимірювали діаметр артеріол, капілярів, венул. Для визначення критеріальнозначного показника формування гідростатичного капілярного тиску визначали артеріоло-венулярний індекс (співвідношення діаметрів артеріол і венул).

Статистичну обробку отриманих кількісних величин виконували методом варіаційної статистики з використанням програми "Microsoft Excel". Оцінку суттєвості різниці проводили за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кровопостачання привушної залози здійснюється артеріями, які відходять від гілок зовнішньої сонної артерії. Увійшовши в товщу привушної залози, вони розділяються на судинні порядки, що забезпечують кровопостачання органа, з врахуванням його частоткової будови та наявності великої протокової системи. В інтактних тварин артеріальна система привушної залози щурів являє собою систему помірного опору руху крові міжчасточкових судин та виражено резистивну систему, яка об'єднує дрібні артерії та артеріоли. Характеристику ступеня опірності кровотоку можна прослідкувати за показниками асиметрії H_2 , які відображають міждіаметральні відношення (табл. 1). У другому судинному порядку величина показника H_2 становить $26,31 \pm 0,41$. Отже, цей порядок артерій характеризується поділом на гілки, з яких має місце значне переважання гілки більшого діаметра в поперечному перерізі над гілкою меншого діаметра. За Шошенком судини такого рівня симетрії належать до

Таблиця 1. Динаміка змін показників структурно-просторової організації артеріального русла привушної залози при механічній жовтяниці ($M \pm m$)

| Досліджуваний параметр | Порядок судин | Контроль (n=6) | Тривалість механічної жовтяниці | | |
|------------------------|---------------|----------------|---------------------------------|---------------|----------------|
| | | | 7 діб (n=6) | 14 діб (n=6) | 28 діб (n=6) |
| D_0 (мкм) | II | 182,20±3,67 | 171,35±3,94 | 169,05±2,84* | 165,34±3,06* |
| | III | 132,14± 2,44 | 126,73± 2,88 | 121,19± 2,52* | 117,29± 2,97** |
| | IV | 84,37±1,62 | 74,43± 2,29* | 70,09± 3,16** | 64,32± 3,59** |
| L/D_0 | II | 14,48±1,09 | 16,02±0,98 | 17,12±1,06 | 18,01±0,90* |
| | III | 23,37±1,10 | 26,15±1,85 | 29,41±1,58* | 31,15±1,74** |
| | IV | 34,61±1,95 | 40,53±2,26 | 42,37±2,03* | 44,22±2,63* |
| φ^0 (град) | II | 61,78±2,92 | 63,40±3,01 | 65,44±3,29 | 67,52±2,02 |
| | III | 68,03±2,15 | 69,84±4,39 | 71,93±2,26 | 73,25±2,67 |
| | IV | 79,27±2,06 | 81,46±3,77 | 84,31±2,55 | 87,44±1,31* |
| φ_1 (град) | II | 27,05±1,30 | 29,44±1,09 | 28,89±1,60 | 32,88±1,23* |
| | III | 30,19±1,23 | 31,52±1,33 | 31,90±1,78 | 34,20±1,06* |
| | IV | 35,04±1,27 | 36,83±2,01 | 38,49±1,13 | 40,67±1,19* |
| φ_2 (град) | II | 34,63±1,26 | 34,20±1,70 | 37,26±1,01 | 35,23±2,61 |
| | III | 38,93±1,03 | 38,56±1,28 | 40,37±0,80 | 39,02±2,42 |
| | IV | 44,20±1,12 | 45,31±0,79 | 46,33±1,94 | 47,50±2,32 |
| H_2 (%) | II | 26,31±0,41 | 27,85±0,62 | 28,70±0,56* | 29,56±0,74** |
| | III | 33,29±0,52 | 34,60±0,74 | 36,05±0,83* | 38,12±0,96** |
| | IV | 41,08±0,69 | 42,59±0,81 | 44,61±0,62** | 47,50±0,84*** |
| К (%) | II | 92,05±2,28 | 94,63±2,69 | 99,32±2,19* | 104,02±2,22** |
| | III | 96,30±2,16 | 101,29±1,52 | 102,64±1,05* | 108,13±2,29** |
| | IV | 99,57±1,40 | 103,06±1,13 | 107,38±1,49* | 112,05±2,58** |

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ порівняно з контрольними величинами.

2 класу, яким не є характерною висока опірність кровотоку. З наближенням до мікросудин показники асиметрії виразно змінюються, вказуючи на зростання резистивності та збільшення опору кровотоку, й у найдрібніших судинних порядках знаходяться в межах $41,08 \pm 0,69$ (3 клас асиметрії). Загальний кут галуження на дочірні гілки у 2-му порядку становить $(61,78 \pm 2,92)^{\circ}$, 3-му порядку – $(68,03 \pm 2,15)^{\circ}$ та $(79,27 \pm 2,06)^{\circ}$ у 4-му порядках. Кути відхилень гілки більшого діаметра знаходяться в межах $(27,05 \pm 1,30)^{\circ}$ – $(35,04 \pm 1,27)^{\circ}$, а гілки меншого діаметра – $(34,63 \pm 1,26)^{\circ}$ – $(44,20 \pm 1,12)^{\circ}$. Згідно з даними, доведеними Шошенко [3], величина кута галуження також відіграє важливе значення у зниженні градієнта тиску крові на шляху до капілярів.

Розгалуження кровоносного русла змінює свій загальний переріз при переході від нижчих порядків до вищих. Такий стан характеризується коефіцієнтом галуження (K), який у 2-му порядку становить $(92,05 \pm 2,28) \%$, а у 4-му порядку – $(99,57 \pm 1,40) \%$.

Необхідно відмітити, що секреторна діяльність привушних залоз безпосередньо залежить від структурного та функціонального стану судин обмінного рівня, їх можливостей регулювати гідростатичний тиск. Відносний об'єм капілярного русла в інтактних щурів становить $6,17 \pm 0,28$, а співвідношення між просвітами артерій та венул – $0,61 \pm 0,03$.

Змодельована механічна жовтяниця сприяла стрімкому зростанню холемії та порушень реологічних властивостей крові. Кількість білірубину на 7-му добу обтураційного холестази в плазмі крові збільшувалася у 7,32 раза. Розвивався набряк внутрішньої та середньої оболонки артерій. Спостерігали зменшення внутрішнього діаметра, що особливо було вираженим у артерій 4-го порядку, які формували найбільшу опірність. Звуження просвіту артеріального русла наростало зі збільшенням тривалості обтураційного холестази. Вже на 14-ту добу експерименту просвіти у всіх порядках основних артеріальних стовбурів мали достовірно менший переріз від контрольних величин ($p < 0,01$). Звуження просвіту артерій було викликано у цьому терміні експерименту не тільки гідропічними, але і гіпертрофічними процесами, які виникали внаслідок тривалого гіпертензивного стану гладком'язових клітин. При місячній обтураційній жовтяниці до них приєднувалися ознаки склерозування. Спостерігали розростання сполучної тканини у навколосудинних просторах. У цей термін переріз основних стовбурів артерій 2-го порядку зменшився на 10,3 %, 3-го порядку – на 11,2 %, 4-го порядку – на 31,2 %. Таким чином, визначене зменшення перерізу сприяло за рахунок зміни структури судин наростанню судинного опору і поступовому зниженню пропускної здатності, особливо у дрібних артеріях. Місячна тривалість механічної жовтяниці призводила до приєднання склеротичних змін й у самих оболонках артерій.

Внаслідок вираженої зміни перерізу кровоносних судин відповідно і змінювалася асиметрія їх галужень. Спостерігають динамічне збільшення симетричності в галуженнях всіх порядків. У 2-му порядку показник H_2 при місячній жовтяниці становив $29,56 \pm 0,74$ ($p < 0,01$), у 3-му порядку симетричність збільшилася на 15,2 %, а у дрібних артеріальних судин вона становила

$47,50 \pm 0,84$ ($p < 0,001$). Це свідчить, що у 4-му порядку відбулося формування галужень, які наближаються до симетричних і які є судинами найбільшого опору. Із зростанням симетричності галужень збільшується коефіцієнт галуження. Його величини засвідчують динамічне збільшення градієнта симетрії. У міжчастових артеріях при 7-добовому холестази коефіцієнт галуження становив $94,63 \pm 2,69$, який збільшився до $104,02 \pm 2,22$ при місячній механічній жовтяниці ($p < 0,01$). Коефіцієнт галуження у 3-му порядку зростав на 14-ту добу експерименту на 6,25 %, а на 28-му добу – на 12,6 %. Величина показника асиметрії у найдрібніших артеріях складала при тижневій жовтяниці $103,06 \pm 1,13$, а при місячній – $112,05 \pm 2,58$, що на 13,2 % переважало надконтрольними величинами ($p < 0,01$).

Зміну геометричних ознак архітекtonіки артеріального русла доповнюють кутові переорієнтації. При цьому найбільшого розмаху набуває загальний кут галуження артерій, величини якого динамічно збільшуються, прямуючи до прямого кута. Збільшення загального кута відбувається в основному за рахунок кута відхилення гілки більшого калібру, який у всіх порядках при місячній тривалості механічної жовтяниці достовірно переважає контрольні величини. Динаміка величини відхилення гілки меншого діаметра є значно нижчою. Наведені вище зміни кутової симетрії можна назвати компенсаторними щодо врівноваження потрапляння крові до судин обмінного рівня, адже відхилення гілки більшого діаметра, просвіт якої може пропустити більшу кількість крові, сприяє більшій втраті енергії руху крові за рахунок зігнутого поля додаткового тиску.

Наявність кутових і діаметральних переорієнтацій архітекtonіки артеріального русла, які формували нові гемодинамічні умови щодо кровопостачання привушної залози, підвищений тонус м'язових елементів середньої оболонки артерій, підвищені геометричні умови опірності руху крові призводили до видовження основних судинних стовбурів та формування підвищеної їх звивистості. Характерним відображенням таких процесів були величини довжинно-діаметральних відношень основних стовбурів судинних порядків галуження. При цьому найбільших змін зазнавали довжинно-діаметральні відношення артерій 3 і 4 порядків, які при місячній механічній жовтяниці переважали надконтрольними величинами у 3-му порядку на 34,7 % та у 4-му порядку – на 29,4 %.

Великий вплив на кровопостачання привушної залози мають судини, які забезпечують гідростатичний тиск у капілярах. На 7-му добу механічної жовтяниці діаметр артеріол становив $(20,08 \pm 1,34)$ мкм при контролі $(19,35 \pm 1,02)$ мкм, діаметр венул $(34,54 \pm 1,79)$ мкм при контролі $(32,15 \pm 1,25)$ мкм (табл. 2). Артеріоло-венозний індекс знизився від $0,61 \pm 0,03$ до $0,59 \pm 0,04$, проте достовірної різниці у величинах цього показника не було. Просвіт капілярів розширився від $(6,31 \pm 0,35)$ мкм до $(7,28 \pm 0,41)$ мкм, при відносних показниках об'єму кровоносних капілярів – $(6,08 \pm 0,19) \%$ при контролі $(6,17 \pm 0,28) \%$.

При двотижневій жовтяниці спостерігали зменшення просвіту артеріол до $(16,21 \pm 0,75)$ мкм та розширення венул до $(36,76 \pm 2,48)$ мкм ($p < 0,05$). Артеріо-

Таблиця 2. Результати морфометричного аналізу елементів мікроциркуляторного русла привушної залози при механічній жовтяниці (M±m)

| Термін спостереження | Діаметр артеріол (мкм) | Діаметр венул (мкм) | Діаметр капілярів (мкм) | Відносний об'єм кровоносних капілярів (%) | Артеріоло-венулярний індекс |
|----------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|---|-----------------------------|
| Контроль (n=6) | 19,35±1,02 | 32,15±1,25 | 6,31±0,35 | 6,17±0,28 | 0,61±0,03 |
| 7 діб (n=6) | 20,08±1,34 | 34,54±1,79 | 7,28±0,41 | 6,08±0,19 | 0,59±0,04 |
| 14 діб (n=6) | 16,21±0,75* | 36,76±2,48* | 7,91±0,32* | 4,42±0,21*** | 0,44±0,02*** |
| 28 діб (n=6) | 14,37±1,26* | 39,38±2,31* | 8,03±0,37** | 3,71±0,19*** | 0,36±0,01*** |

Примітка. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 порівняно з контрольними величинами.

ло-венулярний індекс знизився до 0,44±0,02. Зберігалися тенденції до розширення капілярного русла та зменшення його щільності. Відносний об'єм кровоносних капілярів становив 4,42±0,21 (p<0,001).

При місячній жовтяниці діаметр артеріол був зменшеним на 35,7 %, а венули розширювалися на 21,8 % порівняно з контролем. Артеріоло-венулярний індекс становив 0,36±0,01. Більшість капілярів не брала участь у кровопостачанні залози та її вивідних проток. Відносний об'єм капілярів становив 3,71±0,19, що було меншим від контролю на 66,3 %.

При комплексному аналізі отриманих даних можна зробити висновок, що зміни з боку артеріального русла та мікросудин привушної залози при моделюванні механічної жовтяниці виражаються поступовим збільшенням судинного опору та зниженням пропускної здатності дрібних артерій і артеріол за рахунок їх геометричної і морфофункціональної перебудови. Порушення реологічних властивостей крові та альтернативні процеси, які виникають у оболонках кровоносних судин призводять до розвитку набряку судинних стінок та периваскулярних просторів. Гіпоксія, набряк, які розвиваються при механічній жовтяниці, сприяють розвитку дистрофічних і склеротичних змін паренхіми привушної залози, що супроводжуються впливом на функціональну діяльність.

На підставі одержаних даних про мікроциркуляторне русло привушної залози формується концепція характеру та особливостей змін з боку артеріол, капілярів та венул при різній тривалості холестази. У ранні терміни експериментальної моделі резистивні реакції артеріального відділу та вену направлені на збільшення об'ємного кровотоку. Через місяць від початку моделювання механічної жовтяниці на перший план виходять склеротичні зміни, як наслідок тривалої гіпоксії і набряку та морфологічні ознаки, що підтверджують порушення органного кровотоку.

ВИСНОВКИ 1. Реакції артеріального русла привушної залози при механічній жовтяниці направлені на зниження пропускної здатності з наступним розвитком склеротичних процесів.

2. Артеріальна частина мікроциркуляторного русла привушної залози у ранні терміни експериментальної жовтяниці шляхом зміни свого просвіту сприяє збільшенню об'ємного кровотоку, підтримуючи таким чином функціональну спроможність органа.

3. Починаючи з двотижневого терміну тривалості механічної жовтяниці, настає компенсаторне звуження артеріол та розширення венул, направлене на зменшення гідростатичного тиску в капілярах та стромальних гідрофільних реакцій.

4. При механічній жовтяниці зменшується щільність функціонуючих капілярів та площа їх обмінної поверхні, що значно знижує функціональну діяльність привушної залози.

Перспективи подальших досліджень Подальше вивчення патогенезу морфологічних змін кровоносного русла привушної залози при механічній жовтяниці може сприяти розробці адекватних методів їх корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Денисов А. Б. Слюнные железы / А. Б. Денисов. – М., 2005. – Ч. 3: – 120 с.
3. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб., 2011. – 464 с.
4. Шошенко К. А. Архитектоника кровеносного русла / К. А. Шошенко, А. С. Голубь, В. И. Брод, С. В. Иванова // Новосибирск: Наука, 1982. – 210 с.
5. The relationship between sialographic images and clinical symptoms of inflammatory parotid gland diseases / J.-W. Choi, S.-S. Lee, K.-H. Huh [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol. – 2009. – Vol. 107, № 3. – P. 49–56.
6. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations / I. von Bultzingslowen, T. P. Sollecito, P. C. Fox [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2007. – Vol. 103. – P. 574–610.
7. Madani G. Anatomy of the Salivary Glands / G. Madani, T. Beale // Semin. Ultrasound, CT, and MRI. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 436–439.

Отримано 23.02.12

ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ

ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ – В експерименті на білих щурах досліджено мікроскопічні та електронно-мікроскопічні зміни гіпокампа після тяжкої термічної травми в умовах проведення ранньої некректомії та закриття рани ліофілізованою ксеношкірою. Встановлено позитивний вплив застосування ксенодермотрансплантатів на гістологічний стан структурних компонентів гіпокампа в динаміці експерименту.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ПРИМЕНЕНИИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОКОЖИ – В эксперименте на белых крысах исследованы микроскопические и электронно-микроскопические изменения гиппокампа после тяжелой термической травмы в условиях проведения ранней некректомии и закрытия раны лиофилизированной ксенокожей. Установлено положительное влияние применения ксенодермотрансплантатов на гистологическое состояние структурных компонентов гиппокампа в динамике эксперимента.

HISTOLOGICAL CONDITION OF HIPPOCAMPUS AT EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA AND APPLICATION OF LYOPHILIZED XENOGRAFTS – In the experiment on white rats microscopic and electronmicroscopic changes of hippocampal were researched in severe thermal trauma after early necrectomy and lyophilized xenografts usage. It was determined a positive effect of applying xenodermografts on histological condition of structural components of hippocamp in dynamics of experiment.

Ключові слова: гіпокамп, гістологічні зміни, термічна травма, ліофілізована ксеношкіра.

Ключевые слова: гиппокамп, гистологические изменения, термическая травма, лиофилизированная ксенокожа.

Key words: hippocampus, histological changes, thermal trauma, lyophilized xenografts.

ВСТУП Проблема опікової травми протягом багатьох років займає одне з провідних місць у теоретичній і практичній медицині. Її актуальність полягає в складності патологічних змін, тривалості перебігу та лікуванні опікової хвороби, високим ступенем інвалідності й летальності [5, 8, 10–12]. Глибокі опіки, поряд з втратою шкіри, викликають значні структурно-метаболічні порушення всіх органів та систем опеченого організму, в тому числі центральної нервової системи [2, 6, 11]. В патогенезі деструктивних змін ключову роль відіграє екзо- й ендогенна інтоксикація організму, джерелом якої є опікова рана. Тому її лікування із застосуванням нових методів є актуальним завданням практичної медицини. Одним із ефективних чинників для закриття опікової рани є ліофілізована ксеношкіра. Накладання її на очищену від змертвілих тканин рану попереджує прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвиток інфекції в ранах, зменшує можливість подальшого розвитку опікової хвороби і сприяє відновленню шкірного покриву в коротший термін, що, у свою чергу, позитивно впливає на морфофункціональний стан органів опеченого організму [1, 3, 4, 7]. Незважаючи на велике значення ЦНС при різних впливах на організм факторів стресорного ґенезу, недостатньо вивченими залишаються особливості мікроскопічних змін окремих її

структур, зокрема гіпокампа [13, 14]. Тому важливим є встановлення гістологічного стану структур гіпокампа в динаміці перебігу опікової хвороби та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри.

Метою роботи стало встановлення закономірностей мікроскопічних та електронно-мікроскопічних змін структур полів гіпокампа після тяжкої термічної травми при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 48 статевозрілих білих щурах-самцях, яких поділили на 3 групи: перша – інтактні тварини (6 особин), друга – тварини з опіковою травмою (24 особини), третя – тварини з опіковою травмою, яким було проведено ранню некректомію з подальшим закриттям ран ліофілізованою ксеношкірою (18 особин). Термічну травму наносили під кетаміновим наркозом мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді. Площа ураження становила 18–20 % від поверхні тіла тварини, а опіки були IIIA-IIIВ ступенів. Ранню некректомію пошкоджених ділянок шкіри проводили через 1 добу після нанесення термічного опіку. Рани, які утворились, накривали ліофілізованою ксеношкірою. Піддослідних тварин другої та третьої експериментальних груп декапітували на 7; 14 та 21 доби експерименту (відповідно до стадій ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби). Для гістологічного дослідження забирали шматочки тканини великого мозку з ділянкою гіпокампа, фіксували в 96° спирті й 10 % нейтральному формаліні та заливали в парафінові блоки. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксилином та еозином і толуїдиновим синім за методом Ніссля. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа “SEO SCAN” та фотодокументували за допомогою відеокамери “Vision CCD Camera”. Для електронно-мікроскопічного дослідження маленькі шматочки гіпокампа фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду, постфіксували в 1 % розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері рН 7,2–7,4, зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали в суміш аралдіту з епоксидними смолами [9]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені мікроскопічні дослідження гіпокампа встановили, що на 7-му добу після проведення ранньої некректомії та закриття рани ліофілізованою ксеношкірою в полях CA1 і CA3 спостерігають зміни, подібні другій експериментальній групі тварин. Наявне повнокров'я кровоносних капілярів, проте помірний периваскулярний набряк був не таким значним. Нейроцити полів гіпокампа знаходяться в стадії периферійного або сегментарного тигролізу, відмічають збільшення площі ядер гіпохромних клітин, у частині з них містяться великі ядерця.

Субмікроскопічно в цей термін дослідження при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри зміни органел

нейроплазми помітно менші. Явище хроматолізу в нейроцитах, особливо поля СА3, не таке значне, воно на ультраструктурному рівні підтверджується кращою збереженістю каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС), їх потовщення та зменшення кількості рибосом і полісом не такі виразні. В гіпертрофованих мітохондріях у просвітленому матриксі кристи частково збережені. Диктіосоми комплексу Гольджі (КГ) гіпертрофовані, цистерни розширені, близько них багато вакуолей. Первинні й вторинні лізосоми спостерігають у різних ділянках нейроплазми. У частині "світлих" нейроцитів наявні крупні еухроматинові ядра, а каріолема з чіткими контурами мембран і ядерними порами. Каріоплазма включає крупні ядерця, в яких добре виражені гранулярний і фібрилярний компоненти.

У "темних" нейроцитах (аналог гіперхромних світлової мікроскопії) ядра мають інвагінації каріолеми, іноді глибокі, наявні локально збільшені перинуклеарні простори. Ядерця у більшості ядер компактні, осміофільні. Канальця ГЕС нерівномірно потовщені, між ними спостерігають скупчення полісом. Відмічають гетерогенність стану мітохондрій. Окремі гіпертрофовані з локально просвітленим матриксом та пошкодженими кристами, інші невеликі з осміофільним матриксом і нечисельними кристами. Наявні первинні й вторинні лізосоми.

Таким чином, проведення ранньої некректомії з подальшим закриттям рани ліофілізованою ксеношкірою вже на 7-му добу досліді краще зберігає структурні компоненти полів гіпокампа та активізує регенераторні процеси.

Проведені гістологічні дослідження на 14-ту добу експерименту показали, що при використанні ліофілізованої ксеношкіри виявлялась краща збереженість структурних компонентів полів гіпокампа порівняно з тваринами без корекції. Мікроскопічно та субмікроскопічно встановлено значно менший ступінь пошкодження кровоносних капілярів. Периваскулярний набряк був помірним, структура ендотеліоцитів та базальної мембрани значно менше змінена. Так, ядра багатьох ендотеліоцитів мали подовгасту форму, інвагінації каріолеми, в каріоплазмі переважав еухроматин. У цитоплазмі наявні мітохондрії з частково пошкодженими кристами та локально просвітленим матриксом. Канальців ГЕС мало, вони короткі, розширені, проте на їх мембранах багато рибосом, є вільні рибосоми та полісоми, виявляються піноцитозні пухирці та кавеоли. Люменальна поверхня плазмолемі нерівна, має цитоплазматичні вирости та різної величини мікрворсинки. Базальна мембрана місцями потовщена, але чітко контурована.

Краща збереженість гематоенцефалічного бар'єра та активація транскapілярного обміну відображається на стані нервових клітин гіпокампа. В складі його полів різко гіпохромних нейроцитів з тотальним тигролізом в 2,4 раза (поле СА1) і 1,7 раза (поле СА3), а пікноморфних, зморщених клітин відповідно в 3,4 раза (поле СА1) і 3,5 раза (поле СА3) менше, ніж у другій контрольній групі тварин. Переважають гіперхромні та гіпохромні нейроцити (рис. 1).

Субмікроскопічно в нейроплазмі помірно "темних" нейроцитів, особливо поля СА3, спостерігають скупчення нерівномірно розширених каналців ГЕС. Рибосом на поверхні їх мембран багато і вони розміщуються відносно рівномірно. Для мітохондрій характерні гетерогенні зміни. Частина органел гіпертрофована, з просвітленим

матриксом та частково пошкодженими кристами. Наявна гіперплазія мітохондрій, вони невеликі, мають подовгасту або круглу форму залежно від площі перерізу, в їх матриксі крист небагато, але вони чітко контуровані. Гіпертрофований КГ розташовується переважно перинуклеарно, включає розширення цистерн і переважно вакуолей. У складі його диктіосом дрібних пухирців мало. Первинні лізосоми локалізовані переважно близько КГ, а вторинні розміщені в нейроплазмі нерівномірно.

У "світлих" нейроцитах, як і на 7-му добу досліді субмікроскопічно відмічають круглі з електронно-світлою каріоплазмою еухроматинові ядра. Мембрани каріолеми чітко контуровані, перинуклеарний простір на окремих ділянках потовщений, ядерні пори добре структуровані. У каріоплазмі спостерігають крупні ядерця з добре вираженими гранулярним і фібрилярним компонентами, та багато гранул рибосомального типу.

У нейроплазмі таких нейроцитів краще, ніж у попередній термін, структуровані органели. Локально розширені каналця і цистерни цих органел чітко контуровані, у нейроплазмі клітин поля СА3 багато полісом, менші пошкодження крист у мітохондріях (рис. 2).

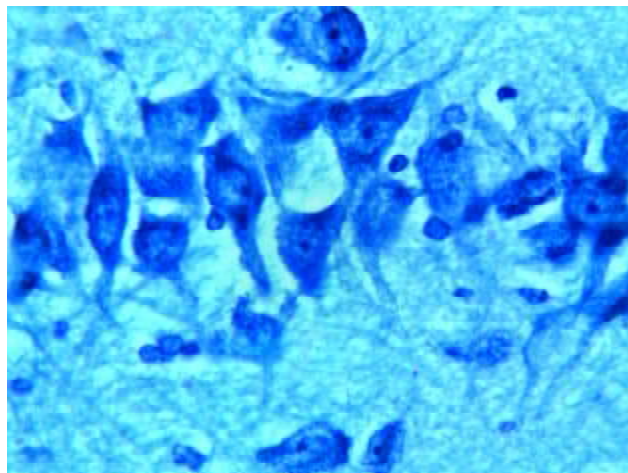


Рис. 1. Мікроскопічний стан поля СА3 гіпокампа опечених тварин в умовах застосування ліофілізованої ксеношкіри на 14 добу досліді. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніслєя. x 400.

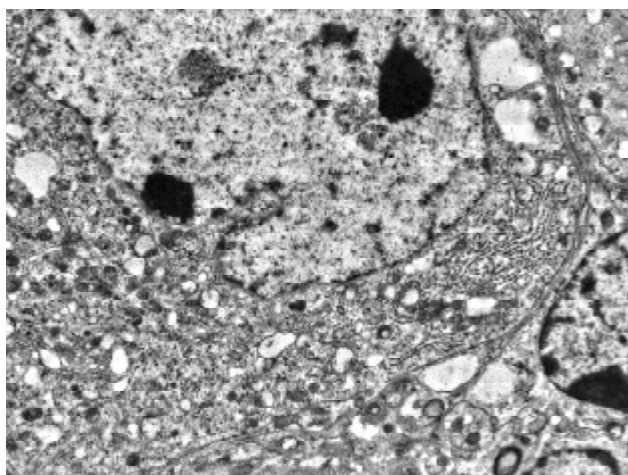


Рис. 2. Ультраструктура нейроцита поля СА3 гіпокампа при експериментальній термічній травмі при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри на 14 добу досліді. x 19000.

Отже, проведення ранньої некректомії та закриття уражених ділянок шкіри ліофілізованими ксенодермотрансплантатами вже на 14-ту добу позитивно впливає на морфофункціональний стан структур гіпокампа, зменшується ступінь ураження гемокапілярів та нейрокитів, активізує регенераторні процеси в них.

Гістологічні дослідження полів гіпокампа на 21-шу добу експерименту показали, що застосування ксеношкіри для закриття опікових ран помітно нормалізує їх структурні компоненти. Мікроскопічно у полях CA1 і CA3 багато нормохромних нейрокитів, у 8,3 раза (поле CA1) та в 12,5 раза (поле CA3) відповідно менше різко гіпохромних клітин, у 5,5 раза (поле CA1) та в 7,7 раза (поле CA3) відповідно менше різко гіперхромних клітин. Периваскулярні простори незначні.

У гіпокампі визначають багато функціонально активних гемокапілярів. Ендотелій помірно розширених та із звичайними просвітами судин має мікрворсинки, цитоплазматичні випинання та інвагінації люменальної поверхні, а в цитоплазмі клітин значна кількість піноцитозних пухирців. Спостерігають добре виражені каналця ГЕС, багато полісом і невеликі з чіткими кристами мітохондрії. Частина ендотеліоцитів містить збільшені, подовгасті ядра з інвагінаціями каріолеми. Периваскулярні простори помірні, а базальні мембрани рівномірні та чітко контуровані.

Такий стан кровоносних капілярів свідчить про активний транскапілярний обмін і відображає хорошу трофіку нейрокитів у цей період досліджу.

Субмікроскопічно в багатьох нейрокитах відзначають високу активність ядерного апарату. Круглі, електронно-світлі ядра містять гіпертрофовані ядерця. В каріоплазмі переважає еухроматин, грудочки гетерохроматину нечисленні, є також багато рибосомальних гранул, часто локалізованих близько каріолеми. Перинуклеарний простір на окремих ділянках розширений, в ядерній оболонці багато ядерних пор. Ультраструктурна організація органел свідчить про їх хорошу збереженість. На зовнішніх мембранах помірної товщини каналців ГЕС міститься багато рибосом. Близько таких ділянок у нейроплазмі виявляють численні вільні рибосоми і полісоми. ГЕС, полісоми і КГ займають більший об'єм у нейрокитах поля CA3 гіпокампа. Крім звичайної структури мітохондрій, наявна гіперплазія цих органел. Вони невеликі за розмірами, мають подовгасту або округлу форму, в їх мітохондріальному матриксі чітко контуровані нечисельні кристи. Первинних і особливо вторинних лізосом небагато.

Для помірно "темних" нейрокитів, що виявляють в полях гіпокампа у цей термін досліджу, субмікроскопічно характерним є підвищена осміофілія каріо- і цитоплазми. Каріолема ядер має інвагінації, у каріоплазмі багато рибосомальних гранул та щільні ядерця. У нейроплазмі добре розвинені каналця ГЕС, особливо у клітинах поля CA1, вони нерівномірно потовщені, між ними наявні скупчення полісом. У гіпертрофованих мітохондріях в помірно осміофільному матриксі чіткі кристи.

Таким чином, при використанні ксеношкіри після термічної травми на 21-шу добу досліджу відбувається нормалізація структурних компонентів полів гіпокампа.

Отже, проведення ранньої некректомії та закриття уражених ділянок шкіри ліофілізованими ксенодермотрансплантатами запобігає глибокому пошкодженню

структурних компонентів полів гіпокампа, сприяє активному перебігу регенераторних процесів та відносній нормалізації нейрокитів і кровоносних капілярів до кінця досліджу.

ВИСНОВКИ Застосування ліофілізованої ксеношкіри після проведення ранньої некректомії опечених ділянок шкіри в ранні терміни після травми попереджує глибокі зміни структурних компонентів полів CA1 і CA3 гіпокампа. Крайший стан кровоносних капілярів забезпечує трофіку нейрокитів, сприяє перебігу їх регенерації. Позитивний результат використання ліофілізованої ксеношкіри найвиразніший у пізній термін після опіку. Гістологічно він характеризується відносною нормалізацією структури гемокапілярів та нейрокитів у полях гіпокампа.

Перспективи подальших досліджень Отримані нові наукові дані можна використовувати для проведення подальших досліджень впливу корегуючих чинників на центральну нервову систему при тяжкій термічній травмі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Структурний стан деяких органів при термічній травмі в умовах ранньої некректомії та застосування ксеношкіри / О. П. Андрішин, К. С. Волков, О. Я. Чернописький [та ін.]: наук.-практ. конф. "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині". – 2005. – С. 12.
2. Волков К. С. Гістологічні зміни великого і спинного мозку при термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри / К. С. Волков, А. В. Довбуш, В. М. Карпенюк // Морфологія. – 2008. – Т. II, № 1. – С. 41–44.
3. Бігуняк В.В. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для відновлення втраченого шкірного покриву / В.В. Бігуняк, І.Й. Галайчук, В.С. Савчин, Н.В. Гуда // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 127–130.
4. Термічні ураження / В. В. Бігуняк, М. Ю. Повстяний. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 196 с.
5. Клименко М. О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М. О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. – Полтава, 2009. – 118 с.
6. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения / Г. П. Козинец, С. В. Слесаренко, А. П. Радзиховский та ін. – К. : Феникс, 2004. – 272 с.
7. Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В. І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
8. Повстяной Н. Е. Состояние помощи больным с термическими повреждениями и их последствиями в Украине / Н. Е. Повстяной : матеріали XX з'їзду хірургів України. – 2002. – С. 534–536.
9. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 362 с.
10. Слесаренко С. В. Ожоговая травма : рекомендации для практических врачей / С. В. Слесаренко, Г. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко и др. – Днепрпетровск, 2002. – 64 с.
11. Патологическая анатомия и патогенез ожоговой болезни / А.И. Щеголев, А. А. Алексеев, Е. М. Чеботкова, Т. С. Устинова : материалы международной конференции "Актуальные проблемы термической травмы". – 2002. – С. 231–232.
12. Purma S. Traditional medicine and practices in burn care: need for newer scientific perspectives / S. Purma, V. Babu // Burns. – 1998. – № 5. – P. 387–388.
13. Daumas S. Encoding, consolidation and retrieval of contextual memory: differential involvement of dorsal CA3 and CA1 hippocampal subregions / S. Daumas, H. Hatley, B. Frances // Learn Mem. – 2005. – Vol. 12. – P. 375–382.
14. Joeles M. Effect of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus / M. Joeles // Stress. – 2004. – Vol. 7, № 4. – P. 221–231.

Отримано 22.03.12

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ – Експериментальні дослідження виконано на 36 беспородних статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на 3 групи. Наведено результати ультраструктурних змін легень при експериментальному гострому ураженні легень через 12 та 24 год. Встановлено, що морфологічні зміни у респіраторному відділі легень при гострому ураженні легень реалізуються в комплексі дистрофічних і деструктивних реакцій у структурах аерогематичного бар'єра, при цьому основними морфогенетичними типами селективної загибелі клітин легень є апоптоз та некроз.

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ – Экспериментальные исследования выполнены на 36 беспородных половозрелых крысах-самцах, которых разделили на 3 группы. Приведены результаты ультраструктурных изменений легких при экспериментальном остром поражении легких через 12 и 24 ч. Установлено, что морфологические изменения в респираторном отделе легких при остром поражении легких реализуются в комплексе дистрофических и деструктивных реакций в структурах аерогематического барьера, при этом основными морфогенетическими типами селективной гибели клеток легких являются апоптоз и некроз.

ELECTRONIC AND MICROSCOPIC STUDY OF RATS' LUNGS AT ACUTE LUNG INJURY IN DYNAMICS – Experimental studies were performed on 36 white adult male rats that were divided into 3 groups. Results of ultrastructural changes of the lungs at experimental acute lung injury after 12 and 24 hours were presented. There were revealed morphological changes in the respiratory part of the lungs at acute lung injury which are implemented in a complex of degenerative and destructive reactions in the aerohematic barrier structures. It was found out that the major morphogenetic types of selective cell death at acute lung injury are pulmonary apoptosis and necrosis.

Ключові слова: гостре ураження легень, гідрохлоридна кислота, електронна мікроскопія.

Ключевые слова: острое поражение легких, гидрохлоридная кислота, электронная микроскопия.

Key words: acute lung injury, hydrochloric acid, electronic microscopy.

ВСТУП Гостре ураження легень (ГУЛ), на думку багатьох авторів, зустрічається при багатьох критичних станах, зокрема пневмонія, дифузна альвеолярна кровотеча, аспірація шлункового вмісту або меконія, пряме пошкодження, забій, пересадка легень, міліарний туберкульоз, неврогенний набряк легень у результаті інсульту, судом, травми голови, сепсис, шок, опікова хвороба, гострі респіраторні вірусні інфекції та інші, й визначає тяжкість перебігу і результат основного захворювання [1–7].

Актуальність проблеми визначають частотою розвитку ГУЛ у хворих при критичних станах, загрозою життя хворого, низькою ефективністю медикаментозної терапії, матеріальними затратами при лікуванні. Згідно з статистичними даними 2002 року частота розвитку ГУЛ в Європі складає приблизно 17–45, а в США – 17–64 випадків на 100 тис. населення. Смертність в країнах Європи у випадку ГУЛ становить 22,6 %, при ГРДС – 34–58 % [8, 9].

Патолофізіологічною основою ГУЛ є ураження мікросудин малого кола кровообігу, що зумовлює підвищення проникності альвеоло-капілярного бар'єра та виходу плазми крові до альвеолярного простору з наступним інтерстиціальним набряком [10]. Цей процес підтримується за участі медіаторів запалення або механічного стресу [11].

Незалежно від етіології патологічного процесу, як показують результати наших та інших досліджень, ключову роль у розвитку запалення при ГУЛ відіграють нейтрофіли, які акумулюються власне в легенях [12, 13]. Активація нейтрофілів супроводжується гіперпродукцією цитокінів, які, у свою чергу, активують метаболічні процеси в ендотелії [14]. Внаслідок адгезії лейкоцитів до ендотелію також зростає кількість активних форм кисню, секреторна дегрануляція (протеази, лізосомальні полікатіонні протеїни), які мають пряму пошкоджувальну дію на ендотеліальні клітини, що зумовлює підвищення проникності капілярів [15]. Важливим є дослідження не тільки біохімічних та морфологічних змін, що лежать в основі ГУЛ, але й ознаки ураження на клітинному рівні. Проте у вітчизняній та зарубіжній літературі недостатньо висвітлено питання електронно-мікроскопічних змін легень при ГУЛ внаслідок аспірації в динаміці, що є важливим як для створення діагностичних алгоритмів, так і для вибору тактики лікування та зумовлює актуальність цього дослідження.

Метою дослідження стало з'ясувати мікроскопічні зміни в легенях при експериментальному ГУЛ через 12 та 24 год.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди були проведені на 36 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні виварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Тварин поділили на 3 експериментальні групи: перша – контрольна група (n=12), друга – моделювання ГУЛ, спостереження через 12 год (n=12), третя – моделювання ГУЛ, спостереження через 24 год (n=12). Усі втручання проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1985 р.) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001 р.). Для дослідження вибрали нейтрофілзалежну експериментальну модель ГУЛ з інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, рН 1,2 в дозі 1,0 мл/кг на вдиху [16]. Після закінчення експерименту всіх тварин піддавали евтаназії. Забір та вирізку матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження здійснювали у тварин через 12 та 24 год після ураження.

Для електронно-мікроскопічних досліджень забирали маленькі шматочки респіраторного відділу легень з крайових часток. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, постфіксували 1 % розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері, зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали в суміш аралдиту з епок-

сидними смолами [17]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі ЛКВ-3, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При електронно-мікроскопічному дослідженні легеневої тканини експериментальних тварин з ГУЛ на 12 та 24 год досліджу було відмічено значні зміни ультраструктури альвеолоцитів. Ці зміни охоплюють майже всі елементи аерогематичного бар'єру. Так, субмікроскопічні дослідження легень при експериментальному ГУЛ, проведені через 12 год досліджу, показали, що в респіраторному відділі частина альвеол має значно розширені просвіти кровонесних капілярів. У них багато тромбоцитів, є лімфоцити, нейтрофіли і зміненої форми еритроцити. Стінка таких альвеол має витоншені та потовщені ділянки (рис. 1).

Наявні також менших розмірів альвеоли з помірними просвітами гемокапілярів та значно зміненою стінкою. В складі аерогематичного бар'єра присутня нерівномірної товщини базальна мембрана, вона потовщена з боку інтерстицію і витоншена з вільного боку. Плазмолема ендотеліоцитів і респіраторних епітеліоцитів хвиляста. Цитоплазматичні частини ендотеліальних клітин також мають різну товщину, утворюють випинання в просвіт кров'яного капіляра. Ядра ендотеліоцитів невеликі, осміофільні, майже вся каріоплазма виконана гетерохроматином. Зона органел таких клітин малої площі й органи в ній поодинокі та пошкоджені.

Цитоплазматичні ділянки респіраторних епітеліоцитів нерівномірні, суттєво потовщені, електронно-прозорі, їх зовнішня мембрана утворює випинання та інвагінації, піноцитозних пухирців і кавеол мало (рис. 2).

Такий стан аерогематичного бар'єра, потовщення його стінки свідчить про суттєве погіршення газообміну в респіраторному відділі легень.

Альвеолоцити II типу, в цей термін спостереження, при моделюванні ГУЛ гідрохлоридною кислотою також значно змінені. Їх ядра зберігають округло-овальну форму, проте значно змінюється каріолема. Вогнищево значно розширюється перинуклеарний простір за рахунок відшарування зовнішньої ядерної мембрани.

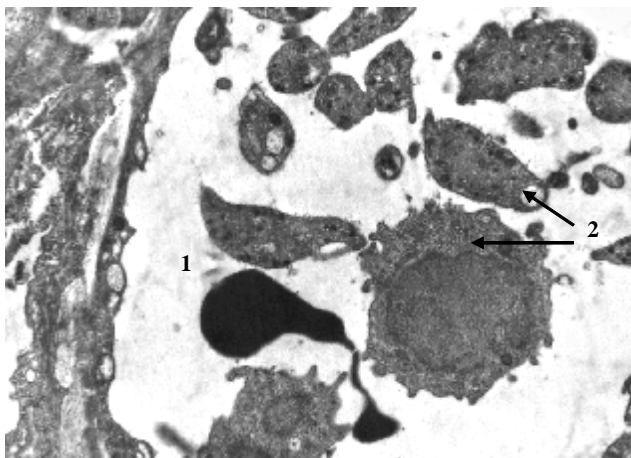


Рис. 1. Ультраструктурний стан стінки альвеоли через 12 год при експериментальному гострому ураженні легень. Просвіт гемокапіляра (1), численні форменні елементи крові (2). x 5 000.

Наявні ділянки локального пошкодження і внутрішньої ядерної мембрани. Ядерних пор у каріолемі небагато. Вони втрачають структурованість. У каріоплазмі багато осміофільного гетерохроматину, ядерця збережені.

У цитоплазмі таких альвеолоцитів деструктивно змінені органели. Мітохондрії мають осміофільний гомогенізований матрикс, у якому кристи не виявляються, або наявні їх фрагменти. Нечітка і зовнішня мітохондріальна мембрана. Потовщені, фрагментовані каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі, вони нагадують вакуолі. Значно змінені пластинчасті тілця, вони у вигляді електронно-прозорих порожнин, іноді великі й неправильної форми та мають небагато периферійно розташованого осміофільного матеріалу. Апікальна ділянка плазмолема утворює випинання, мікрворсинки поодинокі та фрагментовані (рис. 3).

Альвеолярні макрофаги мають у цитоплазмі багато різної електронної щільності фагосом. Первинних лізосом небагато, вони невеликі, округлі, осміофільні. Плаз-

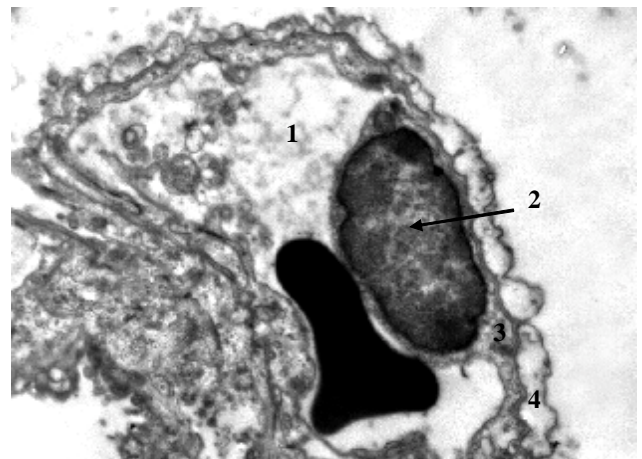


Рис. 2. Ультраструктурний стан стінки альвеоли через 12 год при експериментальному гострому ураженні легень. Просвіт гемокапіляра (1), ядро (2) і цитоплазма ендотеліоцита (3), набрякла цитоплазматична ділянка респіраторного альвеолоциту (4). x 7 000.

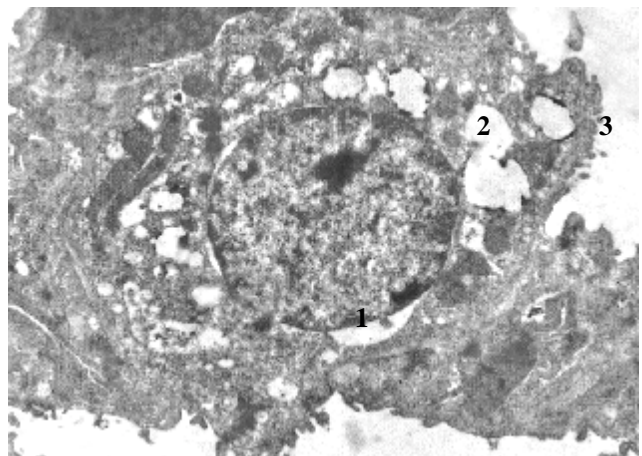


Рис. 3. Субмікроскопічні зміни альвеолоциту II типу через 12 год після експериментального гострому ураженні легень. Ядро зі збільшеними перинуклеарними просторами (1), світлі вакуолеподібні структури (2), апікальна ділянка плазмолема з окремими мікрворсинками (3). x 8 000.

молема макрофагів нерівна, але цитоплазмичних виростів мало. Крім такого типу макрофагів спостерігають клітини, що мають округлі ядра, добре структуровану цитоплазму. Для них характерні поодинокі великі цитоплазматичні вирости, які розміщені на поверхні альвеол, а окремі вільно розташовуються у просвіті клітин. Такі ультраструктурні ознаки макрофагів свідчать про здатність клітини фагоцитувати крупні пошкоджені структури (можливо це малодиференційовані клітини, що мігрують з інтерстицію у просвіт альвеоли).

Субмікроскопічно через 24 год при експериментальному ГУЛ, індукованому інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, в респіраторному відділі частина альвеол має значно розширені кровоносні капіляри, в просвітах яких спостерігають нейтрофіли, тромбоцити, еритроцити. Їх стінка має витоншені та потовщені ділянки.

Також є альвеоли з помірними просвітами гемокапілярів. Компоненти стінки таких альвеол нечіткі, виявляються місця пошкодження цитоплазматичних ділянок ендотеліоцитів. Відмічають пошкодження базальної мембрани, на окремих ділянках вона не контурується. Цитоплазматичні ділянки респіраторних епітеліоцитів мають місця потовщення, піноцитозних пухирців мало (рис. 4).

Виявляють окремі альвеоли, у яких просвіти гемокапілярів маленькі, без формених елементів крові. Компоненти аерогематичного бар'єра значно змінені. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів мають вузькі, осміофільні ділянки й окремі, в яких наявні піноцитозні пухирці. Базальна мембрана нечітка, на окремих ділянках вона розшаровується. Цитоплазма респіраторних альвеолоцитів набрякла, нерівномірно потовщена, на окремих ділянках значно потовщена з утворенням великих випинань (рис. 5).

Біля стінки таких альвеол наявні безструктурні маси, що є, мабуть, старими неутілізованими формами сурфактанта.

Для ультраструктури альвеолоцитів II типу характерні значно зміненої форми ядра. Їх каріолема нерівна, утворює інвагінації. Наявні значні перинуклеарні простори, ядерні пори поодинокі. Гетерохроматин осміофільними ділянками розташований вздовж

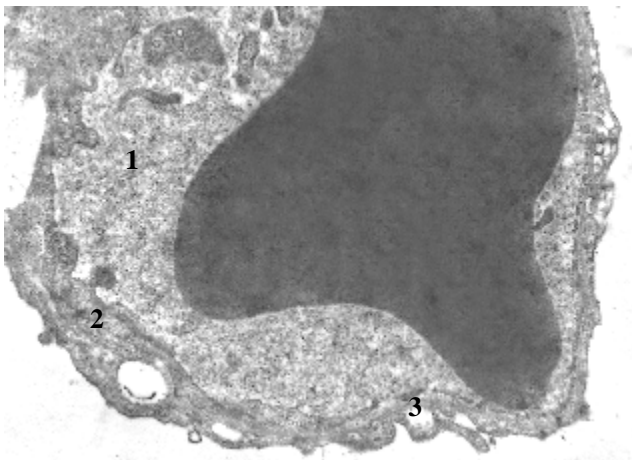


Рис. 4. Ультраструктура альвеоли через 24 год при експериментальному гострому ураженні легень. Просвіт гемокапіляра (1), потовщена ділянка альвеолоциту (2), нечітка базальна мембрана (3). x 9 000.

каріолеми та утворює грудки у каріоплазмі, ядерця відсутні. В цитоплазмі пластинчастих тілець мало, вони гіпертрофовані, мають значні електронно-прозорі ділянки, осміофільний шаровий матеріал наявний в окремих тільцях. Органели, що відповідають за секрецію, не виявляються, є їх фрагменти. Мітохондрії зустрічають рідко, вони деструктивно змінені. В цитоплазмі є неправильної форми світлі структури. На апікальній частині альвеолоцитів II типу плазмалема потовщена, нечітка, має поодинокі мікрворсинки, наявні оголені місця.

Альвеоларні макрофаги мають у цитоплазмі багато різної електронної щільності фагосом. Вони можуть бути різними за розмірами і формою, як округлі, так і неправильної форми. Первинних лізосом небагато, вони невеликі, округлі, осміофільні. Мітохондрії мають гомогенізований матрикс, у якому кристи не виявляються. Округлої форми невеликі ядра зі значними осміофільними ділянками гетерохроматину. Плазмалема макрофагів нерівна, але виростів цитоплазми мало (рис. 6).

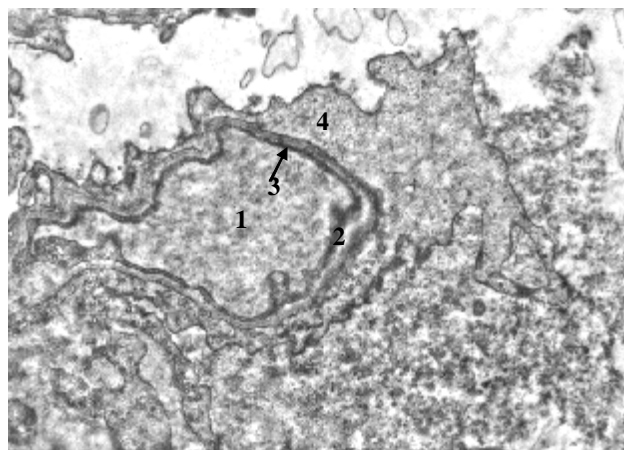


Рис 5. Ультраструктурні зміни альвеоли через 24 год при експериментальному гострому ураженні легень. Вузький просвіт гемокапіляра (1), потовщена ділянка базальної мембрани (2), осміофільна цитоплазма ендотеліоциту (3), набряк цитоплазми респіраторного альвеолоциту. x 6000.

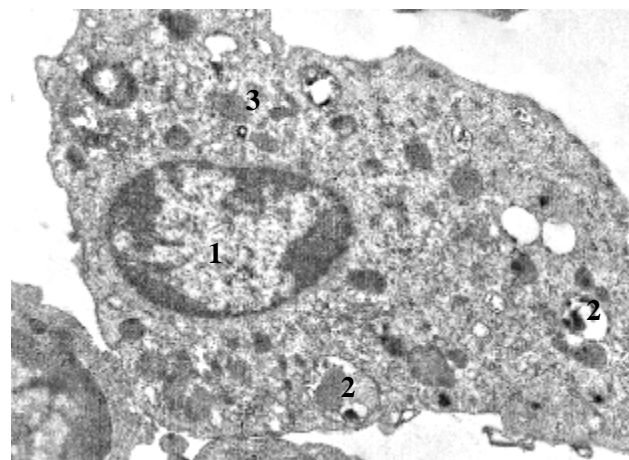


Рис. 6. Ультраструктура альвеоларного макрофага через 24 год експериментального гострого ураження легень. Невелике ядро (1), крупні, різної електронної щільності фагосоми (2), пошкоджені мітохондрії (3). x 7 000.

Такий стан макрофага свідчить про пригнічення їх функціональної активності та виснаження.

Відомо, що легені є складною метаболічною системою, яка здатна забезпечувати газообмінну функцію, збереження гомеостазу, захищати організм від чинників зовнішньої агресії, при цьому різні клітинні системи легень мають власну, строго визначену функцію [18]. Резистентність легеневої тканини до пошкоджувальних агентів визначають механізмами неспецифічного захисту, до яких відносять мукоциліарну та сурфактантну системи, ступінь аерації, стан кровообігу, фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів [19].

Виявлені мікроскопічні зміни є ознаками ГУЛ, яке у відповідь на дію пошкоджувального чинника, зокрема гідрохлоридної кислоти, проявлялось наростанням системної запальної реакції в міру та суттєвим погіршенням газообміну в респіраторному відділі легень. Активація прозапальних цитокінів зумовлює міграцію нейтрофільних гранулоцитів у легені, підвищення проникності судин та розвиток набряку легень, що підтверджується нашими та іншими дослідженнями [20, 21]. В результаті відбувається згущення крові й порушення мікроциркуляції, що мікроскопічно проявляється великою кількістю тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів та змінених форм еритроцитів у просвітах кровоносних капілярів. Пошкодження ендотеліоцитів може виникати при активації симпатoadреналової системи внаслідок безпосередньої дії пошкоджувального чинника. Надмірний викид катехоламінів у стрес-реакції зумовлює гіперпродукцію біологічно активних речовин, насамперед прозапальних цитокінів, вільних кисневих радикалів, які сприяють прогресуванню структурних і функціональних змін у легенях [14, 15].

Встановлене пошкодження альвеолоцитів II типу в щурів із модельованим ГУЛ, основна функція яких – попередження спадання альвеол на видосі за рахунок синтезу фосфоліпідів і білків сурфактанта, зумовлює прогресування гіпоксії за рахунок збільшення проникності альвеоло-капілярної мембрани та наростання набряку легень.

Через 12 год спостереження в усіх апоптотично і пренекротично ущільнених альвеолоцитах II типу визначили каріопікноз із глибчастою конденсацією і маргінацією хроматину, набрякання мітохондрій зі значною редуцією крист, розширення вакуолей комплексу Гольджі й цистерн гранулярної ЕПС без прикріплених рибосом. Цитоплазма таких альвеолоцитів II типу відрізнялась підвищеною осміофілією нуклеопротейдів і дезінтегрованих рибосом. Ущільнені й зменшені альвеолоцити були оточені розширеними відростками макрофагів, які зберігали здатність до фагоцитозу. Такі структурні зміни могли бути однією з фаз апоптозу альвеолоциту II типу напередодні його дезінтеграції каспазами, а могли бути також проявами розвитку некрозу легеневої тканини.

На відміну від патогенно-індукованого апоптозу, що виникав через 12 год моделювання ГУЛ, характерною ознакою якого була збереженість ядра в пікнотизованому ядрі, електронно-мікроскопічний аналіз легеневої тканини через 24 год експерименту вказував на явища некрозу, оскільки виявлено глибокий пікноз ядра з відсутністю в ньому ядра.

ВИСНОВКИ Результати проведених досліджень дозволяють вважати, що механізм пошкодження легень при ГУЛ, індукованому інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, зумовлений гетерогенними порушеннями перфузії та альвеолярної вентиляції, які наростають в міру прогресування захворювання. Морфологічні зміни у респіраторному відділі легень при ГУЛ реалізуються в комплексі дистрофічних і деструктивних реакцій у структурах аерогематичного бар'єра, при цьому основними морфогенетичними типами селективної загибелі клітин легень є апоптоз та некроз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Soluble endothelial selectin in acute lung injury complicated by severe pneumonia / D. Osaka, Y. Shibata, K. Kanouchi [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 302–308.
2. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia / A. N. Kuzovlev, V. V. Moroz, A. M. Goloubev, S. G. Polovnikov // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 231–241.
3. Weibrecht K. W. Acute respiratory distress associated with inhaled hydrocarbon / K. W. Weibrecht, S. H. Rhyee // *Am. J. Ind. Med.* – 2011. – Vol. 54, № 12. – P. 911–914.
4. Ikpeama L. C. Diffuse alveolar hemorrhage-induced respiratory failure / L. C. Ikpeama, B. K. Bailes // *Crit. Care Nurs. Q.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 124–133.
5. Волосовець О. П. Сучасні погляди на проблему синдрому аспірації меконію у новонароджених / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Н. С. Пицюра // *Acta Medica Leopoliensia.* – 2010. – Vol. 16. – № 1. – С. 89–93.
6. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury / A. Dushianthan, M. P. Grocott, A. D. Postle, R. Cusack // *Postgrad. Med. J.* – 2011. – Vol. 87, № 1031. – P. 612–622.
7. Khadawardi H. A. Acute respiratory distress syndrome with miliary tuberculosis / H. A. Khadawardi, A. G. Gari // *Saudi Med. J.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 83–86.
8. Incidence and outcomes of acute lung injury / Rubenfeld G. D., Caldwell E., Peabody E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1685–1693.
9. Wheeler A. P. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review / A. P. Wheeler, G. R. Bernard // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1553–1564.
10. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different / P. Pelosi, D. D'Onofrio, D. Chiumello [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 48–56.
11. Fishel R. S. Vessel injury and capillary leak / R. S. Fishel, A. Barbul // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 502–511.
12. Заяць Л. М. Роль нейтрофілів у розвитку гострого пошкодження легень при експериментальному перитоніті / Л. М. Заяць // *Галицький лікарський вісник.* – 2004. – Т. 11, № 1. – С. 51–54.
13. Патогенетична роль нейтрофільних гранулоцитів у розвитку гострого ураження легень / А. А. Гудима, М. І. Марущак Г. Г. Габор, М. І. Куліцька // *Буковинський медичний вісник* – 2011. – № 3. – С. 82–86.
14. Modulation of chemokine production in lung microvascular endothelial cells by dopamine is mediated via an oxidative mechanism / G. C. Beck, R. Oberacker, S. Kapper [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 25, № 5. – P. 636–643.
15. A Chemical Perspective on the Interplay Between NO, Reactive Oxygen Species, and Reactive Nitrogen Oxide Species / M. G. Esprey, K. M. Miranda, D. D. Thomas [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 962. – P. 195–206.
16. Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. Frevert, T. Martin // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2008. – V. 295. – P. 379–399.
17. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Петрова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
18. Обтурация, аспирация и ингаляция при механической

асфиксии / В. А. Путинцев, Д. В. Богомолов, Д. В. Сундуков, П. Шаман // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. – № 1. – С. 23–24.

19. Лыскова М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов / М. Лыскова, М. Вальд, З. Масиновски // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 48–53.

20. Марущак М. І. Зміни газового складу крові при експериментальному гострому ураженні легень у динаміці /

М. І. Марущак // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1. – С. 75–78.

21. Дельцова О. І. Патоморфологічні зміни легень при експериментальному синдромі гострого легеневого пошкодження на тлі емульсійної вентиляції легень перфтораном / О. І. Дельцова, С. Б. Герашенко, І. І. Тітов // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 3. – С. 54–56.

22. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen elastic system fibers / E. M. Negri, C. Hoelz, C. S. V. Barbas [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2002. – Vol.198. – P. 355–361.

Отримано 23.04.12

ОКСИД АЗОТУ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ

ОКСИД АЗОТУ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ – Оксид азоту (NO) модулює ряд метаболічних функцій у печінці, однак його роль у процесі жовчовиділення залишається нез'ясованою. В цьому дослідженні ми вивчали вплив модуляторів синтезу NO на показники жовчовиділення в нормі та за умов внутрішньопечінкового холестаза. Попередник NO L-аргінін викликає холеретичну дію у здорових особин та у щурів із холестазом. L-NAME, неселективний блокатор NOS, погіршує жовчовиділення в обох досліджуваних моделях. Селективний інгібітор iNOS аміногуанідин підвищує інтенсивність жовчовиділення та вміст компонентів у жовчі при холестазі.

ОКСИД АЗОТА И ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЕ – Оксид азота (NO) модулирует ряд метаболіческих функций в печени, однако его роль в процессе желчеотделения остается невыясненной. В данном исследовании мы изучали влияние модуляторов синтеза NO на показатели желчеотделения в норме и в условиях внутрипеченочного холестаза. Предшественник NO L-аргинин вызывает холеретическое действие у здоровых особей и у крыс с холестазом. L-NAME, неселективный блокатор NOS, ухудшает желчеотделение в обеих исследуемых моделях. Селективный ингибитор iNOS аминоганидин увеличивает интенсивность желчеотделения и содержание компонентов в желчи при холестазах.

NITRIC OXIDE AND BILIARY EXCRETION – Nitric oxide (NO) modulates several metabolic functions in liver, but its role in bile secretion was not clearly defined. In the present study, we examined the effects of NO modulators on bile excretion in normal and intrahepatic cholestasis. The NO precursor L-arginine produced cholagogue effect in healthy and cholestatic rats. L-NAME, non-selective NOS inhibitor, aggravated biliary excretion in both examine models. Selective iNOS inhibitor aminoguanidine significantly improves bile flow and composition in cholestasis.

Ключові слова: оксид азоту, жовчовиділення, L-аргінін, N-нітро-L-аргінін, аміногуанідин.

Ключевые слова: оксид азота, желчеотделение, L-аргинин, N-нітро-L-аргинин, аминоганидин.

Key words: nitric oxide, bile excretion, L-arginine, N-nitro-L-arginine, aminoguanidine.

ВСТУП Оксид азоту (NO) – медіатор, що утворюється з амінокислоти L-аргінін за участі групи ферментів NO-синтаз (NOS) певних клітин та тканин, бере участь у низці фізіологічних та патофізіологічних функцій організму [1]. NO *in vivo* стабільно утворюється в низьких концентраціях за участі конститутивної cNOS. У гепатоцитах та непаренхіматозних клітинах печінки, наприклад, купферівських клітинах, виявлено також індукцибельну iNOS, яка активуючись цитокінами та ліполісахаридами, здатна синтезувати значно більшу кількість NO [2]. Встановлено, що у печінці NO регулює судинний тонус, модулює ряд метаболічних функцій гепатоцитів, таких, як синтез альбуміну, глюконеогенез, мітохондріальне дихання, активність цитохрому P-450 [3]. NO також бере участь у регуляції секреції підшлункової залози [4]. Разом з тим, вплив оксиду азоту на екзогенну функцію печінки, а саме процеси жовчовиділення, залишаються на даний час нез'ясованими.

Отже, якщо NO бере участь у вказаних вище процесах гепатоцитів, то ймовірно він залучений і до син-

тезу та виділення жовчі. Відомо, що модуляцію синтезу NO за допомогою попередників та блокаторів широко використовують з метою вивчення фізіологічної ролі цього медіатора. Відповідно до результатів досліджень J. F. Dufuor et al. (1995), екзогенні донатори NO пригнічують скорочення жовчних каналців [5] та підвищують парацелюлярну проникність [6], що опосередковано свідчить про пригнічення швидкості виділення жовчі. Однак відомо, що циклічний гуанідин монофосфат (цГМФ) підвищує інтенсивність секреції жовчі та екскрецію HCO_3^- ; а оскільки NO активує в клітинах, у тому числі гепатоцитах розчинну гуанілатциклазу і синтез цГМФ, то слід очікувати на зростання цГМФ-залежного холеретичного ефекту під впливом NO [7]. Метою даного дослідження стало вивчення впливу модуляторів синтезу NO на процеси жовчовиділення у здорових тварин та при холестазі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для цієї роботи ми використали в ролі попередника синтезу NO-L-аргінін (LA) (“Sigma”, США), а як блокатори N-нітро-L-аргінін (L-NAME) (“Oldrich. Chem. Co.”, Англія) та аміногуанідин (AG) (ТОВ “Хімлабораторреактив”, Київ). Відомо, що AG в 40 разів є активнішим інгібітором iNOS, ніж cNOS [8], а L-NAME пригнічує обидві форми ферменту [9]. Здоровим щурам коригуючі чинники вводили інтраперитонеально, один раз на добу, щоденно протягом 7 днів. Холестатичне ураження печінки моделювали внутрішньошлунковим введенням α -нафтілізотіоціанату (АНІТ) одноразово в дозі 0,1 г/кг [10]. Дослідження проводили на третю добу експерименту, що відповідає періоду розпаду процесу [11]. Коригуючі чинники речовини вводили відповідно протягом двох діб інтраперитонеально один раз на добу щоденно. Всі гострі дослідження жовчовиділення було виконано зранку, згідно з добовою періодичністю синтезу жовчі [12]. Інтенсивність секреції жовчі (ІСЖ) визначали як середню протягом двох годин і виражали в грамах на кілограм маси тіла тварини за годину — мл/(год·кг) [13]. У жовчі визначали сумарну кількість жовчних кислот [14], яку виражали у г/л, концентрацію холестерину [15] — у мкмоль/л, загального білірубину та його фракцій [16] — у мкмоль/л. Абсолютну кількість вказаних компонентів жовчі виражали у мкмоль/ (кг·год). Отримані результати піддавали статистичній обробці загальноприйнятими методами з використанням t-критерію Стьюдента при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що ІСЖ під впливом LA зростала на 10,0 %, а під впливом L-NAME знижувалась на 35,9 %, при введенні AG вірогідно не змінювалась. Концентрація загального білірубину вірогідно не змінювалась за введення досліджуваних агентів, разом з тим абсолютна кількість пігменту знижувалась відповідно на 42,1 та 16,2 % при введенні L-NAME та AG (табл.1). Це відбувається за рахунок кон'югованої форми пігменту, кількість якого знижується на 51,2 та 18,9 % при застосуванні інгібіторів NO відповідно, причому кон-

Таблиця 1. Вплив модуляторів синтезу NO на показники жовчовиділення

| Показник | Група тварин | | | | |
|---------------------|---------------------|--------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| | одиниці вимірювання | контроль | L-аргінін | L-NAME | AG |
| ІСЖ | мл/(год·кг) | 1,99±0,07 | 2,19±0,03 p<0,05 | 1,28±0,08 p<0,001 | 1,78±0,06 p>0,05 |
| Загальний білірубін | мкмоль/(кг·год) | 472,68±14,60 | 488,36±25,73 p>0,05 | 273,62±21,67 p<0,001 | 396,16±27,01 p<0,05 |
| | мкмоль/л | 237,85±8,37 | 222,78±11,16 p>0,05 | 212,73±8,25 p>0,05 | 222,78±11,16 p>0,05 |
| Білірубін прямий | мкмоль/(кг·год) | 301,46±7,09 | 301,08±16,53 p>0,05 | 147,05±28,80 p<0,01 | 244,46±18,18 p<0,05 |
| | мкмоль/л | 151,76±4,88 | 137,35±7,34 p>0,05 | 112,22±15,15 p<0,05 | 137,35±7,34 p>0,05 |
| Білірубін непрямий | мкмоль/(кг·год) | 171,22±9,25 | 187,29±11,07 p>0,05 | 126,57±6,55 p<0,01 | 151,70±12,15 p>0,05 |
| | мкмоль/л | 86,10±4,60 | 85,43±4,71 p>0,05 | 100,50±7,52 p>0,05 | 85,43±6,20 p>0,05 |
| % кон'югації | % | 63,87±1,04 | 61,65±0,94 p>0,05 | 52,00±4,95 p>0,05 | 61,73±1,86 p>0,05 |
| Жовчні кислоти | мг/(кг·год) | 7,34±0,29 | 8,63±0,51 p>0,05 | 3,82±0,25 p<0,001 | 6,80±0,34 p>0,05 |
| | г/л | 3,70±0,19 | 3,95±0,27 p>0,05 | 2,99±0,08 p<0,05 | 3,88±0,09 p>0,05 |
| Холестерин | мг/(кг·год) | 0,56±0,05 | 0,54±0,04 p>0,05 | 0,41±0,05 p>0,05 | 0,48±0,03 p>0,05 |
| | г/л | 0,28±0,02 | 0,25±0,02 p>0,05 | 0,32±0,03 p>0,05 | 0,32±0,03 p>0,05 |
| Холати/холестерин | – | 13,47±1,28 | 16,26±0,94 p>0,05 | 9,77±1,06 p<0,05 | 15,38±1,06 p>0,05 |

Примітка. p – достовірність відносно контролю.

центрація цієї форми ферменту зменшується на 26,0 % при введенні L-NAME, а при введенні AG спостерігають тенденцію до зниження (табл. 1).

Концентрація вільної форми білірубину вірогідно не змінюється за введення усіх коригуючих чинників, хоча при застосуванні L-NAME спостерігають тенденцію до її зниження, а абсолютна кількість цієї форми пігменту вірогідно зменшується на 26,1% (табл.1). Вміст жовчних кислот у жовчі при введенні LA та AG не відрізняється від показників контрольної групи тварин, а при введенні L-NAME концентрація знижується на 19,3 %, а абсолютна кількість – на 48,0 %. Вміст холестерину в жовчі при введенні модуляторів синтезу NO не змінювався. Співвідношення холати/холестерин також вірогідно не змінюється при введенні LA та AG, однак знижується на 39,9 % при введенні L-NAME, що вказує на ризик випадання жовчних конкрементів [17] при блокуванні синтезу NO. Враховуючи те, що при застосуванні AG, який є селективним блокатором, холато/холестериновий коефіцієнт вірогідно не змінювався iNOS, провідну роль у підвищенні літогенних властивостей жовчі відіграє інгібування cNOS.

Відомо, що введення АНІТ викликає розвиток внутрішньопечінкового холестази [18]. Встановлено, що при експериментальному холестазі на третій день експерименту зменшення швидкості жовчовиділення (на 63,6 %) супроводжується зниженням у жовчі концентрації та вмісту основних компонентів (табл. 2). Так, вірогідно знижується абсолютна кількість загального та кон'югованого білірубину на 66,1 та 71,7 % відповідно. Про порушення глюкуронокон'югуючої функції печінки при ураженні АНІТ свідчить підвищення на 53,3 %

вмісту вільної фракції пігменту в жовчі. Показник відсоткової частки кон'югованої форми білірубину при холестазі становить 65,24±1,09 порівняно з 78,89±2,78 у контрольної групи тварин. Концентрація (г/л) та абсолютна кількість (мг/(кг·год)) холестерину зменшується відповідно на 43,7 та 47,6 %, а вміст жовчних кислот (мг/(кг·год)) – на 66,4 %. Про порушення літогенних властивостей жовчі свідчить достовірне зниження холато/холестеринового коефіцієнта на 35,5 %.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при повторному застосуванні попередника синтезу оксиду азоту LA, за умов АНІТ-індукованого холестази інтенсивність жовчовиділення зростає на 20,5 %, при цьому підвищується і вміст компонентів у жовчі (табл. 2).

Так, вірогідно зростає вміст загального білірубину на 38,7 % за рахунок кон'югованої форми пігменту, концентрація якого збільшується у жовчі на 47,8 %, а абсолютний вміст – на 50,0 %, концентрація та вміст вільної форми зменшуються відповідно на 28,1 та 47,8 %, що призводить до збільшення частки кон'югованої форми ферменту при застосуванні попередника синтезу оксиду азоту до 84,77±1,63 проти 65,24±1,09 при холестазі. Вміст жовчних кислот та холестерину вірогідно не змінюються при введенні препарату, однак спостерігають тенденцію до їх зростання та підвищення коефіцієнта жовчні кислоти/холестерин порівняно з тваринами із холестазом (табл. 2).

Пригнічення синтезу NO при введенні препарату L-NAME, який є неселективним блокатором NOS, не призводить до поліпшення процесів жовчовиділення. На це вказує подальше, порівняно з контролем, зниження інтенсивності процесу жовчовиділення (на

Таблиця 2. Вплив модуляторів синтезу NO на показники жовчовиділення при внутрішньопечінковому холестазі, викликаному ANIT (M±m, n=6)

| Показник | Одиниці вимірювання | Група тварин | | | | |
|---------------------|---------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | | контроль | ANIT | ANIT + L-аргінін | ANIT + L-NAME | ANIT + AG |
| ІСЖ | мл/(год·кг) | 2,26±0,07 | 0,82±0,03 p<0,001 | 0,99±0,05 p ₁ <0,05 | 0,76±0,05 p ₁ >0,05 | 1,26±0,05 p ₁ <0,001 |
| Загальний білірубін | мкмоль/(кг·год) | 29,88±2,75 | 10,12±0,59 p<0,01 | 14,06±0,80 p ₁ <0,01 | 9,12±0,45 p ₁ >0,05 | 16,71±0,93 p ₁ <0,01 |
| Загальний білірубін | мкмоль/л | 13,16±0,91 | 12,42±0,91 p>0,05 | 14,46±0,83 p ₁ >0,05 | 12,05±0,49 p ₁ >0,05 | 13,35±0,89 p ₁ >0,05 |
| Білірубін прямий | мкмоль/(кг·год) | 23,50±2,18 | 6,65±0,57 p<0,01 | 11,91±0,67 p ₁ <0,01 | 6,07±0,45 p ₁ >0,05 | 13,38±1,09 p ₁ <0,01 |
| Білірубін прямий | мкмоль/л | 10,38±0,81 | 8,16±0,81 p>0,05 | 12,24±0,63 p ₁ <0,01 | 7,97±0,37 p ₁ >0,05 | 10,38±0,81 p ₁ >0,05 |
| Білірубін непрямий | мкмоль/(кг·год) | 2,78±0,41 | 4,26±0,20 p<0,01 | 2,23±0,31 p ₁ <0,01 | 4,08±0,68 p ₁ >0,1 | 2,74±0,30 p ₁ <0,05 |
| Білірубін непрямий | мкмоль/л | 6,38±1,17 | 3,48±0,09 p>0,05 | 2,15±0,29 p ₁ <0,01 | 3,05±0,43 p ₁ >0,05 | 3,33±0,41 p ₁ >0,05 |
| % кон'югації | % | 78,89±2,78 | 65,24±1,09 p ₁ >0,05 | 84,77±1,63 p ₁ <0,05 | 66,71±4,41 p ₁ >0,05 | 79,71±3,09 p ₁ <0,05 |
| Жовчні кислоти | мг/(кг·год) | 11,47±0,78 | 3,85±0,25 p<0,001 | 4,50±0,25 p ₁ >0,05 | 3,75±0,24 p ₁ >0,05 | 5,08±0,23 p ₁ <0,05 |
| | г/л | 5,08±0,19 | 4,69±0,23 p>0,05 | 4,60±0,26 p ₁ >0,05 | 4,93±0,16 p ₁ >0,05 | 4,06±0,24 p ₁ >0,05 |
| Холестерин | мг/(кг·год) | 1,10±0,07 | 0,57±0,04 p<0,001 | 0,51±0,03 p ₁ >0,05 | 0,46±0,05 p ₁ >0,05 | 0,55±0,07 p ₁ >0,05 |
| | г/л | 0,48±0,03 | 0,70±0,03 p<0,05 | 0,52±0,03 p ₁ >0,05 | 0,60±0,04 p ₁ >0,05 | 0,42±0,04 p ₁ <0,05 |
| Холати/холестерин | | 10,58±0,80 | 6,82±0,64 p>0,05 | 8,97±0,86 p ₁ >0,05 | 8,42±0,82 p ₁ >0,05 | 10,21±1,79 p ₁ >0,05 |

Примітки: 1. p – достовірність відносно контролю;
2. p₁ – достовірність відносно ANIT.

66,2 %). Вміст компонентів у жовчі, а саме загального білірубину та його фракцій, холестерину, жовчних кислот залишається на рівні ураження. Разом з тим, блокування аміногуанідином тільки iNOS веде до зростання жовчовиділення (на 53,3 % порівняно з ураженням). Вірогідно у жовчі зростає вміст загального та прямого білірубину на 65,1 та 101,3 % відповідно. Вміст вільного пігменту знижується на 36,5 %, в результаті чого відсоток кон'югації зростає і відповідає контролю (табл. 2), вміст жовчних кислот достовірно зростає на 32,0 %, а холестерину вірогідно не змінюється, однак показник холати/холестерин відповідає контролю, що вказує на нормалізацію літогенних властивостей жовчі за зниження активності iNOS.

Отже, наші дослідження показали, що застосування донатора синтезу оксиду азоту сприяє поліпшенню жовчовидільної функції печінки в нормі та при холестазі. Однак логічним є припущення, що зростання рівня NO веде до релаксації гладком'язових волокон жовчних каналців та зниження холекінетичної функції [5]. Такий, на перший погляд контраверсійний результат, можна пояснити результатами досліджень M. Trauner et al. (1997), які показали, що донатори оксиду азоту активізують незалежно від жовчних кислот виділення жовчі за рахунок стимуляції виділення дисульфиду глутатіону, що є незалежним від цГМФ [19]. Блокуванням цього процесу можна пояснити негативний вплив L-NAME на процеси жовчовиділення. Наші дослідження показали, що інгібування sNOS відіграє важливу роль у порушенні літогенних властивостей

жовчі. Поліпшення жовчовиділення при введенні селективного інгібітора iNOS, особливо при холестазі, можна пояснити його протективною дією на печінку [20] та, можливо, здатністю оксиду азоту проявляти спазмолітичний вплив на жовчні каналці за рахунок інгібування накопичення іонів кальцію ізонітол-трифосфатзалежним механізмом [5].

ВИСНОВКИ. 1. Попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін проявляє холеретичну дію у здорових особин та у щурів з холестазом.

2. Неселективний блокатор NO-синтази N-нітро-L-аргінін пригнічує жовчовиділення та підвищує літогенні властивості жовчі.

3. Селективний інгібітор індукційної NO-синтази аміногуанідин підвищує інтенсивність жовчовиділення та вміст компонентів у жовчі при внутрішньопечінковому холестазі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Moncada S. The L-arginine-nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 29. – P.2002–2012.
2. Spitzer J. A. Cytokine stimulation of nitric oxide formation and differential regulation in hepatocytes and nonparenchymal cells of endotoxemic rats / J. A. Spitzer // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 217–218.
3. Endotoxin impairs biliary glutathione and HCO₃⁻ excretion and blocks the choleric effect of nitric oxide in rat liver / M. Trauner, M. H. Nathanson, St. A. Rydberg [et al.] – Hepatology. – 1997. – Vol. 25. – P. 1184–1191.
4. Role of nitric oxide in the relationship of pancreatic blood flow and exocrine secretion in cats. / A. G. Patel, M. T. Toyama,

T. N. Nguyen [et al.] // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108. – P. 1215–1220.

5. Dufour J. F. Nitric oxide blocks bile canalicular contraction by inhibiting inositol trisphosphate-dependent calcium mobilization / J. F. Dufour, T. Turner, I. M. Arias // *Gastroenterology*. – 1995. – V. 108. – P. 841–849.

6. Burgstahler A.D. NO modulates the apicolateral cytoskeleton of isolated rat hepatocytes by a PKC-dependent, cGMP-independent mechanism. / Burgstahler A.D., Nathanson M.H. // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 789–799.

7. Cyclic GMP stimulates bile acid independent bile formation and biliary bicarbonate excretion / N. C. Myers, S. Gruene, H. L. Jameson, M. S. Anwer // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270 – P. 418–424.

8. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction / J. A. Corbett, R. G. Tilton, K. Chang [et al.] // *Diabetes* – 1992. – Vol. 41. – P. 552–556.

9. Nv-nitro-L-arginine: a potent inhibitor of endothelium-derived relaxing factor formation. / K. Ishii, B. Chang, J. F. Kerwin [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 176. – P. 219–223.

10. Одынец А. Г. Методологические аспекты скрининга гепатопротекторов с использованием моделей поражения печени четыреххлористым углеродом, Д-галактозамином и α -нафтилизотиоцианатом / А. Г. Одынец, Д. А. Берзиня, А. Н. Кожухов // *Успехи гепатологии*. – Рига, 1988. – В. 14. – С. 255–237.

11. Plaa G. L. Functional Aspects of the Cholestatic Response Induced by α -Naphthylisothiocyanate in Mice and Rats / G. L. Plaa // *Agents action*. – 1969. – № 1. – P. 22–27.

12. Скакун Н. П. Суточные изменения в реакции печени на введение дегидрохолевой кислоты / Н. П. Скакун, О. В. Буняк // *Фармакология и токсикология*. – Киев. – 1980. – № 15. – С. 70–72.

13. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазматической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков // Киев : ФК МЗ Украины, 1994. – 46 с.

14. Мирошниченко В. П. Фотометрическое определение суммарного содержания, содержания три- и диоксихолановых желчных кислот в желчи с помощью реакции Петтенкофера / В. П. Мирошниченко, В. Н. Гайдай // *Лаб. дело*. – 1980. – № 7. – С. 448.

15. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина [и др.] // *Лаб. дело*. – 1978. – № 3. – С. 149–153.

16. Скакун Н. П. Экспериментальный островковый диабет и функция печени / Н. П. Скакун // *Тез. Докл. X научн. Сессии инст. питания*. – М., 1956. – С. 238–241.

17. Никитенко Т. М. Показатели литогенности желчи, липидов сыворотки крови и воспаление слизистой желчного пузыря у женщин с холестериновой желчнокаменной болезнью / Т. М. Никитенко // *Бюллетень СО РАМН*. – 2006. – № 4 (122). – С. 160–163.

18. β -Naphthylisothiocyanate (ANIT) Induced Cholestasis in Rats/ Kiyohisa Uchida, Yoshio Ogura, Nobuo Yamaga, Kazuo Yamada // *Yonago Acta medica* – 2002. – Vol. 45. – P. 59–68.

19. Nitric Oxide Donors Stimulate Bile Flow and Glutathione Disulfide Excretion Independent of Guanosine 3,5-Cyclic Monophosphate in the Isolated Perfused Rat Liver / M. Trauner, M. H. Nathanson, A. Mennone [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25, N. 2. – P. 263–269.

20. Chronic administration of aminoguanidine reduces vascular nitric oxide production and attenuates liver damage in bile duct-ligated rats / Chang-Li Wei, Wei-Min Hon, Kang-Hoe Lee, Hoon-Eng Khoo // *Liver International*. – 2005. – Vol. 20, I.3. – P. 647–656.

Отримано 15.02.12

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПІСЛЯ УСУНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ АОРТИ У ЩУРІВ

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ ПІСЛЯ УСУНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ АОРТИ У ЩУРІВ – В експерименті на щурах проведено вивчення динаміки морфометричних показників судин печінки і тонкої кишки після реканалізації попередньо стенозованої черевної аорти. Встановлено поглиблення морфологічних змін у ранні терміни після реперфузії і поступове часткове відновлення структурної організації судин у більш віддалені терміни.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПОСЛЕ УСТРАНЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗА АОРТЫ У КРЫС – В эксперименте на крысах проведено изучение динамики морфометрических показателей сосудов печени и тонкой кишки после реканализации предварительно стенозированной брюшной аорты. Установлено углубления морфологических изменений в ранние сроки после реперфузии и постепенное частичное восстановление структурной организации сосудов в более отдаленные сроки.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF DIGESTIVE TRACT VESSELS REMODELING AFTER THE EXPERIMENTAL STENOSIS OF AORTA REMOVAL IN RATS – In experiment conducted on rats there was studied the dynamics of liver and small intestine vessels morphometric parameters after the previously stenosed abdominal aorta recanalization. The intensification of morphological changes in early after reperfusion and gradual partial recovery of the structural organization of blood vessels in later periods was determined.

Ключові слова: артерії, вени, стеноз, реперфузія, черевна аорта.

Ключевые слова: артерии, вены, стеноз, реперфузия, брюшная аорта.

Key words: arteries, veins, stenosis, reperfusion, abdominal aorta.

ВСТУП Операції з приводу оклюзій черевної аорти та її гілок супроводжуються, як відомо, виникненням ряду ускладнень системно-запального та реперфузійно-ішемічного характеру. Їх розвиток пов'язаний перш за все з ключовим моментом хірургічного втручання – декліпуванням аорти та відновленням кровотоку в тканинах, котрі були в умовах тривалої гіпоксії. За вказаних умов поява поліорганної дисфункції різного ступеня тяжкості є проявом системного компонента синдрому ішемії/реперфузії. При цьому найчастішим проявом реперфузійного синдрому є подальше поглиблення проявів ішемії тканин [9].

Відновлення кровообігу в постішемічному періоді реперфузійних уражень є патогенетично важливим у порушенні функціонування клітин [10], в яких виникає метаболічний та функціональний безлад. При цьому в процеси втягаються не лише тканини нижніх кінцівок, а й шлунково-кишковий тракт. Ультраструктурні та гістохімічні дослідження м'язів нижніх кінцівок та травного тракту виявляють схожі зміни, що проявляються дегенеративними перетвореннями у структурі клітин, їх набряком та локальними зонами некрозу [15]. Згідно із свідченням літературних джерел, кратність

розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту при операційних втручаннях на черевній аорті коливається від 2,3 до 5,9 % [3, 6, 16].

Процес відновлення кровотоку може супроводжуватися продовженням тривалості ішемії з прогресуванням ураження органів [17]. Це зумовлено наявністю трьох синдромів реперфузійного пошкодження, котрі є універсальними та мають місце при розвитку будь-якого критичного стану, пов'язаного з ішемією (гіпоксією) та подальшим відновленням системного кровообігу: невідновлений органний кровообіг, реперфузійні пошкодження та киснева заборгованість [2].

Так, під час ішемії токсичні речовини накопичуються, а при відновленні кровотоку вони вимиваються та з кровотоком розносяться по всьому організму, потрапляючи до віддалених органів [14]. Щодо реперфузійного ураження кишечника, то в нормальних умовах у ньому міститься велика кількість ендотоксину з ліпопротеїновою структурою. У всіх випадках порушення кровообігу кишечника та його наступного відновлення ендотоксин починає потрапляти у портальну циркуляцію. А в ситуації недостатності ретикулоендотеліальної системи ендотоксин з'являється і у загальному кровотоці [11, 12].

Печінкова недостатність в умовах реперфузійного синдрому зумовлена гострим пошкодженням клітин, викликаним перш за все гемодинамічними механічними впливами, підвищенням утворення специфічних радикалів кисню, а в подальшому – розвитком запальної відповіді, що є поштовхом до прогресивного пошкодження гепатоцитів [5]. Разом з тим, роль судинного чинника, як прояв гемодинамічних впливів на розвиток реперфузійних поліорганних пошкоджень, продовжує залишатися недостатньо вивченою.

Метою дослідження було встановити особливості перебудови судинних русел внутрішніх органів черевної порожнини (тонкої кишки і печінки) після реперфузії попередньо змодельованого стенозу нижнього сегмента черевної аорти в експерименті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 54 білих статевозрілих щурах, з яких 30 склали контрольну групу (6 – інтактних тварин і 24 тварини, яким під кетаміновим знеболюванням здійснювали звуження черевної відділу аорти безпосередньо над її біфуркацією на 2/3 діаметра), іншим 24 тваринам (експериментальна група) під кетаміновим знеболюванням також здійснювали звуження черевної відділу аорти безпосередньо над її біфуркацією на 2/3 діаметра з наступним відновленням прохідності через 7 днів за запропонованим нами способом [7]. З експерименту тварин виводили шляхом внутрішньоплеврального введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням правил проведення робіт із використанням експериментальних тварин.

Для гістологічного дослідження забирали шматочки тканини із різних відділів печінки та тонкої кишки через 1, 3, 7 і 15 діб від початку кожної фази експерименту, фіксували їх в 10 % розчині нейтрального формаліну, рідині Карнуа і в 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом, а також за ван Гізон і Малорі.

Морфометричну оцінку інтраорганних судин здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1–154. Обчислювали товщину м'язового шару (ТМ), вимірюючи зовнішній (d) та внутрішній (d₁) діаметр судин. Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вирахування індексу Вогенворта (ІВ), тобто відношення площі середньої оболонки судини до площі її просвіту [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені експериментальні дослідження дозволили виявити досить виражені ознаки морфофункціональної перебудови органних судинних русел тонкої кишки та печінки після реканалізації попередньо стенозованої аорти. При цьому було встановлено, що, не дивлячись на відновлення магістрального кровотоку, на перших порах поліпшення кровопостачання органів травного тракту не наступало, і навіть навпаки, виявлені попередньо зміни в судинах печінки і тонкої кишки ще більше поглиблювалися. Разом з тим, слід відмітити, що в часовому вимірі ці зміни виникали дещо раніше у судинному руслі печінки, а вже згодом фіксувалися і в тонкій кишці. Така динаміка могла бути наслідком виникнення застійних явищ у венах великого кола кровообігу внаслідок спазму легеневої артерії, який закономірно виникає після раптової реперфузії аорти з наступним поступовим низхідним поширенням застійного повнокров'я спочатку на органи з кавальним венозним дренажем, у тому числі печінку, а потім і на органи з портальним венозним відтоком.

Щодо морфометричних параметрів, то на першу добу постреперфузійного спостереження у печінці відмічали інтенсивне венозне і відносно помірне артеріальне та портальне повнокров'я, яке поєднувалося з відчутним зменшенням пропускної здатності гілок печінкової артерії, про що свідчило подальше зростання ІВ ще на 4,67–11,55 % в артеріях різного калібру (водночас це перевищувало контрольний рівень вже на 16,90–55,43 % відповідно, див. табл. 1).

Дещо меншим було як артеріальне, так і венозне повнокров'я в судинах тонкої кишки. При цьому ІВ у кінцевих гілках брижових артерій зменшився ще на 1,40 % (що водночас було на 8,09 % нижчим від контрольного рівня), разом з тим, як для артерій підслизового шару він продовжував зростати і його приріст складав 3,21 % (відносно контрольних показників приріст сягав 9,68 %, див. табл. 2). Тобто морфофункціональні реакції артерій різного калібру були неоднозначними (дилатація одних і констрикція інших), що разом із збільшенням АВІ на 1,16–4,55 % (табл. 3) протягом першої доби після реперфузії і розширенням капілярів ворсин (збільшення діаметра капілярів на 3,58 % з одночасним перевищенням на 20,69 % аналогічного показника в контрольній групі) могло бути свідченням того, що судини печінки вже реагували цілеспрямовано спільно, разом з тим, як реакції судин тонкої кишки ще перебували в процесі формування.

Третя доба після відновлення перфузії через черевний відділ аорти характеризувалася прогресивним наростанням ознак морфофункціональної перебудови судинного русла тонкої кишки і відповідь на розлади гемодинаміки, що проявлялося вираженим венозним повнокров'ям, капіляростазом та одночасним збільшенням діаметра капілярів ще на 7,31 %, порівняно з моментом здійснення реперфузії, що водночас на 25,03 % перевищувало і контрольні показники. Все це супроводжувалося наростанням тону кінцевих гілок

Таблиця 1. Морфометричні показники внутрішньоорганних галузей печінкової артерії щура при стенозі аорти і наступному відновленні її перфузії (M±m)

| Тривалість спостереження | Параметри | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------------|
| | калібр судин | | | | | | | | | | | |
| | крупні (126–150 мкм) | | | | середні (51–125 мкм) | | | | дрібні (26–50 мкм) | | | |
| | Дз | Дв | ТМ | ІВ | Дз | Дв | ТМ | ІВ | Дз | Дв | ТМ | ІВ |
| Контроль | 139,33 ±2,52 | 89,17 ±1,91 | 25,08 ±0,49 | 144,00 ±3,00 | 93,00 ±2,00 | 56,83 ±1,12 | 18,08 ±0,49 | 167,00 ±3,00 | 38,00 ±1,00 | 22,67 ±0,60 | 7,75 ±0,16 | 183,00 ±4,35 |
| 7 діб після стенозу аорти | 137,00 ±3,12 | 84,83 ±1,91 | 26,80 ±0,67 | 160,83 ±2,84 | 92,00 ±2,07 | 53,55 ±1,09 | 19,22 ±0,52 | 195,13 ±3,19 | 40,00 ± 1,03 | 21,23 ±0,56 | 9,38 ±0,25 | 254,99 ±4,42 |
| 1 доба після відновлення перфузії аорти | 141,17 ±3,13 | 86,17 ±1,57 | 27,50 ±0,82 | 168,34 ±3,18 ** | 90,33 ±2,15 | 51,45 ±1,35 | 19,44 ±0,43 | 208,41 ±3,26 ** (*) | 38,33 ±1,14 | 19,55 ±0,54 | 9,39 ±0,31 | 284,43 ±4,66 **(*) |
| 3 доби після відновлення перфузії аорти | 140,17 ±3,09 | 86,13 ±2,37 | 27,02 ±0,37 | 165,05 ±3,19 ** | 93,33 ±2,05 | 52,92 ±0,97 | 20,21 ±0,56 | 211,01 ±3,18 **(*) | 41,17 ±1,52 | 20,98 ±0,80 | 10,09 ±0,37 | 285,04 ±4,71 **(**) |
| 7 діб після відновлення перфузії аорти | 139,33 ±3,16 | 87,00 ±1,67 | 26,17 ±0,81 | 156,46 ±3,49 | 92,17 ±2,17 | 54,90 ±1,54 | 18,63 ±0,34 | 182,05 ±3,23 *(*) | 39,17 ±1,34 | 20,98 ±0,63 | 9,09 ±0,36 | 248,25 ±4,20 ** |
| 15 діб після відновлення перфузії аорти | 142,17 ±3,04 | 89,68 ±1,59 | 26,24 ±0,79 | 151,25 ±3,27 | 93,17 ±2,17 | 55,93 ±1,13 | 18,62 ±0,55 | 177,4 ±3,35 (*) | 41,17 ±1,23 | 23,28 ±0,68 | 8,94 ±0,29 | 212,64 ±4,16 ** (**) |

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з контролем;
2. (*) – $p < 0,05$; (**) – $p < 0,01$ порівняно з 7 добою після стенозу аорти.

Таблиця 2. Морфометричні показники кінцевих гілок брижових судин і судин підслизового шару стінки тонкої кишки щура при оклюзії аорти і наступному відновленні її перфузії (M±m)

| Тривалість спостереження | Параметри | | | | | | | |
|---|--------------------------------|------------|------------|------------------|---------------------------|------------|-----------|----------------------|
| | індекс Вогенворта | | | | | | | |
| | кінцеві гілки брижових артерій | | | | артерії підслизового шару | | | |
| | Дз | Дв | ТМ | ІВ | Дз | Дв | ТМ | ІВ |
| Контроль | 71,33±2,30 | 44,93±1,48 | 13,20±0,44 | 152,11±3,03 | 37,00±1,15 | 22,55±0,57 | 7,23±0,29 | 169,05±3,33 |
| 7 дб після стенозу аорти | 72,67±2,12 | 46,80±1,25 | 12,93±0,46 | 141,06±3,04 | 38,17±1,18 | 22,83±0,80 | 7,67±0,20 | 179,66±3,46 |
| 1 доба після відновлення перфузії аорти | 70,83 ±2,01 | 45,82±1,28 | 12,51±0,42 | 139,08±3,53 * | 36,50±1,08 | 21,60±0,54 | 7,45±0,28 | 185,42±3,52 * |
| 3 доби після відновлення перфузії аорти | 73,17±2,23 | 46,53±1,31 | 13,32±0,49 | 147,18±3,01 | 36,33±1,01 | 21,10±0,48 | 7,62±0,27 | 196,38±3,38 **(*) |
| 7 дб після відновлення перфузії аорти | 72,83±2,17 | 46,47±1,23 | 13,18±0,49 | 145,60±3,01 | 38,33±1,25 | 22,38±0,69 | 7,97±0,29 | 193,27±3,63 ** |
| 15 дб після відновлення перфузії аорти | 69,17±2,35 | 43,78±1,35 | 12,69±0,52 | 149,49±3,11 | 37,67±1,25 | 22,38±0,69 | 7,67±0,29 | 184,79±3,07 * |

Примітки: 1. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з контролем;
2. (*) – p < 0,05; (**) – p < 0,01 порівняно з 7 добою після стенозу аорти.

Таблиця 3. Морфометричні показники кінцевих гілок брижових судин і судин підслизового шару стінки тонкої кишки щура при оклюзії аорти і наступному відновленні її перфузії (M±m)

| Тривалість спостереження | Параметри | | | | | | Діаметр капілярів |
|---|------------------------------|------------|--------------------|--------------------------|------------|----------------------|----------------------|
| | артеріовенозний індекс | | | | | | |
| | кінцеві гілки брижових судин | | | судини підслизового шару | | | |
| | Да | Дв | АВІ | Да | Дв | АВІ | |
| Контроль | 71,33±2,30 | 79,11±2,05 | 0,902±0,016 | 37,00±1,15 | 42,07±1,43 | 0,880±0,014 | 6,472±0,075 |
| 7 дб після стенозу аорти | 72,67±2,12 | 82,45±2,44 | 0,881±0,010 | 38,17±1,18 | 44,31±1,33 | 0,860±0,010 | 7,541±0,118 |
| 1 доба після відновлення перфузії аорти | 70,83±2,01 | 77,01±2,16 | 0,920±0,013 (*) | 36,50±1,08 | 42,15±1,08 | 0,871±0,030 | 7,811±0,085 ** |
| 3 доби після відновлення перфузії аорти | 73,17±2,23 | 84,29±2,32 | 0,872±0,022 | 36,33±1,01 | 47,03±1,26 | 0,779±0,021 **(*) | 8,092±0,056 **(*) |
| 7 дб після відновлення перфузії аорти | 72,83±2,17 | 82,61±2,04 | 0,883±0,021 | 38,33±1,25 | 45,47±1,38 | 0,840±0,022 | 7,543±0,097 ** |
| 15 дб після відновлення перфузії аорти | 69,17±2,35 | 77,47±2,63 | 0,891±0,020 | 37,67±1,25 | 41,31±1,03 | 0,912±0,021 | 7,314±0,117 ** |

Примітки: 1. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з контролем;
2. (*) – p < 0,05; (**) – p < 0,01 порівняно з 7 добою після стенозу аорти.

брижових артерій (приріст ІВ з моменту реперфузії складав 4,34 %, що було нижчим відносно контролю лише на 3,24 %) та спастичним станом артерій підслизового шару (приріст ІВ після реперфузії сягав 9,31 %, що водночас перевершувало контрольний рівень на 16,17 %). Щодо змін у печінці, то тут продовжувало зберігатися виражене повнокров'я в системі венозного відтоку. Поряд з цим спостерігали наростання повнокров'я з розширенням просвіту внутрішньоорганних складових ворітної вени та збереження підвищеного тонузу гілок печінкової артерії (ІВ в артеріях різного калібру продовжував перевищувати контрольні величини – на 14,62–55,76 %).

Через 7 днів після проведення реперфузії в органах черевної порожнини фіксувалися ознаки процесів оборотного розвитку попередньо виявлених судинних змін. Причому дещо раніше й інтенсивніше ці процеси розпочиналися знову ж таки у печінці на відміну від тонкої кишки, в якій аналогічна перебудова дещо відставала у часі, що також може бути пов'язане із нормалізацією кровотоку в малому колі кровообігу та відповідним зниженням центрального венозного тис-

ку. Повнокров'я печінкових вен при цьому ставало менш помітним, поступово знижувався тонуз печінкових артерій (ІВ знизився від моменту реканалізації аорти на 2,64–6,70 %, але одночасно він ще продовжував на 8,65–35,66 % перевищувати рівень контролю). Зберігалось деяке повнокров'я гілок ворітної вени. У тонкій кишці вени також залишалися помірно повнокровними, а гладком'язові елементи стінок артерій перебували у стані, що був зафіксований у попередній термін.

На 15 добу другої стадії експерименту регрес виявлених у попередні терміни спостереження змін був набагато помітнішим, однак повного відновлення морфофункціонального стану судин тонкої кишки та печінки не відбувалося. Тонуз печінкових артерій знижувався (ІВ зменшився на 5,96–16,61 % відносно дня реперфузії, проте перевищував на 5,04–16,20 % контрольні цифри). Щодо тонузу артерій тонкої кишки, то він продовжував перевищувати рівень, зафіксований на день відновлення прохідності аорти на 2,86 % як у кінцевих гілках брижових артерій, так і в артеріях підслизового шару. Однак порівняно з аналогічними

показниками в контрольній групі, тонус кінцевих гілок брижових артерій був менш вираженим (ІВ був меншим у них на 1,72 %), на відміну від цього в артеріях підслизового шару ІВ продовжував переважати над контрольними цифрами на 9,3 %. Про відновні процеси у віддалені терміни свідчила також динаміка артеріо-венозного індексу і діаметра капілярів.

Отримані в процесі експерименту дані дають підстави вважати, що безпосередньо після стенозування черевного відділу аорти розвиваються відчутні розлади центральної гемодинаміки, які відповідним чином відображаються на органному рівні. Відновлення ж перфузії черевної аорти на перших порах ставить органі кровоносні русла в нові гемодинамічні умови, які приводять до подальшого поглиблення морфофункціональних змін у структурних елементах судинних стінок кровоносних русел органів черевної порожнини, зокрема печінки і тонкої кишки. Причому, в часовому вимірі ці процеси початково виникають в судинах печінки і дещо відтерміновано – у судинах тонкої кишки. В подальшому спостерігають відновлення структурної організації судинних стінок, яке також розпочинається із судин печінки, що може бути пояснене розвитком венозного застою в порожнистих венах, який виникає внаслідок закономірного спазму легеневої артерії у відповідь на реканалізацію аорти і поступовою нормалізацією центральної гемодинаміки в процесі адаптації кровоносного русла до реперфузійних умов [8, 13]. Проте повного відновлення структури судин не відбувається, так як гіпоксія і плазматичне просякання стінок, що мають місце протягом всього експерименту, приводять до склеротичних змін [4].

ВИСНОВКИ 1. Відновлення прохідності черевної аорти після її попереднього стенозу на ранніх стадіях реперфузії супроводжується поглибленням морфофункціональних змін, що виникають в судинах органів черевної порожнини за умов аортальної оклюзії.

2. По мірі стабілізації центральної гемодинаміки при адаптації кровоносного русла до функціонування в реперфузійних умовах в елементах судинних стінок розвиваються оборотні процеси, однак повного відновлення структур не відбувається у зв'язку із розвитком склеротичних змін.

3. Першими як в плані адаптаційно-компенсаторної перебудови, так і у розвитку оборотних процесів реагують судини печінки і дещо відтерміновано – судини тонкої кишки, що зумовлено характером змін центральної гемодинаміки, які виникають внаслідок спазму легеневої артерії, як реакції на реперфузію аорти.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г. Г. – М. : Медицина, 1990. – 236 с.
2. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М. В. Биленко – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
3. Восханян Ю. Э. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений после аорто-бедренного шунтирования / Ю. Э. Восханян // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2004. – Т. 5. – № 11. – С. 139.
4. Герасимюк І. Є. Вплив експериментального стенозу нижнього відділу черевної аорти на морфофункціональний стан судин та тканин органів травного тракту в шурів / І. Є. Герасимюк, Л. О. Островська, Я. І. Федонюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип.3, Т.2. – С. 37–41.
5. Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки та його корекція берлітіоном / Л. Я. Ковальчук, В. І. Максимлюк, І. І. Смачло [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 1. – С. 5–8.
6. Луканов В. В. Трудности в диагностике острых сосудистых заболеваний брюшной полости / В. В. Луканов, И. Г. Фомина, З. О. Георгадзе [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С. 61–65.
7. Патент на корисну модель 60262 Україна, МПК А 61 М 5/00, G 09 В 23/00. Пристрій для дозованого звуження судин / Герасимюк І. Є., Пилипко І. В., Островська Л. О.; заявник і власник патенту Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u201015339; завл. 20.12.2010; опубл. 10.06.2011, Бюл. № 11.
8. Петухов Е. Б. Повреждение легких активными формами кислорода при хирургической патологии / Е. Б. Петухов, Л. А. Головина, И. Ю. Лапшина // Вестн. Интенсив. тер. – 1994. – Т. 26. – С. 24–29.
9. Профілактика системно-запальних та реперфузійних ускладнень при реконструкції аорто-стегно-підколінного сегмента в умовах хронічної критичної ішемії / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, О. А. Якимчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 5–9.
10. Bellan P. M. Fundamentals of Plasma Physics / P. M. Bellan. – Cambridge University Press, 2006. – 550p.
11. Chenoweth D. Complement Activation during Cardiopulmonary bypass: Evidence for Generation of C3a and C5a Anaphylotoxins / D. Chenoweth, S. Cooper // N. Engl. J. Med. – 1981. – №304. – P. 497–500.
12. Collet B. Pathways to Complement activation during Cardiopulmonary Bypass / B. Collet // Br. Med. J. Clin. Res. – 1984. – №289. – P. 1251–1254.
13. Froom A. H. Increased concentration of cytokines and adhesion molecules in patients after repair of abdominal aortic aneurysm / A. H. Froom // Eur. J. Surg. – 1996. – Vol. 162, № 4. – P. 287–291.
14. Haljamae H. Lactate metabolism / H. Haljamae // Intensive Care World. – 1987. – Vol. 4. – P. 118–121.
15. Histochemical and ultrastructural characteristics of leg muscle fibres in patients with reparative abdominal aortic aneurysm. / M. Albani, D. Kiskinis, K. Natsis [et. al] // Anat. Rec. – 2000. – P. 1–15.
16. Malinzak E. E. Gastrointestinal: complications following infrarenal endovascular aneurysm repair / E. E. Malinzak // Vase Endovascular, Surg. – 2004. – Vol. 38. – № 2. – P. 137–142.
17. Swartbol P. The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair / P. Swartbol, L. Truedsson, L. Norgren // Eur. J. Vase Endovasc. Surg. – 2001. – Vol 21. – № 5. – P. 393–400.

Отримано 15.03.12

СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ – В експерименті на білих щурах-самцях вивчено гістоструктуру печінки при тиреотоксикозі. Встановлено, що в умовах тиреотоксикозу в печінці спостерігають розвиток комплексу мікроскопічних змін структурних компонентів печінкових часточок, що поглиблюється із тривалістю гіпертиреозу.

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС С МОДЕЛИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ – В эксперименте на белых крысах-самцах изучено гистоструктуру печени при тиреотоксикозе. Установлено, что в условиях тиреотоксикоза в печени наблюдаются развитие комплекса микроскопических изменений структурных компонентов печеночных долек, углубляющегося с продолжительностью гипертиреоза.

STRUCTURAL REORGANIZATION OF LIVER OF WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL THYREOTOXICOSIS – We have studied morphological structure of liver on experimental model of white males thyreotoxicosis. We observed a complex of microscopic changes of hepatic particles of structural components in a liver of thyreotoxic rats, which becomes profound with duration of thyreotoxicosis.

Ключові слова: тиреотоксикоз, печінка, гістологія.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, печень, гистология.

Key words: thyreotoxicosis, liver, histology

ВСТУП Тиреоїдні гормони (ТГ) регулюють базальний рівень метаболізму всього організму, впливаючи на ріст, функціонування, диференціацію багатьох тканин шляхом безпосереднього впливу на клітини, модифікуючи їх обмін, та через активацію або пригнічення експресії генів у клітинах. До них належать гени, які визначають різноманітні біохімічні процеси та функції клітин, включаючи глікогеногенез, ліпогенез, проведення внутрішньоклітинних сигналів від рецептора інсуліну, проліферацію, апоптоз. Виключенням не є органи шлунково-кишкового тракту, тому при маніфестації захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) спостерігають різноманітні гастроінтестинальні симптоми, зокрема з боку печінки. На даний час залишається невизначеним питання про те, чи ураження печінки при патології ЩЗ виникає первинно, як прямий вплив ТГ на функціонування гепатоцитів або результат побічної дії терапії захворювань ЩЗ, чи вторинно, як системний ефект надлишку ТГ.

Для з'ясування цього запитання було проведено аналіз літературних даних, поставлено серію експериментів з моделюванням гіпертиреозу та вивчення його впливу на структуру печінки, порівняння виявлених результатів із результатами морфологічного дослідження печінки при іншій патології.

Метою дослідження стало вивчити особливості структури печінки в умовах модельованого тиреотоксикозу та перспективи їх корекції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 36 білих щурах-самцях масою 180–230 г, яких поділили на 3 групи: перша контрольна група (12 тварин) – здорові щури, яким через зонд вводили фізіологіч-

ний розчин в об'ємі 0,5 мл, друга група (12 тварин) – з експериментальним тиреотоксикозом, яким за допомогою зонда ентерально вводили водний розчин таблетки L-тироксину із розрахунку 200 мкг/кг протягом 2 тижнів, третя група (12 тварин) – щури з експериментальним тиреотоксикозом, яким ентерально вводили водний розчин таблетки L-тироксину із розрахунку 200 мкг/кг протягом 4 тижнів. Розвиток тиреотоксикозу відбувся протягом 14 днів, про що свідчили зростання ректальної температури, збільшення рівня вільного тироксину та розвиток візуальних ознак гіпертиреозу. У тварин третьої групи всі ознаки тиреотоксикозу зберігалися до кінця експерименту.

Збір матеріалу проводили на 14 день у першій (6 тварин) та другій групах та на 28 день від початку експерименту в першій (6 тварин) та третій групах.

Матеріал для світлооптичних досліджень (печінку) забирали і обробляли згідно з загальноприйнятими методиками [1]. Препарати, забарвлені гематоксиліном та еозином, вивчали на світлооптичному мікроскопі ЛОМО БИОЛАМ та документували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera і програми InterVideo Win DVR.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При гістологічному дослідженні тканини печінки тварин з модельованим тиреотоксикозом (через 14 днів від початку експерименту) виявлено, що трабекулярна структура печінкової часточки в основному збережена, проте в частини гепатоцитів збережена дощирені, місцями містять еритроцити. Макрофагальна активність помірна. Портальні тракти незначно розширені, дрібні жовчні протоки портальних трактів також розширені, виповнені жовчю (рис. 1).

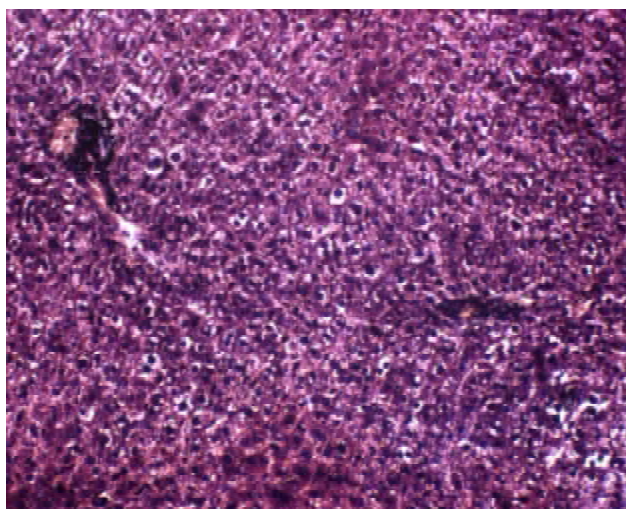


Рис. 1. Структура печінки білих щурів при моделюванні тиреотоксикозу на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

Центролобулярні гепатоцити звичайної форми, цитоплазма інтенсивно забарвлена гематоксиліном та еозином, ядра чітко виражені. Гепатоцити центральної частини печінкової часточки представлені крупними клітинами з блідноеозинофільною дрібнозернистою цитоплазмою, яка відділена від оболонки клітини світлим обідком. Частина клітин периферичної частини печінкової часточки має ознаки гіаліновокраплинної дистрофії. Зустрічаються гепатоцити звичайних розмірів із ознаками незначної гіпертрофії ядер. Окремі гепатоцити мають ознаки пластинчастої дегенерації, при цьому їх цитоплазма вакуолізована та містить жовчні пігменти.

Місцями є уніцелюлярні та фокальні некрози гепатоцитів, поодинокі ацидофільні тілця за типом Каунсільмена. В гепатоцитах спостерігають ознаки анізонуклеозу, анізоцитозу, а також двоядерні клітини та фігури мітозу. В окремих полях зору спостерігають ознаки холестазу у вигляді жовчних циліндрів, розташованих у розширених канальцях і псевдозалозистих структурах, утворених гепатоцитами. Жовчний пігмент є також у гепатоцитах та зірчастих ретикулоендотеліоцитах.

При моделюванні тиреотоксикозу протягом 4 тижнів виявлено, що структура печінкової часточки дослідних тварин та її балкова будова збережені частково. Центральні вени розширені, вповнені еритроцитами, синусоїди не контуруються.

Дистрофічні зміни мають дифузний характер і поширюються на всю часточку. При цьому спостерігають гідропічну дистрофію, яка нерідко переходить у балонну. В ядрах гепатоцитів наявні конденсації хроматину, місцями вони виглядають набухлими з чітко вираженими ядерцями, що свідчить про репаративні процеси (рис. 2).

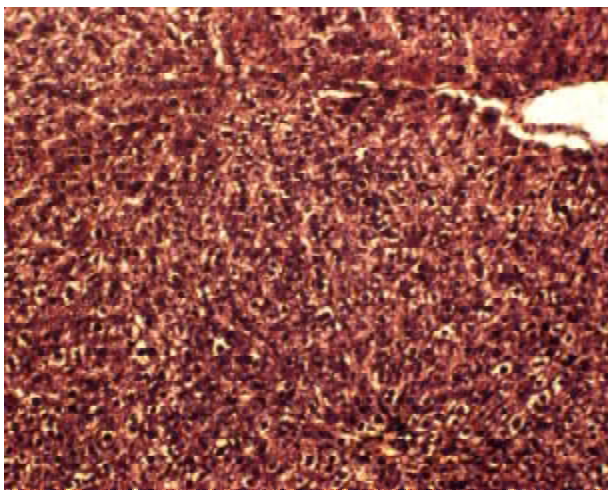


Рис.2. Структура печінки білих щурів при моделюванні тиреотоксикозу на 28 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

У ділянках з переважанням явищ зонального коагуляційного некрозу клітин, по периферії спостерігають еозинофільну дегенерацію. При цьому ядра клітин маленькі з пікнотично конденсованим хроматином.

Судини портальних трактів розширюються, проте не містять еритроцитів. Ознаки холестазу не візуалізуються, або слабо виражені.

Проте слід зазначити, що зустрічаються ділянки з дещо менше вираженими змінами. Структура таких печінкових часточок збережена частково, проглядається балкова будова гепатоцитів. Центральні вени дещо менше розширені, не містять еритроцитів, синусоїдні гемокапіляри не контуруються. Гепатоцити центролобулярних ділянок із ознаками гіпертрофії містять великі гіпертрофовані ядра. Клітини центральної частини печінкової часточки мають ознаки еозинофільної дегенерації, про що свідчать розміри ядер (пікнотично зморщені з сильно конденсованим хроматином) та деструкція структурних компонентів цитоплазми.

Поряд із вищевказаними клітинами спостерігають велику кількість знекротизованих гепатоцитів у вигляді без'ядерних структур. Трабекулярна структура балок гепатоцитів порушена, клітини в них різної форми із нечіткими межами. В цитоплазмі переважають явища білкової дистрофії, каріопікноз та каріолізіс. Судини портальних трактів розширені та повнокровні, помірно інфільтровані лімфо-гістіоцитарним інфільтратом.

Експериментально отримані дані корелюють із гістологічними змінами біопсії печінки пацієнтів із тиреотоксикозом, які проявлялися ознаками внутрішньопечінкового холестазу від легкого до середнього ступеня, часточковими запальними інфільтратами із поодинокими еозинофілами та гіперплазією клітин Купфера [2]. Знайдені зміни не можна назвати патогномонічними, так як подібні зміни гістоструктури печінки спостерігають в експериментальних тварин при моделюванні ендотоксемії, гострого та хронічного стресу, гострій кишковій непрохідності [3–5] та проявляються комплексом неспецифічних змін тканини печінки, які включають розлади кровообігу у вигляді зміни форми, величини просвіту та ступеня кровонаповнення судин, пошкодження гепатоцитів, що проявляється зернистістю цитоплазми, появою моноцелюлярних та вогнищевих некрозів, слабо вираженою макрофагальною реакцією.

Ми виявили, що за умов гіпертиреозу в печінці спостерігають ознаки апоптозу, про що свідчить агрегація хроматину близько ядерної оболонки та поява ацидофільних тілець – за типом тілець Каунсільмена, які є гепатоцитами в стані апоптозу [6]. Апоптоз відіграє важливу роль в регуляції як фізіологічних, так і патологічних процесів. Надмірна активація апоптозу зумовлює руйнування печінкової тканини [7]. В експерименті у щурів зростає активність каспази-3, що відіграє основну роль в активації апоптозу, чого не спостерігають у гіпотиреоїдних тварин [8].

ВИСНОВКИ 1. При дії надлишку тиреоїдних гормонів спостерігають комплекс неспецифічних змін у структурі печінки, які характеризуються вираженими дистрофічними змінами, ознаками некрозу та апоптозу гепатоцитів, судинного стазу та холестазу, які поглиблюються залежно від тривалості тиреотоксикозу.

2. Зміни структури печінки можна пояснити розвитком комплексу метаболічних порушень та енергетичним виснаженням гепатоцитів, які є характерними для тиреотоксикозу.

Перспективи подальших досліджень Отримані дані будуть базою для вивчення можливості корекції гістоструктурних змін печінки, що розвиваються в умовах тиреотоксикозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волкова О. В. Основы гистологии с гистологической техникой : учебник для фельдшерско-лаборантских отделений медицинских училищ / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – М. : Медицина, 1982. – 304 с.
2. Liver changes in patients with hyperthyroidism / J. Sola, F. J. Pardo-Mindan, J. Zozaya [et al.] // *Liver*. – Vol. 11, №4. – P. 193–197.
3. Гаджиева Х. К. Морфофункциональная характеристика печени при эндотоксемии у интактных и ваготомированных крыс : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 03.00.25 “Гистология, цитология, клеточная биология” / Х. К. Гаджиева. – М., 2007. – 21 с.
4. Ігрунова К. М. Морфологічні зміни у печінці білих щурів при різних типах експериментального стресу / К. М. Ігрунова, Т. А. Ткач, В. Д. Павлюк // *Український медичний альманах*. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 250–253.
5. Морфологические изменения в печени при острой обтурационной кишечной непроходимости / И. А. Фастова, А. В. Смирнов, Л. Н. Кириченко, А. В. Поройская // *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. – 2008. – № 4. – С. 26–29.
6. Буеверов. А. О. Апоптоз и вирусные гепатиты / А. О. Буеверов // *Вирусные гепатиты: перспективы и достижения*. 2001. – № 1. – С. 12–14.
7. Herzer K. Hepatitis viruses: live and let die / K. Herzer, M. F. Sprinzl, P. R. Galle // *Liver Int*. – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 293–301.
8. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver / G. Upadhyay, R. Singh, A. Kumar [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 1120–1130.

Отримано 22.02.12

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА – В експерименті на щурах досліджено особливості структурно-просторової організації мікросудинного русла різних відділів слизової оболонки порожнини рота. Встановлено, що різні ділянки характеризуються специфічністю ознак ангиоархітекtonіки. Визначено морфофункціональні структури, які впливають на регуляцію кровотоку в мікросудинних модулях слизової оболонки порожнини рота.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА – В эксперименте на крысах исследованы особенности структурно-пространственной организации микрососудистого русла различных отделов слизистой оболочки полости рта. Установлено, что различные участки характеризуются специфичностью признаков ангиоархитектоники. Определены морфофункциональные структуры, которые влияют на регуляцию кровотока в микрососудистых модулях слизистой оболочки полости рта.

THE FEATURES OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF HAEMOMICRO-CIRCULATORY CHANNEL OF ORAL MUCOSA – In experiment on rats the features of structural-spatial organization of the microvascular channel of different parts of the oral mucosa were researched. It was found that different areas were characterized by specific characteristics of angiarchitectonics. Morphofunctional structures that affect the regulation of blood flow in microvascular modules of the oral mucosa were defined.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, гемомікроциркуляторне русло.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, гемомікроциркуляторное русло.

Key words: oral mucosa, haemomicro-circulatory channel.

ВСТУП Слизові оболонки, як бар'єрні органи, безпосередньо пов'язані із впливом на організм різних антигенних впливів зовнішнього середовища. Якраз саме у їх структурі закладені компоненти іменної системи і яскраво виражені регенераторні процеси. Весь епітелій, який вистилає слизові оболонки, відноситься до клітинної популяції, що постійно оновлюється. Стереотипною, добре вивченою реакцією епітеліального пласта на пошкодження, є підвищення продукції слизу. У той же час малі слинні залози виділяють на слизову оболонку порожнини рота секреторний імуноглобулін А, який продукує лімфоїдна тканина, котра пов'язана з протоками цих залоз [8, 9].

Провідну роль судинного чинника в патогенезі захворювань пародонта підтверджують результати багатьох дослідників. У патогенезі пародонтозу роль трофіки, яку здійснюють апаратом кровообігу, розцінюють як одну з провідних. Виникнення гіпертензії, зумовлене особливостями функції зуба, може викликати в стінці артеріол зміни, пов'язані з порушенням судинної проникності, а в подальшому склероз і облітерацію елементів мікроциркуляторного русла [5–7]. Функціональні зміни кровотоку і трофіки пародонта відносять до ініціальних чинників у патогенезі захворювань. Функціональні зміни можуть проявлятися

в зміні їх реактивності, судинного тонуусу і швидкості кровотоку [1, 3]. Для кровопостачання пародонта характерно наявність великої кількості колатеральних шляхів за рахунок великої сітки судинних анастомозів з мікроциркуляторними системами альвеолярного відростка щелеп, пульпи зубів і навколишніх, прилеглих до вказаних ділянок, м'яких тканин. Капілярна сітка ясен має ряд особливостей, які полягають у тому, що капіляри дуже близько підходять до поверхні слизової оболонки і покриті декількома шарами епітеліальних клітин [2, 4].

Особливої уваги заслуговує структурна організація мікросудин слизової оболонки язика, яка має свої особливості організації на верхній та нижній поверхні.

Метою даного дослідження стало встановити особливості структурної організації гемомікроциркуляторного русла різних відділів слизової оболонки порожнини рота білих щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 27 білих статевозрілих щурах масою тіла від 180 до 200 г. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Шматочки ділянок слизової оболонки язика, ясен, щік, твердого і м'якого піднебіння вирізали і фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючих концентрацій поміщали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксином і еозином, за ван Гізом, за Вейгертом. Проводили гістологічне та морфометричне дослідження елементів слизової оболонки та складових гемомікроциркуляторного русла. Вимірювали діаметри артеріол, капілярів, венул. Визначали відносний об'єм мікросудин у різних відділах слизової оболонки. Додатково виконували ін'єкційну наливку складових елементів гемомікроциркуляторного русла паризьким синім. Проводили статистичну обробку отриманих цифрових величин. Достовірність різниці між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результатами проведених морфологічних досліджень гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота експериментальних тварин встановлено, що слизова оболонка в ділянці ясен має свої окремі системи на оральній та вестибулярній поверхнях, які з'єднуються анастомозами в ділянці міжзубних сосочків, а також з перфоруєчими судинами кісткової частини щелеп. Артеріоли ясен розташовуються вертикально по відношенню до альвеолярних відростків щелеп і між собою утворюють аркадні анастомози.

За допомогою ін'єкційних методів дослідження встановлено, що артеріоли і венули розташовані у слизовій оболонці ясен паралельними рядами. Між ними часто виявляються артеріоло-артеріолярні та артеріоло-венулярні анастомози. Ці структури забез-

печують швидко розвантаження локальних ділянок ясен в обхід капілярного русла. Встановлено, що в яснах функціонують різні типи позакапілярних шляхів кровотоку. Це типові артеріоло-венулярні анастомози, магістральні капіляри, пре- і посткапілярні напівшунти. Для сітчастої будови ясен характерно або рівномірне сіткоподібне розподілення капілярів, або їх концентрація навколо артеріол і венул. Із сітчастого шару капіляри направляються за ходом колагенових волокон досередини сполучнотканинної строми сосочків підепітеліального шару ясен. Відтік крові від ясен здійснюється в розташовані паралельно до шийки зубів дугоподібні венули, а потім у вени прикріпленої десни. На вестибулярній і оральній поверхнях кожного міжзубного ясенного сосочка посткапілярні венули формують дві венули невеликого діаметра, які направлені в різних напрямках та об'єднані між собою численними анастомозами. Близько основи міжсосочкової зв'язки розташовані венулярні аркади і деревоподібні форми вени, які отримують кров від венул міжзубних сосочків. Причому одні фрагменти венозних аркад приймають вени прикріплених ясен, інші – вени періодонта. Щільність мікросудин в різних відділах нижніх і верхніх ясен є різною. Так, у дистальних відділах обох ясен судинне русло має найбільшу питому вагу, в середніх відділах найменшу щільність, яка поступово зростає у передніх відділах ясен. Відносний об'єм елементів гемомікроциркуляторного русла у дистальних відділах верхніх ясен становить $(8,86 \pm 0,10)$ %, середніх $(4,53 \pm 0,09)$ %, передніх $(6,27 \pm 0,15)$ %. Частка мікросудин нижніх ясен у дистальних відділах становить $(7,20 \pm 0,12)$ %, середніх – $(4,37 \pm 0,08)$ %, передніх – $(5,47 \pm 0,11)$ %.

Гемомікроциркуляторне русло слизової оболонки верхньої поверхні язика просторово характеризується формуванням окремих судинних модулів, що беруть участь у кровопостачанні того чи іншого виду сосочків. Загалом кровопостачання слизової оболонки язика характеризується великою амплітудою мінливості та залежить від кількості одночасної участі у кровопостачанні елементів гемомікроциркуляторного русла. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що мікросудинне русло слизової оболонки язика характеризується наявністю великої кількості структур, які безпосередньо впливають на регуляцію кровотоку. До таких елементів належать аркадні анастомози артеріол, прекапілярні м'язові та м'язово-ендотеліальні сфінктери, спеціалізовані ендотеліоцити. Кожен сосочок слизової оболонки язика характеризується своєю структурно-просторовою організацією мікросудинних модулів, до складу яких входить відносно автономний комплекс пре- і посткапілярів, об'єднаних між собою петлеподібними капілярами.

Центральний відділ спинки язика у щурів займають крупні ниткоподібні й конічні сосочки. Вони покриті щільними роговими ковпачками, які не містять мікросудин. Після зняття ковпачків виявляється розташовані під ними густа дрібнопетлиста сітка, яку формують різного калібру капіляри. Причому діаметри просвіту капілярів у передніх відділах основи складають $(7,95 \pm 0,12)$ мкм, середніх $(6,27 \pm 0,10)$ мкм, задніх $(6,78 \pm 0,15)$ мкм. При наближенні до кінчика

язика і до кореня ниткоподібні сосочки становляться більш короткими і широкими.

Грибоподібні сосочки не є численними і знаходяться в основному на кінчику язика. Вони є більшими ніж ниткоподібні сосочки і мають округлі краї. Структурно-просторова організація мікросудинних модулів даних утворів взаємопов'язана із їх будовою і за формою подібна до клубочка.

Найскладнішу архітектуру мікросудин мають жолобуваті сосочки. У них виявляється густа дрібнопетлиста сітка, яка розташовується під шаром епітелію. У глибині сосочка знаходяться численні посткапілярні венули, які можна охарактеризувати як короткі зігнуті мікросудини. Їх хід має радіальний напрям. У результаті злиття посткапілярних венул відбувається формування першого порядку вен, просвіти яких знаходяться в межах від $(40,58 \pm 2,12)$ мкм до $(67,40 \pm 2,78)$ мкм. Близько основи валикоподібних складок слизової оболонки, навколо сосочків знаходяться циркулярні вени, що безпосередньо анастомозують з венами сосочків та поверхневими і глибокими венами слизової оболонки. У поодиноких випадках в окремих ділянках жолобуватих сосочків капіляри утворювали судинні сплетення, які були подібними до сплетень мікросудин у периферичних ділянках лімфоїдних вузликів. У центрі таких структур виявлялися округлої форми заглиблення. Часто такого виду архітектоніка гемомікроциркуляторного русла мала місце у валикоподібних складках, які оточують жолобуваті сосочки.

У слизовій оболонці кореня язика артерії і вени розташовуються щільно. При цьому вени мають вигляд варикозно розширених.

Для структурної організації гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки твердого піднебіння характерними особливостями є виразна відмінність у діаметрі поверхневих і глибоких вен. Для поверхневих шарів слизової оболонки, у її виступаючих поперечних складках, які покриті ороговіваючим поверхневим епітелієм, виявляється густа дрібнопетлиста двошарова капілярна сітка. Діаметр її капілярів знаходиться в межах від $(4,21 \pm 0,10)$ мкм до $(5,03 \pm 0,09)$ мкм. У місцях розташування щільних ороговівших сосочків капіляри мають форму низьких петель, які щільно прилягають до рогової частини сосочка. Сосочки знаходяться на виступаючих частинах поперечних складок і відповідно до їх напрямку капілярні конструкції розташовуються паралельними рядами. Щільність мікросудин зменшується від середини твердого піднебіння до його країв. Тут його мікросудини переходять без вираженої межі у мікросудинне русло глотки. Короткі посткапілярні венули, які розташовуються майже перпендикулярно до поверхні слизової оболонки, пронизують її поверхневі шари і зливаються у венули першого порядку. Другий порядок венул знаходиться у більш глибоких шарах і характеризується помірною звивистістю. Вони мають поздовжній напрям, що є паралельним до середнього шва. Характерною ознакою венозної частини гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки твердого піднебіння є широка сітка веновенозних анастомозів.

ВИСНОВКИ 1. Мікросудинне русло різних відділів слизової оболонки порожнини рота характеризується

специфічними ознаками структурно-просторової організації і різною щільністю на одиницю площі.

2. Морфофункціональними структурами, які регулюють кровотік у мікросудинних модулях слизової оболонки порожнини рота, є спеціалізовані ендотеліоцити, прекапілярні м'язові та м'язово-ендотеліальні сфінктери, артеріоло-венулярні анастомози, пре- і посткапілярні напівшунти, аркадні анастомози артеріол.

Перспективи подальших досліджень в цьому напрямку полягають у вивченні змін структурної організації елементів гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота при моделюванні патологічних процесів та розробці адекватних методів їх корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Варшавский А. И. Структурная организация микроциркуляторного русла пародонта человека / А. И. Варшавский // Стоматология. – 2001. – № 3. – С. 7–9.
3. Васильев В. Р. Особенности функционального состояния кровообращения пародонта после препарирования депульпированных зубов под искусственные коронки / В. Р. Васильев, А. А. Прохончук // Стоматология. – 1991. – № 2. – С. 64–67.
4. Киселева А. Ф. Морфологическая характеристика сосудов пародонта при пародонтите / А. Ф. Киселева, Н. А. Колосова // Стоматология. – 2010. – № 5. – С. 11–13.
5. Козлов В. И. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов, Е. П. Мельман, Б. В. Шутка // М. : Наука, 1994. – 232 с.
6. Селезнев С. А. Клинические аспекты микрогемодинамики / С. А. Селезнев, Г. И. Назаренко, В. С. Зайцев. – Ленинград, 1985. – 280 с.
7. Шунтикова Е. В. Изменение микроциркуляторного русла десны в норме и при экспериментальном пародонтите / Е. В. Шунтикова, П. Н. Александров, Л. А. Кожевникова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1998. – № 3. – С. 18–20.
8. Moriottb A. Characterization of fibroblast derived from human periodontal ligament and gingival / A. Moriottb, D. L. Cochran // J. Periodontal. – 2008. – Vol. 61. – P. 103–111.
9. Thomas B. L. The spetial localization during tooth development/ B. L. Thomas, M. H. Portcus I. L. Rubenstein // Connect. Tissue Res. 2005. – Vol. 32, № 1–4. – P. 27–36.

Отримано 20.04.12

УДК 591.444+591.481]:504.054“4641”

©К. О. Фомина, М. В. Ющак, Р. В. Говда

ДЗ “Луганський державний медичний університет”

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ПОРІВНЯЛЬНА ВІКОВА ДИНАМІКА МАСИ ТА ПРИРОСТУ МАСИ ЩУРІВ ПІД ДОВГОТРИВАЛИМ ВПЛИВОМ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТУ “ТІОТРИАЗОЛІН” ТА НАСТОЙКИ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ

ПОРІВНЯЛЬНА ВІКОВА ДИНАМІКА МАСИ ТА ПРИРОСТУ МАСИ ЩУРІВ ПІД ДОВГОТРИВАЛИМ ВПЛИВОМ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТУ “ТІОТРИАЗОЛІН” ТА НАСТОЙКИ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ – В експерименті протягом чотирьох місяців вивчали динаміку маси тіла та порівнювали інтенсивність приросту в 1-місячних, 4-місячних та 20-місячних щурів-самців у нормі та після 60-денного впливу на їх організм тіотриазоліну і настойки ехінацеї пурпурової. Динаміка збільшення маси тіла тварин контрольних груп має лінійний характер і зменшується з віком, а під впливом антиоксидантних препаратів виявлено зниження маси, найвираженіше у щурів періоду старечих змін. На темпи приросту маси статевонезрілих щурів більш виразно впливає настоянка ехінацеї, а статевозрілих та старих – тіотриазоліну.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА МАССЫ И ПРИРОСТА МАССЫ КРЫС ПОД ДОЛГОВРЕМЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТА “ТИОТРИАЗОЛИН” И НАСТОЙКИ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ – В эксперименте в течение четырех месяцев изучали динамику массы тела и сравнивали интенсивность прироста 1-месячных, 4-месячных и 20-месячных крыс-самцов в норме и после 60-дневного воздействия на их организм тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной. Динамика набора массы тела животных контрольных групп имеет линейный характер и уменьшается с возрастом, а под влиянием антиоксидантных препаратов выявлено снижение массы, наиболее выраженное у крыс периода старческих изменений. На темпы прироста массы половозрелых крыс более значимо влияет настойка эхинацеи, а половозрелых и старых – тиотриазолин.

COMPARATIVE DYNAMICS OF MASS AND AGE WEIGHT GAIN OF RATS UNDER LONG-TERM EFFECT OF ANTIOXIDANT AGENTS – THIOTRIAZOLINUM AND TINCTURE OF ECHINACEA PURPUREA – In the experiment, within four months of studying the dynamics of body mass and compared the rate of growth of 1-month, 4-month-old and 20-month-old male rats in the norm and after a 60-day exposure to their body Thiотриазолин and tincture of Echinacea purpurea. Dynamics of a set of animal body weight control groups is linear and decrease with age, and under the influence of antioxidant drugs found weight loss in rats, the most pronounced in rats of senile period. At the rate of mass increment immature rats is more pronounced effects of Echinacea tincture and mature and old – Thiотриазолин.

Ключові слова: маса тіла, вікові зміни, тіотриазолін, ехінацея.

Ключевые слова: масса тела, возрастные изменения, тиотриазолин, эхинацея.

Key words: body weight, age changes, Thiотриазолин, Echinacea.

ВСТУП На сучасному етапі розвитку медицини і науки проводять велику кількість морфологічних досліджень з метою вивчення структурно-функціональних особливостей органів та систем під впливом різних чинників зовнішнього середовища на організм у певних умовах існування. Маса тіла – важливий інтеграційний показник, від якого залежить вік і відносна маса органів біологічних об'єктів та який дозволяє виявити

первинні зміни на організмі рівні організації залежно від виду, дози, тривалості впливу [3, 4]. В останні роки поширене застосування високоефективних лікарських засобів з широким спектром дії. Препарати з антиоксидантними властивостями застосовують у будь-якому віці, а особливо часто їх приймають люди похилого віку. За даними анкетування, 80 % пацієнтів використовують антиоксидантні препарати постійно як в лікувальних, так і профілактичних цілях [1]. Нашу увагу привернули препарати, які мають характерні антиоксидантні властивості, і є різного походження: синтетичного – “Тіотриазолін” та рослинного – ехінацея пурпурова [2]. Тіотриазолін, володіючи багатопрофільністю фармакодинаміки, високою фармакотерапевтичною ефективністю, є досить перспективним у плані його вивчення в експериментальній та клінічній медицині. Ехінацея є потужним стимулятором захисних функцій організму і використовують як активатор природних адаптаційних процесів організму, володіючи мінімальною токсичністю.

Цю роботу виконано відповідно до плану наукових досліджень ДЗ “Луганський державний медичний університет”, яка є складовою частиною тем кафедри анатомії людини “Особливості морфогенезу кісткової, імунної та ендокринної систем під впливом екологічних чинників” (реєстр. № 0110U005043); “Морфогенез органів ендокринної, імунної та кісткової систем під хронічним впливом летючих компонентів епоксидних смол” (реєстр. № 0109U004615).

Метою дослідження стало вивчити в експерименті протягом 4-х місяців динаміку маси тіла та порівняти інтенсивність приросту в 1-місячних, 4-місячних та 20-місячних щурів-самців за нормальних умов навколишнього середовища та після 60-денного впливу на їх організм тіотриазоліну і настойки ехінацеї пурпурової.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальне дослідження проведено на 360 білих безпородних лабораторних щурах-самцях трьох вікових серій: I – статевонезрілі (з початковою масою 30–50 г і віком 4 тижні); II – репродуктивного віку (130–150 г і 4 місяці); III – період виражених старечих змін (300–330 г і 20 місяців), яких поділили на 4 групи (по 30 щурів із кожної серії). Першу та другу групи склали щури, які протягом двох місяців отримували ампулярний 2,5 % розчин тіотриазоліну (виробництва АТ “Галичфарм”, м. Львів, розробка НВО “Фарматрон”, м. Запоріжжя, затверджено наказом МОЗ України № 641 від 18.10.2007 р., реєстр. № UA/2931/01/02) та настойку ехінацеї пурпурової (виробництва КП “Луганська обласна “Фармація”, м. Луганськ, затверджено наказом МОЗ України № 835 від 15.12.2006 р., реєстр. № UA/4956/02/01) і якими вводили щоденно протягом 60 днів внутрішньочеревно в дозі 117 мг/кг та per os в дозі 0,02 мл/100 г

відповідно. Третю та четверту групи склали контрольні тварини, яким вводили в порожнину очеревини та рег ос еквівалентну за обсягом кількістю ізотопного фізіологічного розчину також протягом 2-х місяців. Утримання і маніпуляції над тваринами виконували відповідно до положення загальних етичних принципів експериментів на тваринах, затверджених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.). Зважували тварин на вагах ВЛР-200 з точністю до 1 мг в день відбору їх для експериментального дослідження (початкові дані), через 2 місяці (1 доба спостереження) – для визначення маси тіла та приросту, що виявилися за період маніпуляцій та на 7; 15; 30 та 60 доби для вивчення процесів реадaptaції організму після довготривалого фармакологічного впливу. Отримані дані обробляли у програмі Excel та порівнювали показники приросту маси тіла в кожній групі щодо початкових даних та попередніх термінів спостереження, дослідних груп щодо контрольних та першої і другої груп для виявлення критеріїв ефективності застосування тіотриазоліну або ехінацеї за допомогою пакета статистичних програм (достовірною вважали ймовірність помилки менше 5 % ($p < 0,05$)).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані результати (табл., рис.) свідчать, що динаміка підвищення маси тіла тварин контрольних груп та під впливом антиоксидантних препаратів значно відрізняється від віку, виду впливу та періоду реадaptaції.

Інтенсивність приросту маси тіла тваринами в усіх контрольних групах має лінійний характер і зменшується з віком. Так, приріст середнього показника маси щурів в I серії (статевонезрілий вік) за 4 місяці склав 194,96 г (475,46 %), при цьому 118,88 г (297,19 %) з

них тварини набрали протягом перших 2-х місяців, а 76,08 г (178,27 %) – за наступні 2 місяці (достовірні зміни, порівняно з попереднім терміном спостереження, зафіксовано на 15; 30 і 60 доби на 9,13 % ($p < 0,05$), 18,98 % ($p < 0,001$) та 11,44 % ($p < 0,01$) відповідно.

У II серії (статевозрілі щури) загальний приріст маси склав 175,75 г (124,05 %), з яких 122,21 г (86,27 %) тварини набрали за першу половину експерименту, а 53,54 г (37,78 %) – за другу (достовірні зрушення зафіксовано на 30 і 60 доби – на 8,04 % ($p < 0,01$) і 5,56 % ($p < 0,001$)).

У III серії (щури періоду старечих змін) інтенсивність приросту маси значно сповільнюється і складає 60,00 г (18,95 %) за 4 місяці, причому 51,75 г (16,34 %) з них за перші 2 і всього лише 8,25 г (2,61 %) – за наступні 2 місяці (достовірні зрушення зафіксовано тільки на 30 добу спостереження, а саме на 2,52 % ($p < 0,001$) порівняно з попереднім терміном).

Інтенсивність приросту маси тіла тварин, які тривалий час отримували антиоксидантні препарати, аналогічно, як і в контрольних групах, зменшується з віком, але при цьому залежить від виду дії та періоду реадaptaції (табл., рис.).

Так, приріст середнього показника маси тіла статевонезрілих щурів, що піддавали впливу тіотриазоліну, за 4 місяці склав 244,17 г (598,02 %), при цьому 109,17 г (267,38 %) з них тварини набрали протягом перших 2-х місяців (період щоденних маніпуляцій), а 135,00 г (330,64 %) – за наступні 2 місяці (період реадaptaції). Достовірні зрушення, порівняно з попереднім терміном спостереження, зафіксовано на 30 і 60 доби – 40,93 % ($p < 0,01$) і 25,74 % ($p < 0,05$) відповідно. При порівнянні досліджуваного показника з таким у контролі було встановлено, що під час впливу тіотриазо-

Таблиця. Порівняльна характеристика вікових змін маси тіла щурів, які отримували тіотриазолін та ехінацею ($M \pm m$, $n=360$)

| Серія | Терміни спостереження (доба) | Маса тварин (в грамах) | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|--|--|--|---|
| | | контроль до тіотриазоліну ($M \pm m$, $n=90$) | тіотриазолін № 2(а) ($M \pm m$, $n=90$) | ехінацея № 2(б) ($M \pm m$, $n=90$) | контроль до ехінацеї ($M \pm m$, $n=90$) |
| | початкова | 40,83±3,29 | 40,83±5,14 | 40,80±3,47 | 40,83±2,97 |
| I ($M \pm m$, $n=120$) | 1 | 149,83±6,75*** | 150,00±12,33*** | 151,17±2,46**,* | 164,67±3,03*** |
| | 7 | 155,67±7,37 | 156,67±6,11 | 150,67±3,29** | 164,67±2,88 |
| | 15 | 159,83±4,63* | 160,83±5,37 ^v | 181,17±3,71*** | 187,17±5,79 ^v |
| | 30 | 226,17±5,70*** | 226,67±17,36** | 206,33±4,99** | 209,50±3,25*** |
| | 60 | 245,17±7,57** | 285,00±9,70**,* ^{vv} ;* | 234,67±8,74* | 238,17±4,56** |
| | початкова | 141,50±4,28 | 141,70±3,23 | 141,20±5,33 | 141,67±5,23 |
| II ($M \pm m$, $n=120$) | 1 | 283,50±14,42*** | 238,33±13,09* ^{vv} ;*** | 228,33±9,97*** | 253,17±10,45*** |
| | 7 | 279,00±18,03 | 267,83±11,04 | 233,33±16,65 | 255,00±8,05 |
| | 15 | 283,83±10,56 | 286,67±5,60 ^v | 243,33±13,17 | 260,17±10,70 |
| | 30 | 305,83±13,22** | 314,17±15,90 ^v | 263,33±11,55* | 299,50±9,49** |
| | 60 | 315,67±8,59*** | 318,33±4,80 | 303,33±5,23* ^{vv} ;** | 320,33±5,13*** |
| | початкова | 316,67±4,23 | 316,47±4,46 | 316,33±2,79 | 316,83±2,99 |
| III ($M \pm m$, $n=120$) | 1 | 376,83±6,15*** | 283,33±7,30***,* ^{vv} ;*** | 295,00±14,35** | 358,33±7,69*** |
| | 7 | 379,00±7,59 | 301,67±12,14*** | 303,33±10,83** | 367,00±9,99 |
| | 15 | 374,17±18,57 | 298,33±11,46** | 306,67±8,79*** | 371,17±9,61 |
| | 30 | 384,17±9,04*** | 343,33±12,22* ^v ;* | 353,33±13,17* | 381,67±8,06*** |
| | 60 | 371,83±14,71 | 353,33±22,92 | 416,67±18,48* | 390,50±7,91 |

Примітки: показані достовірні відмінності: 1. За групами порівняно з попереднім терміном спостереження – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

2. Дослідних з контрольними – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

3. Тіотриазоліну з ехінацеєю – ^v – $p < 0,05$; ^{vv} – $p < 0,01$; ^{vvv} – $p < 0,001$.

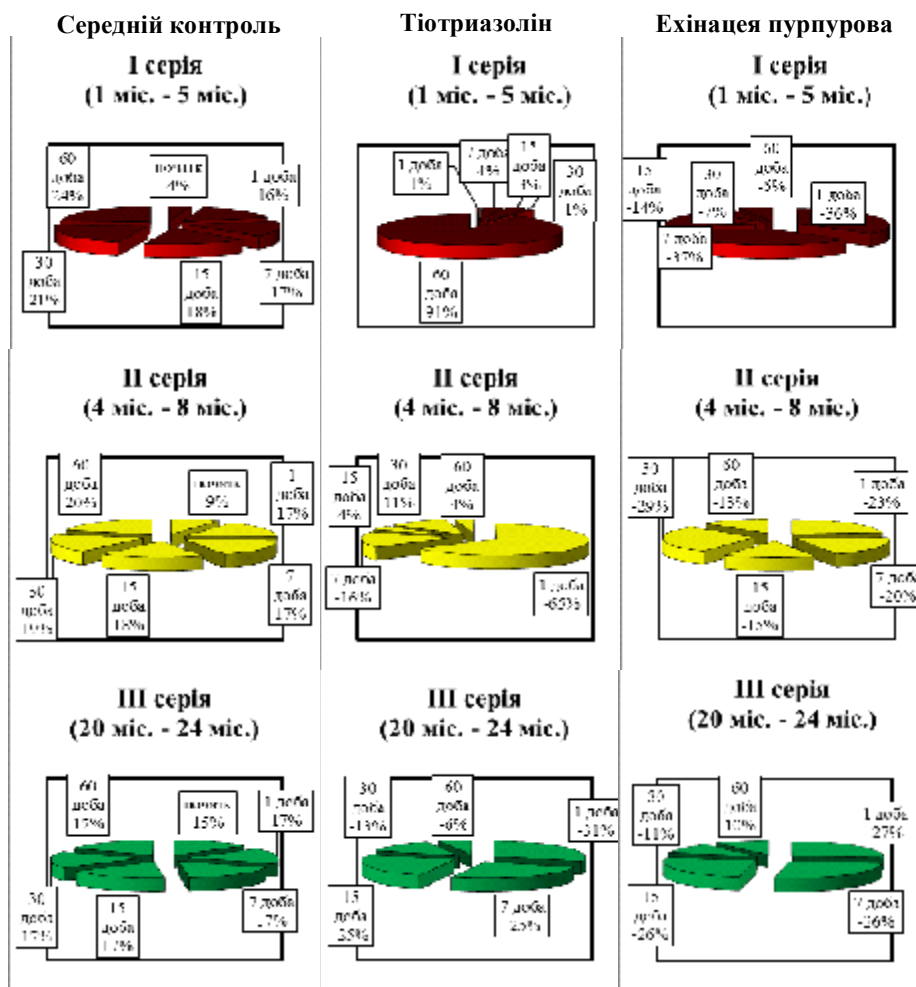


Рис. Вікова динаміка інтенсивності приросту маси тіла щурів контрольних груп та щурів, які отримували тіотриазолін та ехінацею порівняно з контролем.

ліну і протягом 1; 7; 15 і 30 дів спостереження після його відміни маса тіла в обох групах однакова, а на 60 добу зростає на 16,25 % (маса тіла дорівнює 245,17 г у контролі та 285,00 г у досліді, $p < 0,01$). Внаслідок даної інтенсифікації середній показник кінцевої маси тіла тварин I серії після 2-місячного впливу тіотриазоліну перевищує контрольні значення на 49,21 г.

Приріст середнього показника маси статевонезрілих щурів, яких піддавали впливу ехінацеї, за 4 місяці склав 193,87 г (475,16 %) – 110,37 г (270,51%) за період щоденних маніпуляцій і 83,50 г (330,64 %) – за період реадптації (достовірні зрушення, порівняно з попереднім терміном спостереження, зафіксовано на 15; 30 і 60 доби на 20,24 % ($p < 0,001$), 13,89 % ($p < 0,01$) і 13,73 % ($p < 0,05$)). При порівнянні цього показника з таким у контролі було підтверджено ефект ехінацеї, спрямований на зниження маса тіла після 2-го впливу препарату з високим ступенем достовірності нижче контрольних значень у 1 і 7 доби спостережень на 8,20 % ($p < 0,01$) і 8,50 % ($p < 0,01$). На 15; 30 і 60 доби темп приросту підвищується, що призводить до вирівнювання дослідного і контрольного середніх показників кінцевої маси тіла.

У статевозрілих щурів загальний приріст маси в умовах впливу тіотриазоліну та ехінацеї склав 176,63 г

(124,65 %) і 162,13 г (114,83 %) (з них за період щоденних маніпуляцій 96,63 г (68,20 %) і 87,13 г (61,71 %), а після відміни препаратів – 80,00 г (56,45 %) і 75,00 г (53,12 %) відповідно. Достовірні зрушення, порівняно з попереднім терміном спостереження, зафіксовано тільки після впливу ехінацеї на 60 добу – на 15,19 % ($p < 0,01$). При порівнянні з контрольними даними виявлено тенденцію до зниження маси тіла в обох групах, однак достовірність вираження відзначають у 1 добу (15,93 % ($p < 0,05$)) після синтетичного впливу, а на 30 і 60 доби (12,08 % ($p < 0,05$) і 5,31 % ($p < 0,05$)) – рослинного.

У щурів періоду старечих змін темп збільшення маси значно сповільнюється, порівняно з I та II серіями тварин як контрольних, так і дослідних груп та за 4 місяці, і становить 36,86 г (11,65 %) після введення тіотриазоліну і 100,34 г (31,72 %) після прийому ехінацеї. При цьому після застосування антиоксидантів протягом 2-х місяців в обох групах показники приросту знижувалися на 33,14 г (-10,47 %) і 21,33 г (-6,74 %) (1-ша доба спостереження) порівняно з вихідними даними. Після відміни тіотриазоліну інтенсивність приросту маси тіла тварин, порівняно з попереднім терміном спостереження, проявляється на 30 добу (15,08 %

($p < 0,05$)), а після відміни ехінацеї на 30 і 60 доби – 15,22 % ($p < 0,05$) і 17,92 % ($p < 0,05$), завдяки чому до кінця експерименту щурів III серії компенсують 70,00 г і 121,67 г маси відповідно. Порівняно з відповідними даними контрольних груп достовірно зменшення маси тіла встановлено на 1; 7; 15 і 30 доби спостережень (24,81 % ($p < 0,001$), 20,40 % ($p < 0,001$), 20,27 % ($p < 0,01$) і 10,63 % ($p < 0,05$) відповідно) після тіотриазоліну і на 1; 7 і 15 доби спостережень (17,67 % ($p < 0,01$), 17,35 % ($p < 0,01$) і 17,38 % ($p < 0,001$) відповідно) після ехінацеї.

При порівнянні отриманих результатів у дослідних групах було виявлено достовірні відмінності маси тіла щурів, яких піддавали впливу тіотриазоліну, по відношенню до такої у тварин, які отримували настойку ехінацеї: у статевонезрілих – на 15 (-11,22 % ($p < 0,05$)) і 60 добу (21,45 % ($p < 0,01$)) спостережень, у статевозрілих на 15 (17,81 % ($p < 0,05$)) і 30 (19,30 % ($p < 0,05$)) добу, в щурів періоду виражених старечих змін посиленого ефекту будь-якого з препаратів на масу тіла та інтенсивність приросту виявлено не було.

ВИСНОВКИ 1. Інтенсивність параметрів приросту маси тіла у щурів контрольних груп має лінійний фазний характер і зменшується з віком, що пов'язано у статевонезрілих тварин зі становленням, у статевозрілих – з відносною стабільністю, у щурів періоду виражених старечих змін – з виснаженням регуляторних та координуючих систем організму.

2. Довгострокове застосування антиоксидантів призводить до зниження маси тіла, найвираженішого у щурів періоду старечих змін.

3. Більш виражений вплив на темпи приросту маси статевонезрілих щурів має настойка ехінацеї, а статевозрілих та старих – тіотриазолін.

Надалі плануємо проаналізувати вікову динаміку анатомо-морфофункціональних змін в органах нейроендокринної системи після 2-місячного впливу тіотриазоліну та ехінацеї.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутко А. Ю. Інноваційна політика на ринку антиоксидантних препаратів / А. Ю. Бутко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 318–319.
2. Ковешников В. Г. Возможности тиотриазолина и эхинацеи в качестве корректоров негативного влияния летучих компонентов эпоксидных смол на морфогенез органов нейроэндокринной системы / В. Г. Ковешников, К. А. Фомина // Украинський медичний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3 (додаток). – С. 113.
3. Коган Б. Й. Макрометричні параметри деяких внутрішніх органів щурів при опіковій травмі шкіри / Б. Й. Коган, І. В. Гунас, І. Д. Кухар // Вісник морфології. – 1997. – № 2. – С. 79–80.
4. Мороз Г. О. Динаміка маси щурів різного віку під впливом поперечно-направлених гравітаційних перевантажень / Г. О. Мороз, С. А. Куця // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11, № 3, Ч. 1. – С. 108–111.

Отримано 23.02.12

РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ВЕГЕТАТИВНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ

РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ВЕГЕТАТИВНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ – В експериментах на статевозрілих щурах-самцях і самках досліджено особливості вегетативної регуляції серця в динаміці розвитку мерказолілового гіпотиреозу за умов гонадектомії та застосування замісної гормонотерапії (тестостерону – в самців, синестролу з прогестероном – у самок). Тварин досліджували через 5; 10 та 15 днів від початку згодовування мерказолілу. Встановили, що недостатність гормонотерапевтичної функції гонад суттєво не впливає на закономірність порушень адренергічного контролю діяльності серця з боку вегетативної нервової системи, підсилює роль блукаючого нерва, викликаючи регуляторну дисфункцію, особливо в самок. Замісна гормонотерапія не має позитивного коригуючого впливу на стан регуляції серця вегетативною нервовою системою в динаміці розвитку гіпотиреозу. Чутливішими до негативних ефектів мерказолілу в таких умовах є самці.

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА КРЫС С ГИПОТИРЕОЗОМ – В експериментах на половозрелых крысах-самцах и самках исследовано особенности вегетативной регуляции сердца в динамике развития мерказолилового гипотиреоза при отсутствии половых желез и использовании заместительной гормонотерапии (тестостерона – у самцов, синестрола с прогестероном – в самок). Животных исследовали через 5; 10 и 15 дней с момента моделирования патологии. Исследования показали, что недостаточность гормонотерапевтической функции гонад существенно не влияет на закономерность развития нарушений адренергического контроля деятельности сердца со стороны вегетативной нервной системы, усиливает роль блуждающего нерва, вызывает развитие регуляторной дисфункции, особенно у самок. Заместительная гормонотерапия не проявляет положительного влияния на состояние регуляции сердца вегетативной нервной системой в динамике развития гипотиреоза. Более чувствительными к патологическим эффектам мерказолила в таких условиях являются самцы.

THE ROLE OF SEX HORMONES IN VEGETATIVE REGULATION OF RATS' HEART WITH HYPOTHYROIDISM – The peculiarities of the autonomic cardiac regulation in the dynamics of the development of mercazole hypothyroidism under gonadectomy and the use of hormone replacement therapy (testosterone – in males, Sinestrol with progesterone – in females) were experimentally studied on sexually mature male and female rats. Animals were assessed after 5, 10 and 15 days after mercazole administration. The disorders of hormone producing function of the gonads were proved not to significantly affect the violations of the adrenergic control of the heart by the autonomic nervous system, to strengthen the role of the vagus nerve, causing the regulatory dysfunction, especially in females. Hormone replacement therapy doesn't have a positive corrective influence on the cardiac regulation by the autonomic nervous system in the dynamics of hypothyroidism development. Males are more sensitive to mercazole negative effects under such conditions.

Ключові слова: гіпотиреоз, статеві гормони, вегетативна регуляція, серце.

Ключевые слова: гипотиреоз, половые гормоны, вегетативная регуляция, сердце.

Key words: hypothyroidism, sex hormones, vegetative regulation, heart.

ВСТУП За даними ВООЗ, кардіоміопатії різного ґенезу разом із хворобами судин є домінуючою групою патологій, що викликають порушення працездатності та

інвалідизацію. Серед відомих на сьогодні причин чільне місце відводять порушенню стану ендокринної системи, зокрема функції щитоподібної залози. Гіпотиреоз за останні роки все частіше привертає увагу вчених через зростання середньої тривалості життя людини, кількості субклінічних форм, а в Україні ще й унаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС, погіршення раннього виявлення таких пацієнтів [1, 2]. У статевозрілому віці кількість жінок, які страждають від гіпотиреозу, становить 1,5–2 %, а чоловіків – 0,2 %, серед людей старше 60 років дану патологію реєструють у 6 % жінок та в 2,5 % чоловіків [3]. Разом з тим, аналіз статистичних даних щодо серцево-судинних захворювань показує домінування представників чоловічої статі. Так звана “жіноча” перевага стала предметом багатьох досліджень з огляду на результати, які підтверджують причетність статевих гормонів до регуляції функцій органів, що не належать до репродуктивної сфери [4–7]. Так, в експериментах на тваринах було встановлено суттєвішу в самок, порівняно з самцями, роль холінергічних механізмів у регуляції функцій серця за умов пошкодження адреналіном [8, 9]. У роботах, присвячених вивченню патогенезу брадикардії при гіпотиреозі, провідним вважають порушення саме холінергічної регуляції серця [10, 11]. Разом з тим, залишаються невідомими окремі механізми, які лежать в її основі, зокрема не вивченим є питання, що стосується встановлення ролі в даних порушеннях статевих гормонів.

Метою дослідження стало дослідити особливості холінергічної регуляції серця в умовах гіпотиреозу за відсутності гормонотерапевтичної функції гонад та застосування замісної гормонотерапії у тварин різної статі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди провели на 96 статевозрілих гонадектомованих щурах-самцях та самках, у яких відтворювали гіпотиреоз введенням мерказолілу (75 мг/кг) через 4 тижні після видалення гонад. У тварин через 5; 10 та 15 діб від початку відтворення гіпотиреозу реєстрували електрокардіограму для проведення математичного аналізу серцевого ритму, що передбачало визначення величин моди (Мо, с), амплітуди моди (АМо, %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ДХ, с), індексу напруження (ІН) [11]. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) в самок здійснювали щоденно протягом усього експерименту, починаючи з наступного дня після видалення гонад, введенням синестролу (0,1 мг/кг) та прогестерону (0,5 мг/щур), а в самців – тестостерону (2 мг/кг) в черевну порожнину. Гіпотиреоз починали моделювати не раніше, ніж через 28 днів після гонадектомії чи ЗГТ. Усі експерименти проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу, визначали критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Особливістю змін діяльності серця в динаміці розвитку гіпотиреозу було наростання брадикардії. В самців суттєве зменшення ЧСС розвивалося вже через 5 днів спостереження, що викликало встановлення достовірної різниці між тваринами різної статі, зокрема в самців величина показника була на 7,5 % меншою, ніж у самок (табл.). До завершення експерименту різниці між порівнюваними групами не було. Незалежно від статі тварин, розвиток аритмії супроводжувався порушенням балансу між активністю адренергічної та холінергічної ланок вегетативної нервової системи (ВНС) на користь останньої. Серед механізмів таких змін слід відмітити зменшення активності адренергічних регуляторних впливів на діяльність синусового вузла через гуморальний та нервовий канали, що підтверджувалося збільшенням величини Мо та зменшенням значення АМо, та зростання впливу блукаючого нерва на ритм серця. Аналогічно зі значенням ЧСС, величина Мо в самців через 5 днів розвитку гіпотиреозу була достовірно більшою, порівняно з самками, на 7,1 %. Величина АМо в самців зазнала достовірного зменшення вже через 5 днів розвитку гіпотиреозу, а в самок – лише до 15 дня експерименту, до того ж аналізована величина самок була на 63 % меншою, ніж в самців, що свідчило про суттєвіше обмеження ад-

ренергічних впливів на серце з боку ВНС. Про посилення ролі блукаючого нерва в регуляції серцевого ритму свідчило збільшення величини варіабельності кардіоінтервалів ДХ, що в самців до 15 доби спостереження складо 78 %, а в самок – 2,5 раза. В останній дана величина переважала таку в самців на 50 %. Зменшення величини інтегрального показника, яким є ІН, свідчило про дизрегуляцію синусового вузла з боку ВНС, ступінь якої в самок виявився суттєвішим. Внаслідок цього аналізований показник у них був у 2 рази меншим, ніж у самців, незважаючи на аналогічний ступінь брадикардії. Варто також зазначити, що ознаки суттєвого порушення вегетативної регуляції серця у самок виникло значно пізніше, що свідчило про певне відтермінування патологічних ефектів завдяки більш тривалій компенсації, виснаження якої було наслідком суттєвіших негативних результатів щодо досліджуваних явищ.

Для встановлення ролі статевих гормонів у виникненні таких розладів наступний етап дослідження провели на гонадектомованих тваринах. Аналіз результатів показав, що і за умов відсутньої гормонотерапії функції гонад розвитку гіпотиреозу супроводжувався аналогічною такою у тварин зі збереженими гонадами динамікою усіх зазначених вище показників. Відмінність полягала лише в ступені таких змін (див. табл.). Зокре-

Таблиця. Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів з гіпотиреозом за різного гормонального фону ($M \pm m$, $n=6$)

| Показник | Стать | Період спостереження | | | |
|---|-------|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| | | контроль | 5 діб | 10 діб | 15 діб |
| Тварини зі збереженими гонадами | | | | | |
| ЧСС, абс. ч. | ♂ | 478±3 | 388±6* | 323±9* | 306±8* |
| | ♀ | 476±7 | 417±9*# | 314±3* | 292±4* |
| Мо, $c \cdot 10^{-2}$ | ♂ | 12,52±0,08 | 15,45±0,26* | 18,53±0,48* | 19,65±0,48* |
| | ♀ | 12,83±0,18 | 14,43±0,31*# | 19,08±0,21* | 20,57±0,26* |
| АМо, % | ♂ | 37,1±1,9 | 32,4±0,9* | 20,4±2,8*# | 19,5±1,3* |
| | ♀ | 37,4±2,8 | 34,4±3,2 | 33,2±1,1 | 15,3±1,2*# |
| ДХ, $c \cdot 10^{-2}$ | ♂ | 0,45±0,02 | 0,62±0,03* | 0,72±0,05* | 0,80±0,05*# |
| | ♀ | 0,48±0,02 | 0,67±0,03* | 0,65±0,20 | 1,20±0,10* |
| ІН, абс. ч. | ♂ | 33692±2939 | 17538±1524* | 7670±1273*# | 6510±1015*# |
| | ♀ | 30561±3306 | 18572±2846* | 13427±481* | 3247±323* |
| Гонадектомовані тварини | | | | | |
| ЧСС, абс. ч. | ♂ | 452±9^ | 374±9* | 339±1* | 311±16* |
| | ♀ | 544±5#^ | 384±3*^ | 371±9*#^ | 283±8* |
| Мо, $c \cdot 10^{-2}$ | ♂ | 13,30±0,24^ | 16,00±0,39* | 17,80±0,61* | 19,40±0,90* |
| | ♀ | 11,00±0,11# | 15,60±0,16*^ | 16,20±0,39*^ | 21,20±0,56* |
| АМо, % | ♂ | 48,8±1,4^ | 30,6±1,5* | 21,1±2,9* | 19,7±2,1* |
| | ♀ | 53,7±1,0#^ | 45,0±1,0*#^ | 22,1±0,9*^ | 21,2±1,1*^ |
| ДХ, $c \cdot 10^{-2}$ | ♂ | 0,32±0,02^ | 0,78±0,03*^ | 0,92±0,08* | 0,93±0,05* |
| | ♀ | 0,33±0,02^ | 0,45±0,02*#^ | 0,90±0,03*^ | 1,65±0,05*#^ |
| ІН, абс. ч. | ♂ | 58753±3421^ | 12460±1173*^ | 7013±1220* | 5688±1042* |
| | ♀ | 74684±4240#^ | 32528±2025*#^ | 7615±248*^ | 3063±233*# |
| Тварини, що отримували замісну гормонотерапію | | | | | |
| ЧСС, абс. ч. | ♂ | 390±9^ | 329±7*^ | 150±6*^ | 206±3*^ |
| | ♀ | 380±9^ | 314±7*^ | 199±2*#^ | 202±12*^ |
| Мо, $c \cdot 10^{-2}$ | ♂ | 15,40±0,35^ | 18,20±0,37*^ | 40,10±1,61*^ | 29,20±0,48*^ |
| | ♀ | 15,80±0,37^ | 19,10±0,40*^ | 30,10±0,32*#^ | 30,00±1,65*^ |
| АМо, % | ♂ | 38,0±1,9 | 22,5±1,5*^ | 12,2±1,5*^ | 13,0±0,9*^ |
| | ♀ | 32,1±1,6# | 40,5±4,6# | 15,5±1,0*^ | 10,9±0,7*^ |
| ДХ, $c \cdot 10^{-2}$ | ♂ | 0,47±0,02 | 0,87±0,05*^ | 3,13±0,15*^ | 1,82±0,10*^ |
| | ♀ | 0,85±0,05#^ | 0,68±0,05* | 1,73±0,08*#^ | 1,88±0,06*^ |
| ІН, абс. ч. | ♂ | 26881±1721 | 7263±851*^ | 511±91*^ | 1262±156*^ |
| | ♀ | 12240±1169# | 16749±3719# | 1503±134*#^ | 983±76*#^ |

Примітки: 1. * – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження;

2. # – достовірна відмінність між тваринами різної статі;

3. ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами.

ма, характерним було зменшення ЧСС, що в самців через 15 днів від початку згодовування мерказолілу складало 45 %, а в самок – 92 % (проти відповідно 56 та 63 % у тварин зі збереженими гонадами). Величина Мо у цих тварин також зростала, зокрема у самців – на 46 % (проти 57 %), в самок – на 93 % (проти 60 %), величина АМо зменшувалася в самців у 2,5 раза (проти 90 %), в самок – в 2,5 раза (проти 2,4 раза), збільшення ДХ в самців у 2,9 раза (проти 78 %), в самок в 5 разів (проти 2,6 раза). Таке порівняння показало, що розвиток гіпотиреозу в гонадектомованих тварин супроводжувався зменшенням участі адренергічних впливів на синусовий вузол, зокрема в самок більшою мірою через гуморальні канали, а в самців – через нервовий. В гонадектомованих тварин обох статей, а в самок суттєвіше, посилювалася участь блукаючого нерва у регуляції серця. Це мало наслідком значне зменшення ІН, зокрема в самців – у 10,3 раза (проти 5,2 раза), в самок – в 24,4 раза (проти 9,4 раза), що можна оцінити як більш суттєвий прояв регуляторної дисфункції в умовах гострого дефіциту статевих гормонів [12]. Незважаючи на відсутність достовірної різниці між тваринами цієї груп та тими, що мали збережені гонади, динаміка змін аналізованих показників за відсутності гонад була суттєвішою і це було підтвердженням важливої ролі чоловічих та жіночих статевих гормонів у стримуванні патологічного впливу мерказолілу на стан автономної регуляції діяльності серця. До того ж гонадектомовані самки виявилися чутливішими до патогенних ефектів мерказолілу.

Попри очікування, значного коригувального впливу замісної гормонотерапії не спостерігали. Про це свідчила достовірна відмінність усіх досліджуваних показників, порівняно з такими, у тварин зі збереженими гонадами. Крім того, характер змін демонстрував інші механізми адаптації організму цих тварин до блокування гормонопродуруючої функції щитоподібної залози. Так, у самців через 15 днів згодовування мерказолілу ЧСС зменшилася на 89 %, а в самок – на 88 %, що також суттєво не відрізнялося від інтенсивності змін, зареєстрованих у гонадектомованих тварин. До того ж обидва значення були достовірно меншими, ніж такі у тварин зі збереженими гонадами, зокрема в самців – на 49 %, а у самок – на 45 %. За застосування замісної гормонотерапії збільшення Мо через 15 днів спостереження за розвитком гіпотиреозу в самців і у самок склало 90 % в обох випадках. Цікаво, що за таких умов абсолютні значення показника були достовірно більшими, ніж у тварин зі збереженими гонадами, відповідно на 49 та 46 %, що свідчило про суттєвіше обмеження адренергічних регуляторних впливів на діяльність серця з боку ВНС через гуморальний канал. Зменшення АМо, що склало 2,9 раза як в самців, так і в самок, було інтенсивнішим, ніж у тварин зі збереженими гонадами. За описаних експериментальних умов абсолютне значення АМо в самців було на 50 %, а в самок на 40 % меншим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, а також на 50 та 95 % відповідно за показник гонадектомованих особин, що характеризувало суттєве пригнічення адренергічного контролю діяльності серця з боку ВНС через нервові канали. Розвиток гіпотиреозу на тлі замісної гормонотерапії викликав збільшення варіабельності кардіоінтервалів, зокрема в самців у 3,9 раза, в самок – у 2,2 раза. Більш суттєвими такі зміни були в самців, які отримували замісну гормонотерапію,

на відміну від особин зі збереженими гонадами. Цікаво, що зменшення ІН в динаміці розвитку гіпотиреозу на тлі замісної гормонотерапії, що в самців становила 21 раз, а в самок – в 12,5 раза, було закономірним і свідчило, що суттєвіший регуляторний дисбаланс виникав у самців.

ВИСНОВКИ Недостатність гормонопродуруючої функції гонад суттєво не впливає на закономірність порушень адренергічного контролю діяльності серця з боку вегетативної нервової системи, значно більшою мірою в самок, підсилює роль блукаючого нерва, викликаючи регуляторну дисфункцію. Замісна гормонотерапія не має позитивного коригувального впливу на стан регуляції серця вегетативною нервовою системою в умовах гіпотиреозу, чутливішими до негативних ефектів мерказолілу щодо розвитку вегетативного дисбалансу за таких умов є самці.

З огляду на отримані дані перспективним є дослідження впливу замісної гормонотерапії на чутливість рецепторної системи серця при розвитку гіпотиреозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser [et al.] // *Ann Intern Med* – 2000 – Vol. 132, № 4. – P. 270–278.
2. Катеренчук В. І. Серцево-судинні маски гіпотиреозу / В. І. Катеренчук // *Внутренняя медицина*. – 2007. – № 3(3). – Електронний ресурс <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-178/article-419/>
3. Герасимов Г. А. Заболевания щитовидной железы / Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина. – М. : Издательский дом журнала "Здоровье", 1998. – С. 38.
4. Влияние 17 в-эстрадиола и его изомера 17 б-эстрадиола на обучение крыс с хроническим холинергическим дефицитом в мозге / Н. Н. Лермонтова, В. К. Пычев, Б. К. Безноско [и др.] // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 2000. – Т. 129, № 5. – С. 525–527.
5. Половая дифференцировка функций печени / В. Б. Розен, Г. Д. Матарадзе, О. В. Смирнова, А. Н. Смирнов. – Москва : Медицина, 1991. – 336 с.
6. Сергеев П. В. Влияние половых стероидных гормонов на процессы перекисного окисления липидов и антиперекисную систему глутатиона в тканях кожи крыс / П. В. Сергеев, Т. В. Ухина, Н. Л. Шимановский // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 663–666.
7. Хара М. Р. Зміни метаболізму міокарда кастрованих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом атропіну / М. Р. Хара // *Вісн. наук. досл.* – 2004. – № 4. – С. 87–88.
8. Хара М. Р. Модулюючий вплив карбахоліну та кастрації на холинергічну регуляцію серцевого ритму щурів різної статі в умовах пошкодження міокарда адреналіном / М. Р. Хара // *Вісн. Укр. стомат. акад.* – 2003. – Т. 3, вип. 2. – С. 13–15.
9. Хара М. Р. Особливості холинергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок щурів / М. Р. Хара // *Буков. мед. вісник*. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153–155.
10. Потіха Н. Я. Холинергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.03.04 / Н. Я. Потіха. – Тернопіль, 2006. – 19 с.
11. Чарнош С. М. Зміни холинергічної регуляції серцевого ритму при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів та їх патофізіологічний аналіз : автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.03 / С. М. Чарнош : – Тернопіль, 2008. – 19 с.
12. Хара М. Р. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // *Вісник наукових досліджень*. – 2009. – № 3. – С. 74–76.

Отримано 10.04.12

ПОВІДОМЛЕННЯ ТА РЕЦЕНЗІЇ

УДК 338.482.22

© О. Б. Погайдак

Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя

ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРИРОДООХОРОННОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В УМОВАХ ОБСЛУГОВУЮЧИХ ПІДПРИЄМСТВ

ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРИРОДООХОРОННОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В УМОВАХ ОБСЛУГОВУЮЧИХ ПІДПРИЄМСТВ – У статті розглянуто інноваційні аспекти організації природоохоронної діяльності в умовах обслуговуючих підприємств. Розкрито особливості цього процесу в умовах трансформаційної економіки. Запропоновано шляхи удосконалення організації природоохоронної роботи на місцях.

ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРИРОДООХРАННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ ОБСЛУЖИВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ – В статье рассмотрены инновационные аспекты организации природоохранной деятельности в условиях обслуживающих предприятий. Раскрыты особенности этого процесса в условиях трансформационной экономики. Предложены пути совершенствования организации природоохранной работы на местах.

INNOVATIVE ASPECTS OF ORGANIZATION OF ENVIRONMENTAL ACTIVITIES IN SERVICE FIRMS – The article considers the innovative aspects of organization of environmental activities in service firms. The features of this process in the conditions of transformation economics are revealed. Ways of improvement of environmental work in the field are proposed.

Ключові слова: природоохоронна діяльність, обслуговуюче підприємство, трансформаційна економіка, підприємство, сфера послуг.

Ключевые слова: природоохранная деятельность, обслуживающее предприятие, трансформационная экономика, предприятие, сфера услуг.

Key words: environmental activities, serving enterprise transformation economics, business, services.

ВСТУП За умов активізації науково-технічного прогресу в XXI ст. світова спільнота особливо у сфері обслуговування намагається створити новітню модель розвитку, що зумовлено глобалізацією та інформатизацією суспільства, трансформацією його гуманітарної, соціально-економічної та екологічної спрямованості. Як відомо, зростання рівня споживання економічних благ, в т. ч. послуг у суспільстві зумовлюють нові визначальні доміанти розвитку, а також відповідні протиріччя у збалансуванні виробничих і соціально-економічних інтересів у процесі провайдингу природоохоронної діяльності.

Викликані таким чином порушення механізмів саморегуляції природного середовища є наслідком самої специфіки господарської діяльності.

Власне ці та інші обставини зумовлюють актуальність і своєчасність даної проблематики.

Проблематику організації природоохоронної діяльності в умовах підприємства розкрито у працях Б. М. Андрушків, А. В. Бохан, Н. Б. Кирич, В. І. Куценко, А. А. Садекова, О. А. Васюти, Л. Г. Мельника, Т. Ю. Туниця, В. А. Хвесик, Р. П. Шерстюк та ін. [1–11]. Тим часом організація природоохоронної роботи в умовах обслуговуючих підприємств залишається на даний час за полем зору науковців.

Трансформуючи природні ресурси в необхідні споживчі блага у процесі виробництва та економіки, суспільство прирікає себе на протистояння природі. Його залежність від довкілля в сфері послуг набуває нових форм, а суперечливий характер взаємовідносин з природою стає дедалі помітнішим. Однак економічна діяльність переважно здійснюється всупереч функціонування екологічних відносин, оскільки її завдання мають цільовий та однобічний характер, що призводить до деструктивних змін у довкіллі. Метою даної статті стало розкриття особливостей організації природоохоронної діяльності в умовах обслуговуючих підприємств з перспективою формування на інноваційних засадах науково обґрунтованого провайдингу організації природоохоронної роботи на обслуговуючих підприємствах і використання цього чинника для розвитку сфери послуг.

Природа усіх часів розвивалась за дуалістичним принципом єдності внутрішніх суперечностей, але у формах, специфічних і притаманних для кожного способу виробництва. Очевидно, через те взаємодія елементів системи “суспільство – природа” підпорядкована як загальним для всієї системи, так і специфічним, характерним кожній підсистемі, законам. Природні закони мають більш універсальний характер, значна частина з них діє в суспільстві, впливає на його стан і розвиток, на ступінь і наслідки взаємодії з природою і отримання від неї “віддачі”. Тому життєздатною може бути лише та суспільно-економічна система, закони якої не вступають в антагоністичні суперечності із законами природи [2].

Незалежним прикладом таких процесів впродовж історії людства стали прогресивні технологічні революції, які були реакцією на виникнення екологічних криз. Так, відомий вчений М. Ф. Реймерс у межах ретроспективного аналізу виокремив 5 екологічних криз і відповідних технологічних революцій, що їм відповідають [9].

Кожна екологічна криза була реакцією на невідповідність продуктивних сил і виробничих відносин ресурсним та екологічним можливостям.

Основними чинниками посилення екологічної кризи є: кількісне та якісне нарощування продуктивних сил суспільства; розвиток науково-технічного прогресу без урахування екологічних вимог; панування моделі ресурсномісткого, еколого-деструктивного економічного зростання з орієнтацією на збільшення обсягів споживання матеріальних благ; зростання чисельності народонаселення; стихійна антиекологічна урбанізація; милітаризація національних економік, нарощування потужностей сфери послуг у зв'язку з розвитком інфраструктури на інноваційних засадах.

На думку А. В. Бохан, найдотичнішими до практики екологізації підприємств сфери послуг є такі закони, як:

- “все пов’язано з усім” (будь-яка дія, процес, що відбувається у певному місці й в певний час, змінюючи стан локальної системи, викликають у ній ланцюг реакцій як через внутрішні, так і зовнішні зв’язки);
- “закон константності або збереження” (ніщо не зникає, а лише змінює вигляд);
- “закон екологічної піраміди” (повне використання чи перетворення речовини, енергії та інформації в системі без втрат неможливе);
- “закони різноманіття й конкуренції” (основний фактор еволюції є боротьба за існування та природний відбір);
- “закон ефективності використання” (в конкуренції перемагає та система, яка найбільше накопичує та найефективніше використовує матерію, енергію та інформацію);
- “ніщо не минається даремно” (за все треба платити; прогресивний розвиток системи або її частин обов’язково буде оплачений деградацією або її інших частин, або її фрагментами навколишнього середовища);
- “природа знає краще” (керуюча система для успішного управління і трансформації інших систем повинна перевершувати їх за інформаційним змістом);
- “розвиток природокористування” (виробничого і невиробничого) залежить не лише від способу опанування людьми природних ресурсів, але й від соціальної системи суспільства в цілому, яка детермінує всі сфери і сторони цього процесу;
- “закон детермінації багатства засобами праці в природних умовах підвищує його продуктивності” (заможне і цивілізоване те суспільство, яке спроможне виокремити з природного середовища найрізноманітніші засоби праці);
- “закон оптимальної відповідності природного середовища характеру і темпам розвитку суспільства” (існує стійкий зв’язок між рухом природи Землі та людської природи) [8].

Прикладом пояснення дії законів перетворення енергії природи можуть слугувати “закони термодинаміки”. Згідно з першим законом термодинаміки загальна кількість енергії Всесвіту залишається незмінною від початку до кінця, змінюватися лише її форма (тобто будь-які матеріальні речі є енергією, яка існувала чи існує в природі та перетворюється з одного стану в інший). Другий закон зазначає, що за умови перетворення енергії деяка корисна кількість її втрачається (відбувається зростання сумарної ентропії). Трансформація енергії відбувається в одному напрямку: від зручної до незручної у використанні, від доступної до недоступної, від впорядкованої до невпорядкованої.

Наприклад, у процесі економічної діяльності з навколишнього середовища запозичується енергія, що зумовлює відповідну ентропію. В сфері підприємництва вона трансформується в обмежені за терміном товари та послуги, що мають відповідну ринкову вартість. У процесі цієї трансформації витрачається та губиться в доквітлі більше енергії, ніж було задіяно

на її виробництво. Крім того, кінцевий товар чи послуга існують тимчасово, після споживання та використання вони зникають, розкладаються та повертаються в навколишнє середовище у вигляді відпрацьованої енергії та відходів (наприклад, приблизно 93 % придбаних людьми матеріалів взагалі ніколи не перетворюються на продукцію, що відповідає ринку; 80 % товарів викидається за непотрібністю після одноразового використання, а значна частина іншої продукції не відпрацьовує увесь визначений термін; 99 % вихідних матеріалів, що використовуються у виробництві товарів перетворюються на відходи через шість тижнів після продажу [7]).

Таким чином, суперечності екологізації підприємств сфери послуг доцільно розглядати як історичний, динамічний і складно-компонентний процес. І тому вважаємо за доцільне підтримати класифікацію протиріччя процесу екологізації підприємств за ознаками:

- 1) взаємодії напрямків розвитку суспільства на: основні (еколого-економічні, еколого-політичні, еколого-енергетичні, еколого-культурні); взаємовпливи (економіко-політичні, економіко-енергетичні, економіко-культурні, політико-культурні, еколого-культурні); послідовності прояву (політико-економічні, енергетично-культурні) (рис. 1);
- 2) масштабом прояву суперечностей: локальний, регіональний, національний, міжнародний, глобальний;
- 3) рівнем прояву суперечностей: мікрорівень, макрорівень, мегарівень;
- 4) рівнем синергетичних ефектів і проявів: екологічної інтеграції, екологічної інтервенції, екологічної експансії, екологічної транснаціоналізації, екологічної експропріації, екологічної експансії, екологічного сепаратизму, екологічного месіанства, екологічного неокolonіалізму, екологічного тероризму та ін. (про що було сказано вище);
- 5) рівнем екологічної справедливості в узгодженні інтересів добробуту: між сучасним і прийдешнім поколіннями; між підприємцями та екологами; індивідуальними інтересами й перевагами, що регулюються ринковими відносинами; між бідними і багатими країнами та ін.

Розв’язання таких суперечностей залежить від того, що буде пріоритетним для суспільства: інтереси й добробут окремих індивідів (підприємців), груп (кланів)

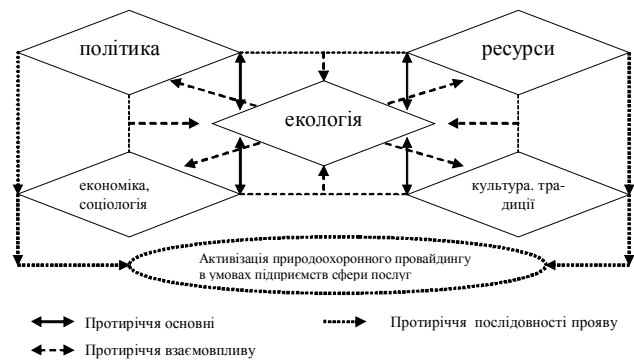


Рис. 1. Прояв і взаємовплив суперечностей процесу активізації природоохоронних процесів в умовах обслуговуючих підприємств на інноваційних засадах.

Примітка. Адаптовано з А. В. Бохан [1].

чи загальносуспільні інтереси (до яких і належать раціональне використання природних ресурсів та збереження довкілля).

Необхідність дотримання принципу справедливості та рівності поколінь задекларована у тезах сталого (збалансованого) розвитку Комісією ООН з довкілля та розвитку, що передбачає “задоволення потреб сьогодення без заподіяння шкоди ресурсним й екологічним можливостям прийдешніх поколінь задовольняти свої потреби”. Адже, у наш час є гострою проблема справедливого розподілу глобальних природних ресурсів і благ, що здобуваються за рахунок їх використання, а також визначення рівня відповідальності суспільства за їх наслідки впливу на довкілля. Лише діалектична єдність розвитку економіки з реалізацією основних принципів соціальної справедливості, збереження генофонду націй може забезпечити збалансований розвиток людства.

Вищезазначені чинники підтверджують взаємозв'язок між темпами економічного зростання загалом та сфери послуг зокрема та деградацією довкілля, а також негативні тенденції, які проявляються в майбутньому за існуючої стратегії розвитку людства.

ВИСНОВКИ Суб'єкти активізації природоохоронної діяльності в умовах обслуговуючих підприємств на інноваційних засадах мають усвідомлювати відповідальність за наслідки економічних трансформацій, що передбачає не лише вибір і оцінку критеріїв власної успішності, прибутковості, але й пошук інших форм їх створення, реалізації та споживання. Це означає, що продукуючи технології з меншими енергетичними й екологічними витратами, підприємці сфери послуг можуть бути провідниками досконалішого соціального-економічного життя, яке, будучи самозабезпечуючим, має розвиватися без шкоди для прийдешніх поколінь.

Дослідження сутності трансформацій економіки в сфері послуг з урахуванням досягнень НТП завжди викликали зацікавленість і спонукали появу відповідних наукових вчень і теорій. Зокрема, французька філософія розробила теорію прогресу, англійська – вчення про еволюцію, німецька – теорію розвитку, українська – концепцію поступу. Прообразом вчення про прогрес постає “об'єктивне” нагромадження різноманітних благ і багатств, що описується законами математичної прогресії і статистики. Поступ є ніщо інше, як рух людства у певному напрямку до певної мети, яка полягає у підвищенні життєвого рівня.

На початку XXI ст. світова економіка активно формує нову парадигму НТП у сфері послуг, складовими якої виступають зростаючий взаємозв'язок між ринками капіталу і новими технологіями, посилення екологічної орієнтації нових технологій, глобальний характер створення та використання знань, технологій, продуктів, послуг. Це пояснюється розвитком НТП відповідно до трьох “типів логіки” [5]:

1) логіки інформаційної (збір, передача, обробка та маніпуляція різноманітною інформацією – від біржових курсів до генетичних кодів);

2) логіки мімітизму (від грец. *mimos* – наслідування), тобто імітація живого (від штучного інтелекту до рекомбінації молекул ДНК);

3) логіки руйнування – відновлення (від розробки композиційних матеріалів до генетичних маніпуляцій).

Створена суспільством техносфера часом формує свої власні закони розвитку, дія яких інколи призводить до несподіваних результатів, катастрофічних наслідків і може, навіть, загрожувати виживанню людства. Тобто вступає в дію важливий принцип природи – емерджентність (англ. *emergence* – раптове виникнення, поява нового). Тобто наявність у системного цілого особливих властивостей, які не є притаманними її підсистемам, а також сумі властивостей її елементів. Відбувається особлива форма інтеграції системи, що підпорядковується іншим законам формотворення, функціонування та еволюції. Тобто домінування механічного світосприйняття створює враження, що вже не люди, а техніка і технологія починає визначати трудовий процес. Сфера обслуговування в силу відомих причин переноситься на другий план і стає предметом бізнесу.

Крім того, НТП, набуваючи поступально-динамічного розвитку значно змінив соціально-економічні передумови екологізації підприємств сфери обслуговування, а саме спричинив інформатизацію економіки та екології; збільшення варіантності вибору в сферах виробництва, обслуговування і споживання; створення передумов заміни екологічно неспроможних речовин і процесів на їх більш ефективні аналоги; зростання рівня функціональності економічних систем та їх складових; появу виробничих систем і споживчих товарів, заснованих на інформаційних принципах, запозичених у природи; зниження питомої енергоємності, матеріаломісткості й ціни виробничих процесів, виробів і послуг; виникнення індустріального метаболізму, тобто формування замкнених інтегральних систем виробництва, сфери послуг і споживання продукції за аналогією з циклами кругообігу речовин і енергії в природі; насичення ринку матеріальними благами, що сприяють розвитку ринку духовних та інформаційних благ і послуг; розвиток територіального самоврядування та збільшення можливостей обліку індивідуальних особливостей екосистем і соціальних співтовариств в управлінні економічним розвитком; інтернаціоналізацію процесів виробництва, сфери послуг і споживання продукції; міжнародну кооперацію і спеціалізацію, яка сприяла реалізації територіального чинника оптимізації компонентів життєвого циклу товарів та ін.

На нашу думку, в процесі активізації природоохоронної діяльності в умовах обслуговуючих підприємств на інноваційних засадах організації провайдингу доцільно враховувати такі сторони НТП, як: наукову – систематичне прогнозування та комплексне використання нових фундаментальних відкриттів в гуманітарній сфері у природознавстві та суспільних науках; технічну – застосування принципово нових джерел енергії, нових матеріалів, комплексно-автоматизованих систем виробництва, особливо ресурсощадливих, а також новітніх систем отримання, передачі та обробки інформації; соціальну – підвищення рівня екологічної освіченості й культури, екологізація свідомості підприємця в процесі пізнання закономірностей розвитку і нового технологічного оволодіння навколишнім природним середовищем з користю для розвитку сфери послуг та підвищення життєвого рівня населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрушків Б. М. Екологічне благополуччя та благоустрій населених пунктів – запорука здоров'я людини / Б. М. Андрушків, Н. Б. Кирич. – Тернопіль, ТОВ “Лілея”, 1996. – 187 с.
2. Бохан А. В. Екологізація підприємства в умовах трансформації економіки : дис. канд. екон. наук / А. В. Бохан // Київський національний університет імені Т. Г. Шевченка. – К. 2009.
3. Васюта О. А. Проблеми екологічної стратегії України в контексті глобального виміру : монографія / О. А. Васюта. – Тернопіль : “Гал-Друк”, 2001. – 600 с.
4. Данилишин Б. Природно-екологічний потенціал в стратегії сталого розвитку України / Богдан Данилишин // Наука та наукознавство. – 2006. – № 3. – С. 94–100.
5. Добровольський В. В. Екологічні знання : навч. посіб. / В. В. Добровольський. – К. : ВД “Професіонал”, 2005. – 304 с.
6. Інноваційні шляхи активізації природоохоронного провіаїдингу в умовах підприємства (Європейські аспекти), під заг. ред. Б. М. Андрушківа. – Тернопіль : ТзОВ “Терно-граф”. 2011. – 576 с.
7. Костин А. И. Экополитика и глобалистика : учеб. пособ. для студ. вузов / А. И. Костин. – М. : Аспект Пресс, 2005. – 418 с.
8. Основи екології. Екологічна економіка та управління природокористуванням : підручник / за заг. ред. Л. Г. Мельника, М. К. Шапочки. – Суми : ВТД “Університетська книга”, 2005. – 759 с.
9. Реймерс Н. Ф. Экология: теории, законы, правила, принципы и гипотезы. / Н. Ф. Реймерс. – М. : Россия Молодая, 1994. – 366 с.
10. Туниця Т. Ю. Збалансоване природокористування: національний і міжнародний контекст / Т. Ю. Туниця. – К. : Знання, 2006. – 300 с.
11. Урсул А. На пути к экобезопасному устойчивому развитию цивилизации / А. Урсул //Общественные науки и современность. – 1994. – № 4.

Отримано 30.03.12

УДК 616.12-008.313.2

©С. М. Маслій

Обласна клінічна лікарня, м. Рівне

КЛІНІЧНИЙ “ПОРТРЕТ” ХВОРОГО З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

КЛІНІЧНИЙ “ПОРТРЕТ” ХВОРОГО З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ – На підставі обстеження 185 хворих, які знаходились у відділенні лікування складних порушень серцевого ритму та ендоваскулярної рентгенохірургії у 2008–2011 роках детально проаналізовано особливості клінічної симптоматики і перебігу фібриляції передсердь. Виявлено клінічну гетерогенність хворих із фібриляцією передсердь, що слід враховувати при застосуванні клінічних протоколів з метою індивідуалізації лікування.

КЛИНИЧЕСКИЙ “ПОРТРЕТ” БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ – В результате обследования 185 больных, находящихся в отделении лечения сложных нарушений сердечного ритма и эндоваскулярной рентгенохирургии в 2008–2011 годах детально проанализированы особенности клинической симптоматики и течения фибрилляции предсердий. Выявлено клиническую гетерогенность больных с фибрилляцией предсердий, что необходимо учитывать для индивидуализации лечения при использовании клинических протоколов.

CLINICAL “PORTRAIT” OF A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION – Based on examination of 185 patients who were at the hospital examination and treatment in the department of complex cardiac arrhythmias and endovascular surgery during 2009–2011 clinical symptoms and course of atrial fibrillation were analyzed. Clinical heterogeneity was detected in patients with atrial fibrillation, that should be considered in the application of clinical protocols for individualizing the treatment.

Ключові слова: фібриляція передсердь, клінічна симптоматика.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, клиническая симптоматика.

Key words: atrial fibrillation, clinical symptoms.

Аритмії були і залишаються актуальною проблемою кардіології. Найпоширенішим порушенням ритму в клінічній практиці є фібриляція передсердь (ФП) [1]. Згідно з сучасними статистичними даними поширеність ФП у популяції становить 0,4–1,0 % і суттєво зростає з віком – від 0,1 % у віці менше 50 років до 9 % у 70–80 років, а в осіб понад 80 років – у 15 %. За останні 20 років частота випадків цієї патології зросла на 66 % [2].

В Україні нараховують понад 1,5 млн хворих із ФП, яка сама-собою не становить прямої загрози для життя, проте є одним із основних чинників розвитку серцевої недостатності та мозкових інсультів, від яких хворі вмирають або стають інвалідами [3]. В останнє десятиліття намітились такі негативні тенденції захворюваності на ФП – зниження віку пацієнтів, збільшення осіб із двома і більше факторами ризику даної патології [2, 4].

Питання терапії ФП широко дискутуються у сучасних наукових публікаціях і дослідженнях, проте оптимальний для віддаленого прогнозу метод лікування остаточно не визначений, що зумовлено поліетіологічністю цієї патології.

Метою дослідження стало вивчити особливості клінічної симптоматики і перебігу ФП з метою визначення основних клінічних характеристик, які презентують узагальнений “портрет” хворого на дану аритмію.

Метою дослідження було залучено 185 хворих із ФП, які знаходились на стаціонарному обстеженні й лікуванні у відділенні лікування складних порушень серцевого ритму та ендоваскулярної рентгенохірургії упродовж 2008–2011 років. Для верифікації діагнозу ФП використано критерії EHRA (2007 р.). Обстеження включало антропометричні дані, основні фактори ризику (ФР), клінічну характеристику патології, ускладнення, лабораторні та інструментальні дані (електро- й ехокардіографія), рентгенографія та аналіз протоколів лікування.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програм SPSS® v.13.0. Standart Version (SPSS Inc.). Критичний рівень значущості (р) при перевірці статистичних даних був меншим 0,05. Для порівняння середніх значень між групами використовували неспарений t-тест, при цьому критерій Стюдента застосовували в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок, які перевіряли за допомогою F-критерію Фішера та модифікованого тесту Levene. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Фібриляцію передсердь верифіковано у 185 пацієнтів, з них 122 (65,69 %) чоловіки та 63 (34,31 %) жінки (р=0,003). Середній вік хворих становив (54,77±0,98) року. Вікову і статеву структуру пацієнтів з ФП відображено на рисунку 1.

Як видно з рисунку 1, у молодому і зрілому віці ФП частіше реєстрували у чоловіків (р=0,023), а після 60 років – у жінок (р=0,050). Якщо у чоловіків до 45 років ФП розвивалась у 1,9 раза частіше, то після 74 років навпаки, у 1,9 раза частіше у жінок.

У цілому віковий і статевий диморфізм хворих із ФП відповідає загальним тенденціям розвитку серцево-судинної патології у популяціях і сучасним статистичним показникам.

Серед основних чинників ризику в обстежених домінувала артеріальна гіпертензія (АГ). Остання су-

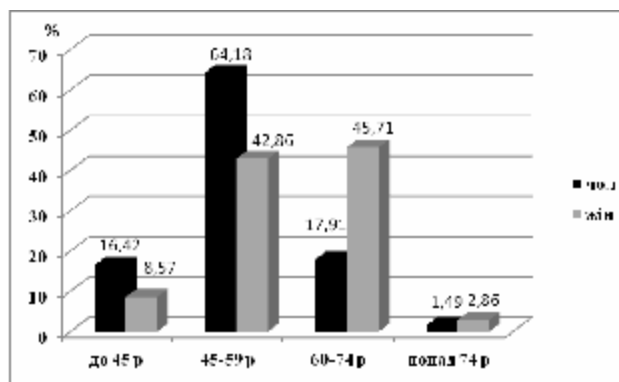


Рис. 1. Поділ хворих із фібриляцією передсердь за віком і статтю.

проводжувала ФП у 79,21 % (66,25 % чоловіків і 33,75 % жінок, $p=0,008$). Серед інших коморбідних станів частка ХОЗЛ становила 14,86 %, цукрового діабету (ЦД) 12,79 %. Тютюнокуріння констатували у третини (29,27 %) хворих із ФП.

71,2 % хворих мали ЦД 2 типу з тривалістю хвороби ($7,1\pm 2,6$) року, в решти ЦД виявлено вперше. Варто звернути увагу і на інші метаболічні порушення у хворих із ФП. Популяція обстежених пацієнтів вирізнялась наявністю надмірної маси тіла, яка зустрічалась у 65,5 % випадків, індекс Кетле в обстежених вказував на домінування ожиріння – ($30,02\pm 0,61$) $\text{кг}/\text{м}^2$. Нормальну масу тіла ($\text{IK} = (18,5-24,9) \text{кг}/\text{м}^2$) мали лише 21,35 % пацієнтів. Огрядність ($\text{IK} = (25,0-29,9) \text{кг}/\text{м}^2$) і ожиріння – $\text{IK}=(30,0-39,9) \text{кг}/\text{м}^2$ виявлено, відповідно, у 31,46 і 40,45 % хворих із ФП. Хворобливе ожиріння ($\text{IK}>40 \text{кг}/\text{м}^2$) мало місце в 6,74 % хворих, причому усі вони були середньої вікової групи, усі мали в анамнезі АГ близько 8 років, у 60 % з них виявлено також цукровий діабет, у 83,33 % – гіперхолестеринемію і гіпертригліцеридемію. Все це дало підстави діагностувати у вказаній категорії пацієнтів метаболічний синдром. Гіперурикемію виявлено у кожного третього хворого із ФП (33,33 %) порівняно з пацієнтами із синусовим ритмом і однотипними ФР (АГ, ЦД і метаболічний синдром). Середні значення рівня сечової кислоти у цій групі становили ($385,22\pm 47,85$) $\text{ммоль}/\text{л}$, у контролі – ($283,18\pm 34,85$), $p<0,05$.

Отже, за частотою головних ФР (виняток становить ожиріння) і коморбідних станів популяція обстежених пацієнтів суттєво не різнилась від хворих із ФП, представлених у сучасних епідеміологічних оглядах. Зокрема, згідно з останніми дослідженнями [5] ожиріння виявляють у 25 %, ЦД діагностують у 20 %, ХОЗЛ – у 10–15 % хворих із ФП.

У клінічній симптоматиці переважали задишка (74,12 %), відчуття серцебиття (74,12 %) і перебої в роботі серця (61,18 %), дискомфорт у грудній клітці (41,18 %), кашель (27,71 %) і ортопное (16,25 %). Рідше спостерігали запаморочення (8,24 %) і затерпання кінцівок (8,24 %), кардіалгії (5,88 %) або ангінозний синдром (5,88 %), зрідка – синкопальні стани (2,35 %).

За анамнестичними даними порушення ритму у вигляді ФП виявлено вперше у 19,05 % хворих, а середня тривалість анамнезу ФП у основної когорти пацієнтів становила ($33,51\pm 5,47$) місяця. Встановити час виникнення ФП не удалось у 15,48 % обстежених.

Обставини, за яких було виявлено ФП, поділяли наступним чином: поява симптомів аритмії – 31,58 %, маніфестація серцевої недостатності – 15,79 %, артеріальна гіпертензія – 10,53 %, реєстрація ЕКГ або проходження профогляду – по 5,25 %, ініціація з синкопального стану – 5,25 %. Проте у 26,32 % хворих ФП була безсимптомною, що співзвучно із даними інших досліджень [5], згідно з якими у третини пацієнтів ФП перебігає асимптомно (“німа форма”), що створює проблеми раннього виявлення патології. У 10,58 % пароксизм ФП виникали в гострий період інфаркту міокарда, а у 5,82 % хворих інфаркт міокарда виникав на тлі постійної форми ФП.

Детальний аналіз пароксизмів ФП дозволив виявити їх основні характеристики за частотою, тривалі-

стю, провокуючими чинниками, лікувальною тактикою та ефективністю останньої (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика пароксизмів фібриляції передсердь (%)

| Частота нападів ФП | % |
|--|-------|
| Дуже рідко (1 раз у рік) | 10,00 |
| Рідко (від 6 міс. до року) | 35,00 |
| Часто (щомісячно) | 25,00 |
| Дуже часто (в межах місяця) | 30,00 |
| Середня тривалість епізодів ФП | |
| Деякі години | 33,33 |
| До доби | 33,33 |
| До 48 год | 6,67 |
| До 72 год | 26,67 |
| Прояви ФП | |
| Симптомна ФП | 75,00 |
| Безсимптомна ФП | 25,00 |
| Провокуючі чинники пароксизмальної ФП | |
| Відсутні | 16,67 |
| Алкоголь | 3,33 |
| Фізнавантаження | 43,33 |
| Стрес (в т.ч. операції, травми) | 20,00 |
| Підвищення АТ | 10,00 |
| Переїдання, переохолодження | 6,67 |
| Спосіб закінчення пароксизму ФП | |
| Самостійно | 37,50 |
| Лікування (медикаментозне або електрична кардіоверсія) | 62,50 |

Як видно з таблиці 1, більше половини обстежених мали часті рецидиви ФП з їх тривалістю, характерною для пароксизмальної форми, яка у 2/3 випадків супроводжувалась симптомами аритмії. За вираженістю симптомів (EHRA, 2010) хворих поділили на наступні класи: відсутність симптомів (I клас) – у 25,00 %, помірні симптоми без порушення щоденної активності (II) – у 48,61 %, виражені симптоми з обмеженням активності (III) – у 22,22 % і інвалідизуюча ФП (IV) – у 4,17 %.

У 37,5 % спонтанно відновлювався синусовий ритм. Середня тривалість останнього зриву ритму в досліджуваних пацієнтів становила ($15,50\pm 5,05$) дня.

Електрокардіографічно ФП реєстрували у 68,97 %, тріпотіння передсердь – 31,03 %.

У цілому тривалість анамнезу ФП склала ($28,10\pm 4,81$) місяця, з поступовим подовженням тривалості пароксизмів, а тривалість стійкого синусового ритму – ($7,67\pm 2,33$) місяця. Багатомісячну протирецидивну антиаритмічну терапію отримувало лише 62,79 % хворих. Однак достовірної різниці у виникненні рецидиву аритмії та частоти рецидивів, порівняно із пацієнтами, які отримували лише “лікування на вимогу”, не встановлено.

Слід зазначити, що у 20 % хворих при персистуючій ФП спостерігали її трансформацію у постійну форму. В іншому випадку простежували відновлення синусового ритму в пацієнта з діагностованою попередньо тривалою постійною формою ФП, що слід розцінювати згідно з останньою класифікацією [5], як “тривало персистуючу ФП”.

У цілому за клінічними формами частка пацієнтів з персистуючою ФП (48,84 %) удвічі переважала над частотою хворих з пароксизмальною (27,90 %), $p=0,048$ і перманентною формами (23,26 %), $p=0,033$.

ВИСНОВКИ Аналіз можливих провокуючих чинників виникнення пароксизмів ФП, їх трансформації у персистуючу і перманентну форми, не дав однозначної відповіді, а розмаїття клінічних проявів і особливостей перебігу патології вказують на клінічну гетерогенність хворих із ФП що, очевидно, має вирішальне значення у виборі стратегії і тактики лікування.

Звідси **перспективним напрямком досліджень** є пошук шляхів підвищення ефективності лікування ФП з індивідуалізацією чинних клінічних стандартів надання медичної допомоги.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жаринов О. И. Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий в соответствии с новыми международными рекомендациями / О. И. Жаринов // Здоров'я України – 2006. – № 18. – С. 15.
2. Европейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) / О. С. Сичов, Г. М. Солов'ян, О. В. Срібна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 30–34.
3. Частота розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих з різними формами фібриляції передсердь неклапанного генезу та застосування антитромботичних препаратів (ретроспективне дослідження) / М. З. Чередниченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Л. О. Шабільянова // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 34–36.
4. Шуба О. В. Вивчення поширеності та оцінка факторів виникнення різних форм фібриляції-тріпотіння передсердь в неорганізованій міській популяції за даними клініко-епідеміологічного дослідження // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 2. – С. 59–62.
5. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи щодо порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 156 с.

Отримано 14.03.12

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ “НАЙБІЛЬШ РОЗПОВСЮДЖЕНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ФІЗИОТЕРАПІЇ І РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ”

19–20 квітня 2012 року

м. Тернопіль

УДК 615.383-06:616.71-018.4-02:616.71/72-007.248

©І. Р. Мисула, Т. Г. Бакалюк, Є. Є. Вахновська

**ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
Санаторій “Медобори”, Микулинецька фізіотерапевтична лікарня реабілітації**

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУЛЬФІДНОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА МАРКЕРИ КІСТКОВОГО ТА ХРЯЦТОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУЛЬФІДНОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА МАРКЕРИ КІСТКОВОГО ТА ХРЯЦТОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ – Досліджували динаміку показників кісткового та хрящового метаболізму при різних стадіях остеоартрозу, застосовуючи сульфідну бальнеотерапію. Лікувальний комплекс із включенням сірководневих ванн поліпшує стан хрящової та кісткової тканин. Дані УЗД суглобів та біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз можна використовувати для характеристики активності процесу та оцінки ефективності лікувальної тактики.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУЛЬФИДНОЙ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА МАРКЕРЫ КОСТНОГО И ХРЯЩЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ СО ЗНИЖЕННОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ – Исследовали динамику показателей костного и хрящевого метаболизма при различных стадиях ОА при применении сульфидной бальнеотерапии. Лечебный комплекс с включением сероводородных ванн улучшает состояние хрящевой и костной тканей. Данные УЗИ суставов и биохимических маркеров костного метаболизма у больных остеоартрозом можно использовать для характеристики активности процесса и оценки эффективности лечебной тактики.

STUDY OF SULFIDE BALNEOTHERAPY INFLUENCE ON BONE MARKERS AND CARTILAGINOUS METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS WITH REDUCED BONE DENSITY – There was studied the dynamics of bone and cartilage metabolism at different stages of osteoarthritis at the application of sulphide balneotherapy. Therapeutic complexes including hydrogen sulfide baths improves cartilage and bone tissue condition. Data of joints' ultrasound and biochemical markers of bone metabolism in patients with osteoarthritis can be used to characterize the process activity and evaluating of therapy effectiveness.

Ключові слова: остеоартроз, остеопороз, сульфідна бальнеотерапія.

Ключевые слова: остеоартроз, остеопороз, сульфидная бальнеотерапия.

Key words: osteoarthritis, osteoporosis, sulphide balneotherapy.

ВСТУП Проблема остеоартрозу (ОА) в останні роки набула великого медико-соціального значення, це зумовлено поширеністю хвороби, швидким розвитком функціональних порушень суглобів, зростанням показників тимчасової та стійкої втрати працездатності та різким зниженням якості життя хворих [1, 2]. Ця патологія виявляється у 10–12 % обстеженого населення Європи і США усіх вікових груп. Найбільше на-

вантаження на суспільство спостерігають у випадках поєднання остеоартрозу та остеодефіциту, які суттєво погіршують якість життя людей. Доведено взаємообтяжливий характер перебігу остеоартрозу та остеодефіциту, оскільки стан кісткової маси скелета накладає відбиток на клінічні прояви та перебіг остеоартрозу [3, 5]. Незважаючи на наявність певних розбіжностей у питаннях етіології і патогенезу ОА, немає сумніву щодо перспективності комплексного лікування ОА з пошуком медикаментозних і фізичних чинників, здатних впливати на основні механізми розвитку патологічного процесу – порушення кісткової та хрящової тканини.

Останнім часом популярність лікування природними чинниками знову зростає. Це пов'язано з його високою ефективністю і малим ризиком розвитку побічних ефектів. Одним з ефективних методів лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату є сульфідна бальнеотерапія. Механізм лікувальної дії сірководневих вод при ОА опосередковується активацією захисно-приспосувальних сил (перш за все стану імунної та гіпофізарнонадниркової систем) і посиленням місцевого кровотоку та лімфообігу, поліпшенню обмінних, трофічних процесів, активації регенераторних факторів [4].

Метою роботи стало дослідження стану хряща та біохімічних маркерів кісткового метаболізму в пацієнтів із остеоартрозом зі зниженою щільністю кісткової тканини при застосуванні сульфідної бальнеотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходилось 56 жінок (середній вік $(52,3 \pm 4,3)$ року) з остеоартрозом із зниженою щільністю кісткової тканини, які перебували на санаторно-курортному етапі реабілітації. У всіх пацієнок була менопауза, тривалість якої від 0,5 до 29 років, не мали супутніх захворювань, що могли вплинути на стан метаболізму кісткової тканини. Рентгенологічну стадію ОА встановлювали за класифікацією J. N. Kellgren і J. S. Lawrence (I ст. – 12 хворих, II ст. – 38, III ст. – 6 жінок). Показники МЩКТ визначали за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра (“Dual Energy X-Ray Absorptiometry” – DXA) фірми “Lunar corp.” (Madison,

WI) – Lunar DPX-A. У 39 пацієнток було діагностовано остеопенію, у 17 – остеопороз.

Усіх пацієнток методом рандомізації поділили на дві групи. Відчутної різниці за основними вихідними клініко-функціональними показниками між групами не спостерігали. В якості контролю обстежено 10 практично здорових людей відповідного віку. Лікувальний комплекс санаторно-курортного етапу реабілітації в двох групах включав: заняття лікувальною гімнастикою, інтерференцтерапію на уражені суглоби, аплікацію голубої глини, пневмомасаж. Схема лікування між досліджуваними групами відрізнялася застосуванням бальнеофакторів: у першій групі застосовували сірководневі ванни, концентрацією 80 мг/л, тривалістю 15 хв при температурі води 36–37 °С, на курс 8 процедур; в другій групі – хлоридно-натрієві ванни, концентрацією 25 г/л, тривалістю 15 хв при температурі води 36–37 °С, на курс 8 процедур. Перед початком призначених процедур та після отриманого курсу лікування пацієнткам було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження.

Для оцінки ступеня вираженості больового синдрому в суглобах ми використали візуальну аналогову шкалу (ВАШ), а для характеристики функціональних порушень – анкету для визначення альгофункціонального індексу Lequesne та опитувальник Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) [1]. Усім хворим було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) колінних суглобів на апараті “Honda-2000” (Японія) з використанням конвексного мультисистотного датчика за стандартною методикою [1, 6]. При проведенні УЗД суглобів оцінювали структуру і товщину суглобового хряща, величину суглобової щілини, крайові кісткові розростання, дефекти кісткових поверхонь, стан зв'язок, сухожилів та м'язів. У сироватці крові визначали показники мінерального обміну (вміст загального кальцію та неорганічного фосфору), маркери кісткоутворення (лужна фосфатаза, паратгормон). Дослідження

концентрації кальцію, фосфору та активності лужної фосфатази проводили на біохімічному аналізаторі крові “SCREEN MASTER PLUS”, дослідження рівня паратгормону (ПТГ) імуноферментним аналізатором “STAT-FAX 303”.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми “Microsof Exel” та “Statistica – 6,0”. Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані результати свідчать про те, що у хворих із ОА після застосування лікувального комплексу із включенням сірководневих ванн спостерігали більш виражене зменшення больового синдрому та підвищення функціональної активності пацієнтів. Оцінюючи отримані результати УЗД суглобів, було відмічено, що вираженість патологічних змін, які зафіксовані, сонографічно залежала від стадії остеоартрозу і під впливом бальнеологічних лікувальних комплексів динаміку артросонографічних показників спостерігали лише при наявності явищ синовіту та бурситу. Концентрація кальцію і фосфору в крові хворих першої та другої груп практично не змінювалась. Активність лужної фосфатази у крові хворих на остеоартроз із зменшеною щільністю кісткової тканини перевищувала значення контролю і під впливом сульфідної бальнеотерапії мала тенденцію до зниження, що свідчить про зменшення активності процесів ремоделювання кістки (табл. 1).

З урахуванням того, що стан фосфорно-кальцієвого обміну так само, як і кісткового ремоделювання контролюються складною гормональною системою, ми вивчали рівень паратгормону (ПТГ). Аналіз результатів показав, що рівень ПТГ під впливом сульфідної бальнеотерапії, порівняно з лікувальним комплексом із застосуванням хлоридно-натрієвих ванн, суттєво знижувався, що дозволяє припустити про сповільнення процесів ремоделювання субхондральної кістки.

Таблиця 1. Динаміка показників кісткового та хрящового метаболізму в пацієнтів із ОА при застосуванні бальнеотерапії

| Показники | Контрольна група (n=10) | Перша група (n=28) | Друга група (n=28) |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| Товщина гіалінового хряща (мм) | 3,4±1,34 | 1,86±0,05 | 1,84±0,07 |
| Кальцій (ммоль /л) | 2,45±0,02 | 1,94±0,07 | 1,88±0,03 |
| | | 2,28±0,07 | 2,30 ±0,04 |
| Фосфор (ммоль /л) | 1,26±0,05 | 2,32±0,03 | 2,31±0,05 |
| | | 1,21±0,03 | 1,19±0,08 |
| Лужна фосфатаза (норма до 117 Од/л) | 74,7±0,14 | 1,22±0,05 | 1,21±0,01 |
| | | 132±0,14 * | 129±0,12 |
| Паратгормон (норма 10,4–66,5 пг/мл) | 49,7±0,23 | 113±0,13 | 122±0,09 |
| | | 82,3±0,16* | 79,2±0,21 |
| Індекс Lequesne (бали) | | 69,6±0,12 | 75,4±0,17 |
| | | 7,2±0,6* | 7,4±0,2 |
| Індекс WOMAC (бали) | | 3,8±0,3 | 4,5±0,6 |
| | | 3,89±0,76* | 4,12±0,34 |
| Біль у суглобах за ВАШ (мм) | | 1,32±0,91 | 2,43±0,75 |
| | | 56,8±1,2* | 54,6±1,8 |
| | | 21,5±1,6 | 26,3±1,7 |

Примітки: 1. У числівнику – показники до лікування, в знаменнику – після;
2. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).

ВИСНОВКИ У хворих на остеоартроз зі зниженою щільністю кісткової тканини лікувальний комплекс із включенням сульфідної бальнеотерапії має протибольову дію, поліпшує функціональний стан суглобів, підвищує якість життя, сприяє зменшенню активності резорбції кісткової тканини за рахунок зниження рівнів паратгормону та лужної фосфатази. Дані артросонографії та біохімічних маркерів кісткового метаболізму в пацієнтів із остеоартрозом можна використовувати для характеристики активності процесу та оцінки ефективності лікувальної тактики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. Н. Остеоартроз: практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – Киев : Морион, 2005. – 601 с.
2. Насонова В. А. Перспективы развития ревматологии в XXI веке / В. А. Насонова // Терапевтический архив. – 2008. – № 80(5). – С. 5–8.
3. Сияченко О. В. Гендерные особенности остеопороза у больных остеоартрозом / О. В. Сияченко, Е. В. Добровинская, Н. В. Науменко // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 1(39). – С. 31–37.
4. Терешина Л. Г. Анализ переносимости бальнеотерапии при остеоартрозе / Л. Г. Терешина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2002. – № 4. – С. 48–49.
5. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis / H. Blain, P. Chavassieux, N. Portero-Muzy, F. Bonnel // Bone. – 2008. – № 43(5). – P. 862–868.
6. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: a comparative study with clinical and radiographic assessment / E. Naredo, F. Cabero, M. J. Palop [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – № 13(7). – P. 568–574.

Отримано 20.04.12

БІОФІЗИЧНІ ПІДХОДИ ДО МІКРОСКОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЕМОДИКОЗУ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА

БІОФІЗИЧНІ ПІДХОДИ ДО МІКРОСКОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЕМОДИКОЗУ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА – Висока оптична активність структурних компонентів збудника демоцикозу – кліща *Demodex folliculorum* покладена в основу високочутливого біофізичного методу на принципових засадах поляризованої флуоресценції.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДЕМОДИКОЗА У БОЛЬНЫХ С РОЗАЦЕА – Высокая оптическая активность структурных компонентов возбудителя демоцикоза – клеща *Demodex folliculorum* положена в основу высокочувствительного биофизического метода на принципиальных основаниях поляризованной флуоресценции.

BIOPHYSICAL APPROACHES TO THE MICROSCOPIC DIAGNOSIS OF DEMODECOSIS IN PATIENTS WITH ROSACEA – High optical activity of the structural components of the pathogen demodexosis – *Demodex folliculorum* mite is the basis for highly sensitive biophysical method to fundamental principles of polarized fluorescence.

Ключові слова: демоцикоз, оптична активність, поляризована флуоресценція, мікроскопічна діагностика.

Ключевые слова: демоцикоз, оптическая активность, поляризованная флуоресценция, микроскопическая диагностика.

Key words: demodexosis, optical activity, polarized fluorescence, microscopic diagnosis.

ВСТУП Розацеа – одне з поширених дерматологічних захворювань із частотою стрівальності в популяції від 1 до 10 % [1, 2]. Даний дерматоз виникає за умови реалізації як ендогенних, так і екзогенних чинників. Із зовнішніх чинників, які сприяють і ускладнюють перебіг розацеа, на даний час має значення наявність супутньої інвазії кліщами роду *Demodex* [2–4]. Хоча вплив цих кліщів на перебіг дерматозу в ряду науковців викликає сумнів. Актуальність проблеми своєчасної діагностики демоцикозу зумовлена тенденцією поширення паразитозу, що не в останню чергу пов'язана із зниженням опірної здатності людського організму внаслідок зростання системного несприятливого впливу чинників довкілля [4–7]. З іншого боку, звертає увагу недостатній рівень методичного забезпечення лабораторно-діагностичного процесу перш за все у зв'язку [8–11] із особливостями структури збудника з притаманною йому низькою стабільністю тонких кутикулярних стінок і надзвичайно високою їх прозорістю до світла. Це відбувається, наприклад, у процесі формування нової особини у тілі попередника, завдяки тісному приляганню її оболонки до кутикули попередника, через що диференціювати зовнішній скелет нової особини вдається лише під час линьки кліщів. Нерідко саме це унеможливує за допомогою традиційної світлооптичної мікроскопії спостерігати за процесом формування кутикули прото- і дейтонімф в оболонці попередника. Вказані недоліки традиційної мікроскопічної діагностики демоцикозу, власне, й зумовили пошук чутливіших та інформативніших методів мікроскопічного аналізу матеріалу від хворих на розацеа й супутній демоцикоз.

Метою дослідження стало підвищити точність та інформативність мікроскопічної діагностики демоцикозу в пацієнтів із розацеа на принципових засадах біофізичного методу дослідження, а саме поляризованої флуоресценції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебувало 140 пацієнтів із розацеа, серед яких переважали жінки, їх було 116 (82,9 %), та 24 (17,1 %) чоловіки. Середній вік обстежених коливався в межах $33,2 \pm 1,1$. Хворі перебували на амбулаторному лікуванні в Тернопільському обласному шкірно-венерологічному диспансері та лікувальному центрі Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Діагноз супутнього демоцикозу встановлено за умови виявлення на 1 см^2 ураженої ділянки шкіри понад 5 особин *Demodex folliculorum* при мікроскопічному дослідженні патологічного матеріалу, який було взято з уражених ділянок шкіри хворих на розацеа [2].

Доцільність застосування методу люмінесцентної мікроскопії, зокрема на принципових засадах поляризованої флуоресценції, впливає із відомої здатності поляризованого світла взаємодіяти із оптично-активними біомакромолекулами [12]. Фізична сутність вказаної взаємодії, як відомо, виступає підосною досягнення високого рівня контрастності зображення біооб'єкта, зокрема тіла паразита, а отже, істотного підвищення точності та інформативності діагностичного методу в цілому. Хід дослідження в загальному випадку полягав у поміщенні на предметне скло відбитку на адгезивній оптично-прозорій плівці (скоч) з поверхні ураженої шкіри хворих на розацеа і візуалізації зображення у поляризованому світлі в полі. Певні зміни у методику аналізу вносили відповідно до конкретних завдань дослідження. Так, з метою визначення біоценозу шкіри у пацієнтів із розацеа поверхню шкіри зони ураження попередньо обробляли водним розчином пероксиду водню, на яку після підсихання здійснювали аплікацію скоча, який наступного дня знімали і досліджували в поляризаційному мікроскопі [12]. Вказаний методичний прийом застосовано при розробці й оцінці ефективності нового діагностичного на основі приманки у вигляді нанесеного на скоч моношару порошкоподібного субстрату кріоліофілізованої шкіри [13]. Іншим технічним рішенням аналогічного типу виконано діагностично спрямоване накопичення збудника демоцикозу – кліща на предметному склі, для чого на предметне скло під скоч із відбитком з епідермісу вводили 20–40 мкл свіжоцитратної крові пацієнта з розацеа. Діагностичний висновок про наявність демоцикозу робили за появою в мікропрепараті характерних підвищень, утворених вкритими моношаром цитратної крові тілами кліщів у вигляді “барханів”. Аналогічним чином вказаний прийом використано при вивченні характеру взаємодії із кліщами на предметному склі мікро- і наносфер кристалічного кремнію, а також ан-

тисептика декасану. Конкретно дослідження полягало у нанесенні на субстрат біоматеріалу на предметному склі 20–40 мкл водного розчину декасану в 0,02 % концентрації з наступною візуалізацією результатів у полі зору поляризаційного мікроскопа.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Основним результатом проведених досліджень слід визнати встановлену нами високу оптичну активність структурних елементів тіла кліща, що проявляється вираженим рівнем контрастності флуоресценції збудника у поляризованому світлі (рис. 1). Наведена особливість набуває особливо важливого значення для діагностичних досліджень з огляду на нестійкість структури кліща за умов елімінації збудника з природних умов паразитування. При цьому типовий характер світіння і розташування паразита в площині мікропрепарату з характерними порожнинами довкола набуває значення специфічної диференційно-діагностичної ознаки (рис. 2).

Запропонований методичний прийом виявився базовим для вирішення низки науково-практичних завдань. Так, у результаті вивільнення атомарного кисню на шкірі пацієнта з розацеа й супутнім демодикозом внаслідок розкладу пероксиду водню істотно збільшився активний вихід на поверхню значної кількості кліщів, що було виявлено у відбитку на скочі поляризаційно-флуоресцентним методом.

Аналогічно високу чутливість запропонованої методики виявлено при дослідженні ефективності біоорганічної приманки – порошкоподібного субстрату кріоліофілізованої ксеногенної шкіри. Вказаний феномен проявився посиленою елімінацією із глибинних шарів шкірного покриву осіб з розацеа кліщів – збудників демодикозу. Останнє набуває відповідного значення не тільки в лікувальному, але й діагностичному аспектах.

На особливий інтерес заслуговують результати діагностичного дослідження наявності кліщів у біоматеріалі від хворого на розацеа (відбиток епідермісу) шляхом інкубації із свіжоцитратною кров'ю. Помітні під мікроскопом підвищення (рис. 3, А і Б), вкриті тонким шаром цитратної крові тіла кліщів у вигляді своєрідних “барханів”, набувають значення патогномонічних утворів.

Діагностично значимими виявилися результати дослідження взаємодії кліщів у відбитку епідермісу хворих на розацеа на предметному склі із мікро- і наносферами кристалічного кремнію. Встановлений цитодеструктивний вплив останніх при інкубації з кліщами проявляється, як видно на рисунках 4 та 5, деформацією поверхні тіла збудника паразитозу, особливо його кутикули, і може розглядатися не тільки з позицій діагностичного і лікувального використання, але й набуває значення високоінформативного інструменту дослідження, зокрема у сфері вивчення проблемних питань біонанотехнологій.

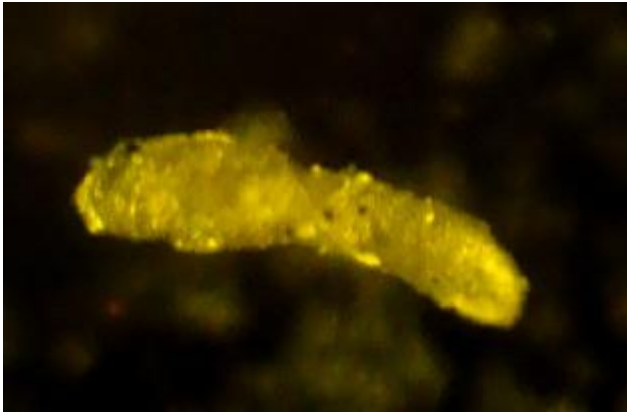


Рис. 1. Флуоресценція кліща у відбитку з епідермісу в поляризованому світлі. МС 200. х 400.

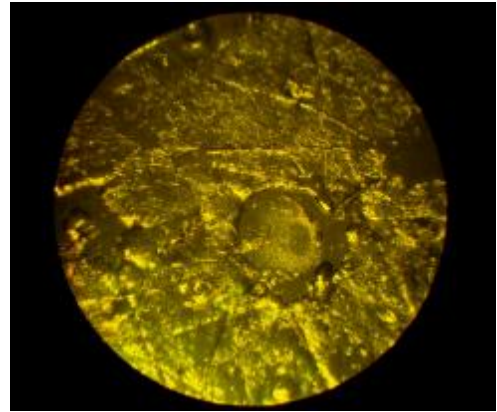
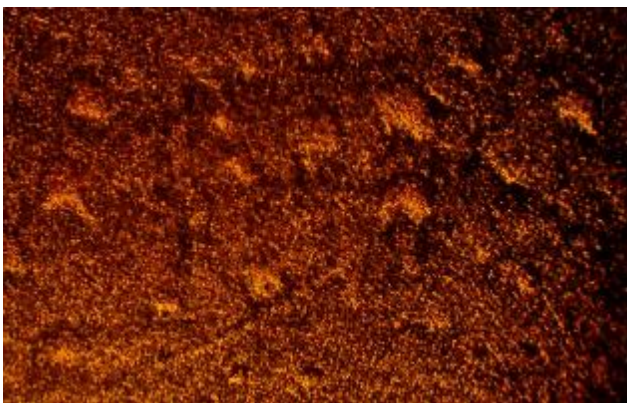
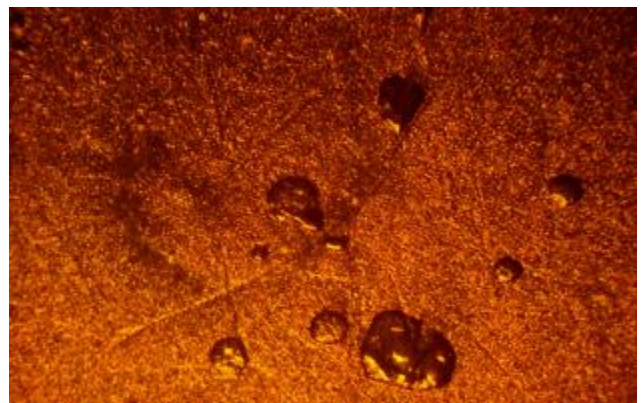


Рис. 2. Інтенсифікація виходу кліща на поверхню шкіри пацієнта внаслідок дії порошкоподібної біоорганічної приманки.



А



Б

Рис. 3. Цитотоксична (гемолітична) активність кліща *in vitro* через 2 (А) і 24 год (Б).

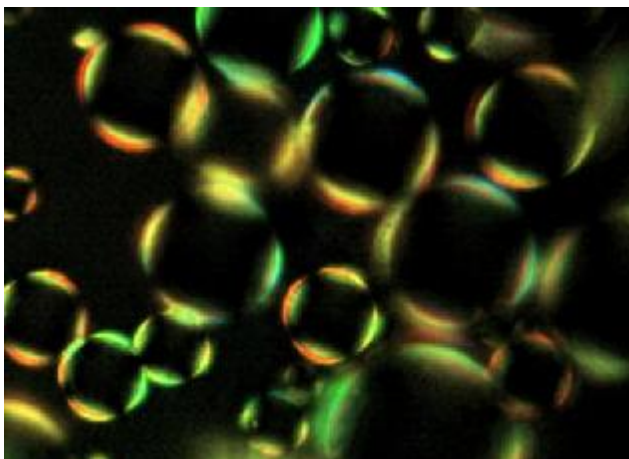


Рис. 4. Мікросфери кристалічного кремнію. Поляризована флуоресценція. МС 200. х 400.

Особливий інтерес викликають результати дослідження взаємодії кліщів – збудників демодекозу з антисептиком декасаном із притаманною йому протимікробною, противірусною і фунгіцидною активністю за рахунок мембранодесруктивної дії на молекулярному рівні.

Встановлена властивість декасану індукувати знерухомлення і кристалізацію кліща при висиханні мікропрепарату *in vitro* відкриває перспективи подальшого вивчення явища з нових методологічних позицій. Утворення оптично-активних мікрокристалів у формі тетраедру за участю кліща і декасану (рис. 6) окреслюють нову сферу перспективних досліджень у зазначеному напрямку.

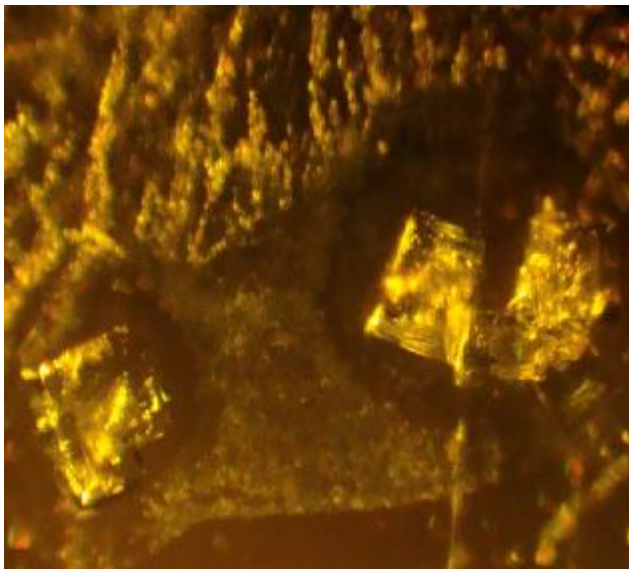


Рис. 6. Кристалізовані тіла кліщів внаслідок взаємодії із декасаном *in vitro*. Поляризована флуоресценція. МС 200. х 150.

ВИСНОВОК Висока оптична активність структурних елементів збудника демодекозу – кліща *Demodex folliculorum* складає підґрунтя нового перспективного методу лабораторно-діагностичного дослідження у хворих на розацеа на принципових засадах високоінформативного методу поляризованої флуоресценції.

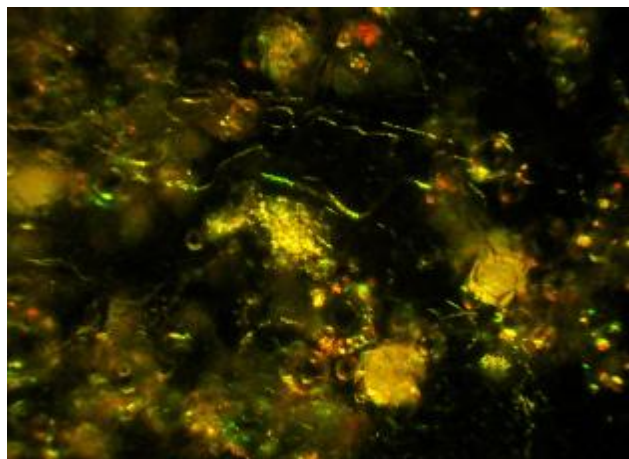


Рис. 5. Взаємодія мікро- і наносфер кремнію з кліщами *in vitro*. Поляризована флуоресценція. МС 200. х 80.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Потекаев Н. Н. Розацеа. Новый взгляд на старую проблему / Н. Н. Потекаев // Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии. – Сборник научных работ (под ред. В. А. Виссарионова). – М., 2001. – С. 88–93.
2. Коган Б. Г. Диагностика і терапія розацеа, демодекозу, дерматиту періорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук / Коган Б. Г. – Київ, 2006. – 44 с.
3. Бутов Ю. С. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи / Ю. С. Бутов, О. Е. Акилов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 2. – С. 53–58.
4. Бутов Ю. С. Обоснование нового подхода к классификации демодекоза кожи / Ю. С. Бутов, О. Е. Акилов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2002. – № 1. – С. 87–88.
5. Лошакова В. И. Демодекоз – актуальная проблема современной дерматокосметологии / В. И. Лошакова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 1. – С. 79–80.
6. Демодекоз : учебное пособие / А. А. Антоньев, В. Н. Шеварова, К. М. Гуссейн-Заде, Д. Д. Агакишиев М. – 1988. – 156 с.
7. Кошевенко Ю. Н. Проблемы демодекса в косметологии / Ю. Н. Кошевенко // Косметика и медицина. – 2001. – № 3. – С. 28–33.
8. Коган Б. Г. Диагностика демодекоза / Б. Г. Коган, В. Т. Горголь // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2008. – № 1–2 (11). – С. 286–287.
9. Акилов О. Е. Особенности иммунного ответа у больных дерматозами, осложненными тяжелой инвазией антропофильных клещей рода *Demodex* / О. Е. Акилов, И. А. Власова, С. В. Казанцева // Иммунология. – 2002. – № 1. – С. 43–47.
10. Азнабаев Н. Т. Демодекоз глаз / Н. Т. Азнабаев, В. Б. Мальханов, Е. И. Гумсрова // Клиническая офтальмология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 7–9.
11. Верхогляд И. В. Современная антипаразитарная терапия демодекоза / И. В. Верхогляд // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 4. – С. 89–90.
12. Пат. 40079 (UA) G01N 21/21, A61B 10/00. Спосіб визначення біоценозу шкіри у хворих на рожеві вугри / М. Т. Ковальчук – № u200812128 від 13.10.2008; опубл. 25.03.2009, Бюл. № 6.
13. Пат. 91611 (UA) A61B 10/00, G01N 33/483. Діагностикум для виявлення шкірних паразитів – збудників демодекозу / М. А. Андрейчин, М. Т. Ковальчук, В. В. Дем'яненко – № a200813068 від 10.11.2008; опубл. 10.08.2010, Бюл. № 15.

Отримано 20.04.12

ДИНАМІКА ГЛІКОЛІЗОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

ДИНАМІКА ГЛІКОЛІЗОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ – У роботі проведено оцінку рівня глікованого гемоглобіну в пацієнтів із цукровим діабетом 1 і 2 типів у Тернопільській області. Показано, що середній рівень глікованого гемоглобіну в 2011 році по Тернопільській області ймовірно знизився порівняно з 2009 роком. Збільшилося число компенсованих хворих з 4,65 до 6 %, зменшилася кількість некомпенсованих хворих з 80,83 до 79 % в 2011 році. Серед районів найкращий показник компенсації цукрового діабету відзначено у хворих Бережанського району.

ДИНАМІКА ГЛІКОЛІЗОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНА У ПАЦІЄНТІВ С САХАРНИМ ДІАБЕТОМ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ – В роботі проведена оцінка рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів с сахарним діабетом 1 і 2 типів в Тернопільській області. Показано, що середній рівень глікованого гемоглобіна в 2011 році по Тернопільській області вероятно знизився в сравненні с 2009 годом. Увеличилось число компенсованных больных с 4,65 до 6 %, уменьшилось количество некомпенсированных больных с 80,83 до 79 % в 2011 году. Среди районов наилучший показатель компенсации сахарного диабета отмечено у больных Бережанского района.

DYNAMIC CHANGES OF GLYCATED HAEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN TERNOPIIL REGION – In this article there was performed the evaluation of glycated haemoglobin levels in patients with diabetes mellitus of 1 and 2 types in Ternopil region. It was revealed, that average level of glycated haemoglobin in 2011 in Ternopil region decreased reliably in comparison to 2009. It was found that number of patients with compensated disease increased from 4,65 to 6 % and decreased number of noncompensate patients from 80,83 to 79 % in 2011. The best result of compensation of diabetes mellitus was shown in patients of Berezhany region.

Ключові слова: глікований гемоглобін, цукровий діабет.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сахарный диабет.

Key words: glycated haemoglobin, diabetes mellitus.

ВСТУП Епідеміологічні дослідження в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих на цукровий діабет як першого, так і другого типів [1, 4].

На сьогодні цукровий діабет є однією серед десяти провідних причин смерті населення розвинутих країн. Ризик несприятливого завершення хвороби зростає не стільки зі збільшенням тривалості захворювання, скільки через відсутність компенсації цукрового діабету.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації, оприлюднених у 2007 році, ступінь компенсації цукрового діабету у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу залежить від цільових параметрів глікемічного контролю. До них належать: глікований гемоглобін, глюкоза плазми натще, глюкоза плазми через 2 год після прийому їжі. Найоб'єктивнішим і довготерміновим показником ступеня компенсації цукрового діабету є глікований гемоглобін (HbA1c). У здорових людей він становить 4–6 % від загальної кількості гемоглобіну. У хворих на цукровий діабет 1 типу критерії компенсації є наступні: менше 6,5 % – добрий, 6,5–7,5 % – задовільний, більше 7,5 % – незадовільний [2, 3].

Варто пам'ятати, що нормалізацію рівня глікованого гемоглобіну спостерігають на 4–6 тижні після стабілізації при нормальному рівні вмісту глюкози в крові. Запропоновані у даний час методи визначення глікованого гемоглобіну виявляють різні його субфракції: одні вимірюють HbA1, другі – HbA1c, треті – тотальний глікогемоглобін (GHb). Форма HbA1c кількісно переважає і тому найточніше відображає ситуацію.

Необхідно врахувати, що результат тесту може бути спотворений під впливом будь-яких чинників, які впливають на середню тривалість життя еритроцитів (кровотечі, переливання крові, залізодефіцитна анемія тощо). Високий рівень глікованого гемоглобіну може бути не лише симптомом цукрового діабету, а й вираженого дефіциту заліза. Зниження рівня глікованого гемоглобіну відмічають при частих гіпоглікеміях, гемолітичній анемії, переливаннях крові, кровотечах.

На даний час почало все більше з'являтися публікацій щодо недоцільності надмірно жорсткого зниження рівня глікованого гемоглобіну, особливо в осіб старшої вікової групи та з наявністю серцево-судинної патології. Для пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією рекомендований рівень глікованого гемоглобіну 7,0–7,5 %, а для похилих людей – до 8,0 %. У цій категорії пацієнтів контроль за АТ є більш важливим, ніж контроль глікемії [5, 6].

Метою дослідження стало вивчити ефективність лікування за показниками ступеня компенсації в пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів у Тернопільській області.

Ми обстежили 340 хворих на цукровий діабет 1 типу та 285 пацієнтів з 2 типом. Тривалість діабету – від 2 до 35 років. Вік пацієнтів – від 20 до 75 років. Усі хворі на цукровий діабет 1 і 2 типів отримували інсулінотерапію: генно-інженерними (хумодаром Р та хумодаром В; фармасуліном Н та фармасуліном HNP; актрапідом і протафаном), аналогами людських інсулінів (новорапідом, левеміром, епайдрою та лантусом).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою довготривалого моніторингу за перебігом цукрового діабету і контролем ефективності лікування хворих визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Для цього здійснювали забір капілярної крові з пальця. Аналіз проводили у зручний для пацієнтів час, використовуючи портативний апарат і-сhroma з набором тест-смужок та реактивами цієї ж фірми. Показником компенсації цукрового діабету було взято такі критерії: HbA1c до 6,5 % – добра компенсація, 6,5–7,5 % – задовільна, понад 7,5 % – незадовільна.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики й кореляційного аналізу за допомогою пакета прикладних програм “Microsoft Excel for Windows 2000” на персональному комп'ютері “Pentium 4”. Статистичний аналіз здійснювали з використанням критеріїв Фішера та Стьюдента. Зміни вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми обстежили 190 пацієнтів з цукровим діабетом у 2009 році й 625 в 2011 році. З них від ЦД 1 типу в 2009 році страждало 103 особи, 2 типу – 87 осіб відповідно. У 2011 році – від 1 типу – 340 осіб, 2 типу – 285 осіб. Після визначення показників глікованого гемоглобіну отримано певні результати. У 2009 році середній показник глікованого гемоглобіну в пацієнтів із цукровим діабетом становив у жителів м. Тернополя $(9,33 \pm 0,11)$ %; жителів Козівського району – $(9,03 \pm 0,05)$ %; пацієнтів з Бережанського району – $(8,81 \pm 0,26)$ %; Підволочиського – $(10,02 \pm 0,82)$ %; Збараського – $(9,68 \pm 2,6)$ %; Тербовлянського – $(10,95 \pm 1,2)$ %; Буцацького – $(11,2 \pm 0,3)$ %; Чортківського – $(10,27 \pm 0,1)$ %; Заліщицького – $(11,2 \pm 1,4)$ %; Монастириського – $(12,24 \pm 0,98)$ % відповідно. Середній HbA1c у хворих на цукровий діабет у Тернопільській області складав $(10,2 \pm 0,07)$ %.

У 2011 році середній показник глікованого гемоглобіну в пацієнтів із цукровим діабетом становив у жителів м. Тернополя – $(9,36 \pm 0,12)$ % ($p > 0,05$); жителів Козівського району – $(9,75 \pm 0,13)$ % ($p > 0,05$); пацієнтів з Бережанського району – $(8,18 \pm 0,16)$ % ($p > 0,05$); Підволочиського – $(10,01 \pm 0,06)$ % ($p > 0,05$); Збараського – $(9,88 \pm 0,07)$ % ($p > 0,05$); Тербовлянського – $(9,1 \pm 0,09)$ % ($p < 0,001$); Буцацького – $(10,15 \pm 0,27)$ % ($p < 0,001$); Чортківського – $(10,12 \pm 0,19)$ % ($p > 0,05$); Заліщицького – $(9,74 \pm 0,08)$ %; Монастириського – $(9,99 \pm 0,11)$ % відповідно. Середній HbA1c у хворих на цукровий діабет у Тернопільській області складав $(9,72 \pm 0,06)$ % ($p < 0,002$).

Середній показник у хворих на цукровий діабет 1 типу в 2009 році серед жителів Тернопільської області становив у мешканців м. Тернополя – $(9,02 \pm 0,17)$ %; Козівського району – $(9,03 \pm 0,13)$ %; Бережанського району – $(8,81 \pm 0,08)$ %; Підволочиського – $(10,02 \pm 0,09)$ %; Збараського – $(9,68 \pm 0,07)$ %; Тербовлянського – $(10,95 \pm 0,07)$ %; Буцацького – $(11,2 \pm 0,16)$ %; Чортківського – $(10,27 \pm 0,19)$ %; Заліщицького – $(11,21 \pm 0,21)$ %; Монастириського – $(12,24 \pm 0,24)$ % відповідно. Середній HbA1c у хворих на цукровий діабет 1 типу в Тернопільській області складав $(10,24 \pm 0,07)$ %.

Середній показник у хворих на цукровий діабет 2 типу в 2009 році серед жителів Тернопільської області становив у мешканців м. Тернополя – $(9,83 \pm 0,16)$ %; Козівського району – $(9,98 \pm 0,07)$ %; Бережанського району – $(9,81 \pm 0,26)$ %; Підволочиського – $(10,23 \pm 0,19)$ %; Збараського – $(11,04 \pm 0,05)$ %; Тербовлянського – $(8,9 \pm 0,14)$ %; Буцацького – $(10,11 \pm 0,07)$ %; Чортківського – $(9,76 \pm 0,05)$ %; Заліщицького – $(10,04 \pm 0,16)$ %; Монастириського – $(9,96 \pm 0,24)$ % відповідно. Середній HbA1c у хворих на цукровий діабет 2 типу в Тернопільській області складав $(10,06 \pm 0,07)$ %.

Середній показник у хворих на цукровий діабет 1 типу в 2011 році серед жителів Тернопільської області становив у мешканців м. Тернополя – $(9,44 \pm 0,07)$ % ($p > 0,05$); Козівського району – $(9,71 \pm 0,02)$ % ($p > 0,05$); Бережанського району – $(8,0 \pm 0,06)$ % ($p < 0,001$); Підволочиського – $(10,06 \pm 0,06)$ % ($p > 0,05$); Збараського – $(10,11 \pm 0,07)$ % ($p > 0,05$); Тербовлянського – $(9,0 \pm 0,12)$ % ($p < 0,001$); Буцацького – $(10,7 \pm 0,23)$ % ($p < 0,001$); Чортківського – $(10,11 \pm 0,16)$ % ($p > 0,05$); Заліщицького – $(10,15 \pm 0,27)$ % ($p < 0,001$); Монастирись-

кого – $(10,13 \pm 0,19)$ % ($p < 0,001$) відповідно. Середній HbA1c у хворих на цукровий діабет 1 типу в Тернопільській області складав $(9,81 \pm 0,08)$ % ($p > 0,05$).

Середній показник у хворих на цукровий діабет 2 типу в 2011 році серед жителів Тернопільської області становив у мешканців м. Тернополя – $(9,29 \pm 0,08)$ % ($p > 0,05$); Козівського району – $(9,8 \pm 0,14)$ % ($p > 0,05$); Бережанського району – $(8,36 \pm 0,09)$ % ($p < 0,001$); Підволочиського – $(9,96 \pm 0,08)$ % ($p < 0,001$); Збараського – $(9,65 \pm 0,13)$ % ($p < 0,001$); Тербовлянського – $(9,2 \pm 0,07)$ % ($p > 0,05$); Буцацького – $(9,6 \pm 0,08)$ % ($p < 0,001$); Чортківського – $(10,14 \pm 0,12)$ % ($p > 0,05$); Заліщицького – $(9,33 \pm 0,05)$ % ($p < 0,001$); Монастириського – $(9,86 \pm 0,12)$ % ($p > 0,05$) відповідно. Середній HbA1c у хворих на цукровий діабет 2 типу в Тернопільській області складав $(9,96 \pm 0,04)$ % ($p > 0,05$).

Серед обстежуваних в 2009 році у відсотковому співвідношенні кількість осіб з HbA1c до 7 % становила 3,92 %, з HbA1c від 7,0 до 8,0 % – 14,8 %, з HbA1c понад 8,0 % – 81,4 % відповідно.

В 2011 році у відсотковому співвідношенні кількість осіб з HbA1c до 7 % становила 6 %, з HbA1c від 7,0 до 8,0 % – 13 %, з HbA1c понад 8,0 % – 79 % відповідно.

ВИСНОВКИ 1. Середній рівень глікованого гемоглобіну в обстежуваних жителів Тернопільської області за 2009 рік складав $(10,2 \pm 0,070)$ %, що свідчить про незадовільну компенсацію цукрового діабету. Компенсованими виявилися 4,65 % хворих, субкомпенсованими – 15,11 %, некомпенсованими – 80,83 %.

2. У 2011 році середній рівень глікованого гемоглобіну в обстежуваних жителів Тернопільської області за рік склав $(9,72 \pm 0,06)$ %, що свідчить про незадовільну компенсацію цукрового діабету. Компенсованими виявилися 6 % хворих, субкомпенсованими – 13 %, некомпенсованими – 79 %. Проте враховуючи значно більшу кількість обстежуваних пацієнтів у 2011 році, можна говорити про чітку тенденцію до збільшення кількості хворих на компенсований діабет у Тернопільській області.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Медицина, 2007. – 112 с.
2. Балаболкин М. И. Новые аспекты действия глимепераида у больных сахарным диабетом 2-го типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская // Міжнар. ендокрин. журн. – 2010. – № 2 (26). – С. 45–52.
3. Булатова С. В. Результаты определения гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом / С. В. Булатова, Н. Ю. Трельская, Я. Б. Бейкин // Клинико-лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 61–62.
4. Власенко М. В. Сучасні аспекти корекції гіперглікемії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / М. В. Власенко // Міжнар. ендокрин. журн. – 2010. – № 2 (26). – С. 24–34.
5. Ендокринологія / За ред. проф. П. М. Боднара. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 464 с.
6. Каминский А. В. Метформин – основа для медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / А. В. Каминский // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 2 (26). – С. 61–63.
7. Приступок О. М. Жирова маса тіла у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням / О. М. Приступок, М. В. Бодян // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 2 (20). – С. 11–13.

Отримано 15.03.2012

УДК 616.14-007.64-089.819:615.832.7]-089.168.1-06

©В. Б. Гощинський, М. В. Гаврилюк, П. В. Гощинський

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

СТРУКТУРА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ ВАРИКОЗНИХ ВЕН НИЖНИХ КІНЦІВОК

СТРУКТУРА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ ВАРИКОЗНИХ ВЕН НИЖНИХ КІНЦІВОК – Проаналізовано частоту ускладнень після виконання операції ендовенозної лазерної коагуляції варикозних вен нижніх кінцівок. Вказано причини, що призводять до цих ускладнень.

СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ – Проанализирована частота осложнений после выполнения операции эндовенозной лазерной коагуляции варикозных вен нижних конечностей. Указано причины, которые приводят к этим осложнениям.

STRUCTURE OF COMPLICATIONS AFTER IMPLEMENTATION OF ENDOVENOUS LASER COAGULATION OF VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITIES – Frequency of complications is analysed after implementation of operation of endovenous laser coagulation of varicose veins of lower extremities. There are indicated the reasons which result in these complications.

Ключові слова: варикозна хвороба, ендовенозна лазерна коагуляція.

Ключевые слова: варикозная болезнь, эндовенозная лазерная коагуляция.

Key words: varicose illness, endovenous laser coagulation.

ВСТУП Аналіз накопиченого досвіду застосування малоінвазивних технологій у лікуванні варикозної хвороби нижніх кінцівок (ВХНК) свідчить про перспективність цього напрямку. Це стосується і ендовенозної лазерної коагуляції варикозних вен (ЕВЛК). Вона останнім часом із технологій, які використовують лише елітні клініки, поступово перетворюється у лікувальний метод, доступний широкому загалу хірургів.

Однак безпека та ефективність ендовенозної лазерної коагуляції залишаються не до кінця проаналізовані. До цього часу існують певні різнобіжності в оцінці основних ускладнень ЕВЛК. Так, флебіти після ЕВЛК, згідно з даними різних авторів, спостерігають від 1,6 до 22,0 % [2–4, 6], індурація шкіри за ходом коагульованої вени складає 55 – 100 % [5, 7–9], больовий синдром різної інтенсивності простежують у 6 – 100 % випадків [1].

Метою дослідження став аналіз ускладнення ендовенозної лазерної коагуляції варикозних вен для подальшого удосконалення методики її виконання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено аналіз післяопераційних ускладнень у 124 хворих, яких було прооперовано за методикою ендовенозної лазерної коагуляції за 2009–2011 роки. Чоловіків – 43, жінок – 81 віком від 26 до 54 років. Хворих на ВХНК за класифікацією CEAP було із С_{II} – 54, С_{III} – 48, С_{IV} – 14, С_V – 8.

Таким чином, більшість хворих (102 – 82,3 %) було прооперовано у С_{II}–С_{III} стадіях. Хочемо відмітити, що операційні втручання з приводу ВХНК були направлені на усунення вертикального та горизонтального рефлюксу. Зокрема, ЕВЛК поєднувалася із ен-

доскопічною субфасціальною дисекцією вен. Операційні втручання були доповнені у 63 (50,8 %) випадках катетерним склерозуванням колатеральних вен та міні-флебектомією.

Для ультразвукового кольорового дуплексного сканування вен було використано апарат Vivid 3 (“Дженерал Електрик”, США) з датчиком частотою 5–10 МГц, із відповідним стандартним пакетом програмного забезпечення вказаної фірми для обстеження венозної системи. Пацієнтів обстежували в другій половині дня у вертикальному та горизонтальному положенні.

Під час ультразвукового дослідження оцінювали наявність кровотоку у венах, діаметри та форми просвіту вен, їх деформацію та мішкоподібну трансформацію, товщину стінок, однорідність, еластичність клапанів, їх функцію під час навантажувальних гідростатичних проб, наявність рефлюксу крові, тривалість ретроградного потоку по венозних магістралях, а також його поширення на анатомічні сегменти.

ЕВЛК здійснювали вітчизняним портативним високоінтенсивним напівпровідниковим (діодним) лазерним апаратом “Ліка-хірург” (виробництва Черкаського МПП “Фотоніка Плюс”), з довжиною хвилі 910 нм, потужністю 17,5 Вт. Втручання здійснювали під загальним знеболюванням або спинномозковою анестезією за протоколом, поданим Л. М. Чернухою та співавт., який включав: кросектомію, хірургічну обробку приотків великої і малої підшкірних вен з використанням міні-доступів, ендовазальну лазерну коагуляцію стовбурів підшкірних вен, пересічення і перев’язування перфорантних вен з використанням міні-доступів або за допомогою субфасціальної дисекції вен.

Ми проаналізували наявність специфічних для ЕВЛК ускладнень, за якими можна оцінити безпеку її виконання (рецидив варикозної хвороби в дослідження не включали). Серед цих ускладнень ми виділили ті, причиною яких була безпосередня техніка виконання лазерної коагуляції та специфічні ускладнення, характерні для цієї методики.

Позиції лазерного світловода у підколінній або стегновій венах завдяки інтраопераційному ультразвуковому контролю вдалося уникнути.

Із специфічних ускладнень ЕВЛК ми виділили наступні: екхимози або гіперпігментація шкіри у ранньому післяопераційному періоді, індурація шкіри за ходом коагульованої великої або малої підшкірної вени, флебіти, гематоми за ходом коагульованої великої або малої підшкірної вени, больовий синдром, парестезії гомілки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми проаналізували частоту вищеперерахованих ускладнень (табл. 1).

Після аналізу причин виникнення ускладнень встановлено, що їх більшість була наслідком погіршностей виконання ЕВЛК. Зокрема, виникнення гематом

Таблиця 1. Частота ускладнень у % після виконання ЕВЛК

| Ускладнення ЕВЛК | Частота у % |
|--|-------------|
| Індурація шкіри за ходом коагульованої великої або малої підшкірної вени | 15 |
| Флебіти в проекції великої або малої підшкірної вени | 4,2 |
| Екхимози або гіперпігментація шкіри у ранньому післяопераційному періоді | 14 |
| Гематоми за ходом коагульованої великої або малої підшкірної вени | 4,9 |
| Больовий синдром | 8,4 |
| Парестезії | 1,5 |

при пошкодженні великої підшкірної вени або її колатералей під час виконання паравазальної тумесцентної інфільтраційної анестезії розчином Клейна. Також при недостатній інфільтрації цим розчином підшкірної клітковини утворювалися опіки, індурація та гіперпігментація шкіри. Інші ускладнення (больовий синдром, гематоми, флебіти) були пов'язані із особливістю ендовенозної дії лазерного випромінювання, зокрема з його потужністю та часом експозиції.

Слід відмітити, що індурація шкіри за ходом коагульованої великої або малої підшкірної вени, екхимози або гіперпігментація шкіри у ранньому післяопераційному періоді, гематоми за ходом коагульованої великої або малої підшкірної вени, больовий синдром та парестезії зникали протягом 2 – 3 тижнів після операції і не вимагали додаткового лікування.

ВИСНОВКИ Наші дослідження підтверджують дані інших авторів про наявність цілого ряду незначних ускладнень ЕВЛК. Це повинно стати предметом удосконалення методики виконання та стандартизації ЕВЛК, що без сумніву підвищить її безпеку та ефективність і надасть їй переваги над традиційним хірургічним лікуванням ВХНК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ширяев Е. А. Эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК) и комбинированное хирургическое лечение варикозной бо-

лезни / Е. А. Ширяев, А. В. Брюнин, В. Ю. Богачев: материалы VI конференции ассоциации флебологов России. – Москва, 2006. – С.132.

2. Chang C. J. Endovenous laser photocoagulation (EVLP) varicose veins / C. J. Chang, J. J. Chua // *Lasers Surg. Med.* – 2002. – Vol. 31. – P. 257–262.

3. Kabnic L. S. Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation / L. S. Kabnic // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol.43(1). – P. 88–93.

4. Min R. J. Endovenous laser Treatment of saphenous vein reflux: long-term results / R. J. Min, N. Khilnani, S. E. Zimmer // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 991–996.

5. Mundy I. Systematic review of endovenous laser treatment for varicose vein / I. Mundy, T. L. Merlin, R. A. Fitridge // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1189–1194.

6. Oh C. K. Endovenous laser surgery of the incompetent greater saphenous vein with 980 nm diode laser / C. K. Oh, D. S. Jung, H. S. Jung // *Dermatol. Surg.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1135–1140.

7. Proebstle T. M. Endovenous treatment of greater saphenous vein with 980 nm diode laser; thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage laser-generated steam bubbles / T. M. Proebstle, H. A. Lehr, A. Kargl // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35. – P. 729–736.

8. Reijnen M. M. Varicose vein surgery and endovenous laser therapy / M. M. Reijnen, B. C. Disselhoff, C. J. Zeebregts // *Surg. Technol. Int.* – 2007. – Vol. 16. – P. 167–174.

9. Initial Experience in Endovenous laser Ablation (EVLA) of Varicose Veins Due to Small of Saphenous Vein Reflux / N. S. Theivacumar, R. J. Beale, A. L. Mavor [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endosc. Surg.* – 2007. Vol. 15. – P. 239–243.

Отримано 28.03.12

УДК 614.254.3(477.84)

©Н. Я. Панчишин, В. Л. Смірнова, О. Я. Галицька-Хархаліс
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
РОЗВИТОК СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ НА ТЕРНОПІЛЬЩИНІ

РОЗВИТОК СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ НА ТЕРНОПІЛЬЩИНІ – Розвиток сімейної медицини Тернопільської області передбачає здійснення поетапного реформування системи організації медичної допомоги населенню.

РАЗВИТИЕ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ НА ТЕРНОПОЛЬЩИ-НЕ – Развитие семейной медицины Тернопольской области предусматривает осуществление поэтапного реформирования системы организации медицинской помощи населению.

DEVELOPMENT OF FAMILY MEDICINE IN TERNOPIIL REGION – Development of family medicine of Ternopil region envisages realization of stage-by-stage reformation the system of medical care organization to the population.

Ключові слова: сімейна медицина, сімейний лікар, первинна медична допомога.

Ключевые слова: семейная медицина, семейный врач, первичная медицинская помощь.

Key words: family medicine, family doctor, primary medical care.

За останні десятиліття в структурі медичної допомоги пріоритетного розвитку набувала спеціалізована та вузькоспеціалізована медична допомога. Її розвиток поступово призвів до передачі дільничним терапевтом в компетенцію інших спеціалістів багатьох оздоровчих, профілактичних, лікувально-діагностичних функцій та лікувальних маніпуляцій, а дільничного лікаря – до зменшення своєї особистої відповідальності за здоров'я конкретного хворого та членів його сім'ї [2].

У зв'язку з цим виникла необхідність у формуванні якісно нової схеми надання населенню первинної медичної допомоги (ПМД) та якісно нового спеціаліста – лікаря загальної практики, або сімейного лікаря, повноваженнями якого було б вирішення більшості медичних питань одночасно із наданням кваліфікованих рекомендацій з питань соціальної, правової, профілактичної і реабілітаційної допомоги [1, 2].

Сімейна медицина – ключова ланка ПМД. Головна мета сімейної медицини – поліпшення якості надання медичної допомоги пацієнтам на першому етапі [4]. Іншою відмінною рисою сімейної медицини є безліч охоплених нею немедичних аспектів: культурологічних, професійних, економічних, деонтологічних, соціальних, які впливають на діагностичний і терапевтичний підходи, а також на кінцевий результат лікування [3, 5].

Чисельність постійного населення Тернопільської області станом на 1 січня 2012 року становить 1085,6 тис. осіб, в т.ч. 470,0 тис. осіб міських та 615,6 тис. осіб сільських жителів, тобто для області характерна висока питома вага населення, що проживає у сільській місцевості, це – 56,7 %, (по Україні 32 %). У віковій структурі спостерігають подальшу тенденцію до постаріння населення та збільшення демографічного навантаження на осіб працездатного віку, яке складає на тисячу осіб 699, у тому числі в містах – 540, у селах – 842. Смертність сільського на-

селення (17,6 ‰) перевищує смертність міського (9,5 ‰) в 1,9 раза. Рівень поширеності хвороб склав 1829,1 ‰, первинної захворюваності – 576,6 ‰. У структурі поширеності та захворюваності намітилось збільшення питомої ваги хвороб системи кровообігу, органів дихання ендокринної системи та порушень обміну речовин [3].

Для забезпечення медичної допомоги в області створено мережу медичних закладів: на первинному рівні – 754 ФАПів, 149 амбулаторій загальної практики – сімейної медицини, 11 дільничних лікарень; на вторинному – 12 районних та 17 ЦРЛ, 7 міських; на третинному – 17 обласних лікувальних закладів із стаціонарами. Порівняно з 2003 роком, коли було створено лише 80 амбулаторій загальної практики – сімейної медицини, їх кількість збільшилася у 1,9 раза, тобто на рівні первинної ланки в області пріоритетно проводились заходи щодо впровадження сімейної медицини. За останні роки було реорганізовано 25 ФАПів у амбулаторії загальної практики.

В 2011 році міжвідомчою комісією Тернопільської обласної ради та Тернопільським державним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського було затверджено Концепцію реформування охорони здоров'я Тернопільської області, в якій було запропоновано поетапне реформування медичної допомоги області [4]. Основна увага приділялася ПМД. Одним із положень даної концепції є структурне розмежування первинного, вторинного і третинного рівнів медичної допомоги шляхом створення центрів ПМД. Поетапне реформування передбачає формування підрозділів центрів ПМД в регіонах області й Тернополі в складі існуючих медичних закладів (юридичних осіб): лікарських амбулаторій; амбулаторій загальної практики – сімейної медицини; медичних пунктів; ФП; ФАПів; сімейних лікарів; дільничних лікарів. Переведення медичних пунктів, ФП, ФАПів у підпорядкування лікарських амбулаторій з фінансуванням за рахунок районного бюджету. Поступове переведення ФАПів, які обслуговують 1200 і більше населення, в амбулаторії загальної практики – сімейної медицини.

Зважаючи на досвід інших країн, ми вважаємо, що в кабінеті кожного сімейного лікаря повинен бути комп'ютер, усі дані огляду пацієнта, встановлений діагноз та призначені ліки лікар має заносити до електронної картки пацієнта. В ідеальному варіанті сімейний лікар повинен працювати з 4–5 середніми медичними працівниками (медсестра загальної практики, медсестра з профілактичної роботи, маніпуляційна медсестра, акушерка). Чисельність середніх медичних працівників сімейний лікар повинен визначати за умовами, в яких він працює.

Розвиток загальної лікувальної практики – сімейної медицини дає змогу вирішити низку завдань із поліпшення стану здоров'я населення, а саме: забезпечує постійний контроль за здоров'ям сім'ї, індиві-

дуалізований підхід до пацієнта, підвищення довіри сім'ї до лікаря, посилення профілактики, дає можливість пацієнту вибирати лікаря, вирішує питання догляду за людьми похилого віку й дітьми тощо.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гиріна О. М. Доцільність реформування амбулаторно-поліклінічної системи та переходу до практики сімейного обслуговування населення / О. М. Гиріна, В. О. Сірик, Н. М. Горобець, Т. І. Калюжна // Сімейна медицина. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
2. Матюха Л. Ф. Актуальні проблеми на шляху впровадження сімейної медицини / Л. Ф. Матюха, К. О. Надутий // Сімейна медицина. – 2007. – № 3. – С. 10–11.
3. Основні показники стану здоров'я населення та ресурсів охорони здоров'я Тернопільської області. – Тернопіль, 2011. – 127 с.
4. Проект Концепції реформування охорони здоров'я Тернопільської області / за ред. Л. Я. Ковальчука. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 53 с.
5. Шекера О. Г. Проблеми та перспективи розвитку сімейної медицини в Україні / О. Г. Шекера, О. І. Висоцька // Сімейна медицина. – 2006. – № 4. – С. 22.

Отримано 20.04.12

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

СУЧАСНА МОДЕЛЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ САНАТОРІЮ

СУЧАСНА МОДЕЛЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ САНАТОРІЮ – Один з методів вирішення питання про недостатню ефективність лікування багатьох хвороб із хронічним перебігом – створення і розвиток системи медичної, професійної і соціальної реабілітації.

СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ – Одним из методов решения вопроса о недостаточной эффективности лечения многих заболеваний с хроническим течением является создание и развитие системы медицинской, профессиональной и социальной реабилитации.

THE MODERN MODEL OF REHABILITATION IN CONDITIONS OF SANATORIUMS – One of methods of the decision of a question about insufficient efficiency of treatment of many diseases with chronic current is the creation and development of system of a medical, professional and social rehabilitation.

Ключові слова: реабілітація, санаторій, хронічні захворювання.

Ключевые слова: реабилитация, санаторий, хронические заболевания.

Key words: rehabilitation, sanatorium, chronic diseases.

ВСТУП Сучасний стан здоров'я жителів України зумовлений не лише економічними негараздами, а й іншими причинами. Недостатня ефективність лікування багатьох захворювань із хронічним перебігом спонукають до пошуку нових методів лікування з метою максимального відновлення втрачених функцій організму або їх компенсації [1]. Одним із ефективних засобів вирішення цих нагальних проблеми є створення та розвиток системи медичної, професійної та соціальної реабілітації хворих та інвалідів [2, 3]. Основу цієї системи складає поєднане застосування медикаментозних засобів, апаратної фізіотерапії, пелоїдотерапії, бальнеотерапії, механотерапії, ЛФК та трудотерапії.

Основними принципами реабілітації є [4]:

1. Ранній початок реабілітаційних заходів, які органічно вливаються у попередні лікувальні заходи, доповнюють та збагачують їх.
2. Безперервність реабілітації.
3. Комплексний характер реабілітації.
4. Індивідуальність системи реабілітаційних заходів.
5. Проведення заходів у колективі хворих.
6. Повернення хворого до активної діяльності.

Раціональне медико-технічне забезпечення служб реабілітації неможливе без визначення потреби в ній. При теоретичному вирішенні цієї проблеми доводиться зустрічатися із завданням вибору економічно-обґрунтованих норм та нормативів. Процес нормування медичної допомоги – неодмінний атрибут наукового управління нею. Велике значення для подальшого розвитку медичної реабілітації має визначення потреби в ній, тим більше, що літературні дані про це досить суперечливі та рідко зустрічаються [3].

Метою дослідження стало визначити потребу та медичну, соціальну і економічну ефективність реабілітаційних заходів на санаторному етапі реабілітації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для оцінки ефективності медичної реабілітації важливо використовувати комплекс методів – статистичних, епідеміологічних, експертних оцінок, економічних [5]. Останнім при цьому необхідно відводити пріоритетну роль. Оскільки важливим є досягнення найкращих результатів у відновному лікуванні при найменших витратах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми визначили потребу в реабілітаційних заходах, спрямованих на оздоровлення насамперед сільських жителів.

Згідно з проведеним дослідженням на кожну 1 тис. сільських мешканців маємо 926,0 захворювань, які потребують диспансерного спостереження. За віковими групами захворюваність поділили наступним чином: у віці 0–14 років – 402,9; 15–19 років – 411,9; 20–39 років – 612,9; 40–59 років – 1305,6; 60 років і старше – 1695,6 випадків на 1 тис. осіб відповідної вікової групи.

Спостерігали суттєві соціальні відмінності в рівнях захворюваності у сільських мешканців. Так, серед жителів районних центрів вона склала 680,4 випадки на 1 тис., а серед мешканців села – 1077,0 (показники стандартизовані), тобто серед жителів сіл вона була в 1,6 раза вищою порівняно із мешканцями міста.

По кожному захворюванню зроблено експертну оцінку на предмет необхідності проведення реабілітаційних заходів на стаціонарному етапі із визначенням терміну лікування. Число хворих, які потребували відновного лікування, склало 21,6 на 1 тис. сільських жителів. Вікова потреба в реабілітаційних заходах виявилась такою (на 1 тис. осіб): 0–14 років – 14,3; 15–19 років – 3,4; 20–39 років – 8,6; 40–59 років – 30,3; 60 років і старше – 44,5. Було виявлено суттєву різницю в необхідності проведення медичної реабілітації серед жителів районних центрів, де вона склала 5,3 на 1 тис. та жителів села – 33,2 на 1 тис. осіб відповідної групи.

Згідно з встановленою потребою у відновному лікуванні на стаціонарному етапі було визначено необхідні для цього норми та нормативи медичної допомоги. Норми та нормативи – це, насамперед, кількісне відображення методологічних і методичних засад організації, управління і економіки медичної допомоги в державі. Іншими словами, погляди на організацію і економічну ефективність системи впливають на її норми та нормативи, а вони, у свою чергу, сприяють втіленню в життя її організаційних засад. Тому розробка норм і нормативів медичної допомоги є надзвичайно відповідальною роботою.

Як було сказано вище, необхідність проведення реабілітаційних заходів і термін перебування хворого на ліжку визначались у кожному конкретному випадку. Пересічний термін лікування при цьому склав 23,7 дня. Розрахунок необхідного числа лікарських посад проводили з нормативного числа ліжок на одну посаду, причому за основу брали нещодавно встановлені

нормативи. Відповідно до них одна лікарська посада реєструється на 30 реабілітаційних ліжок.

Згідно з проведеними розрахунками для забезпечення оптимальної потреби сільських мешканців у медичній реабілітації необхідно мати 15,06 ліжок на 10 тис. осіб та 0,5 лікарських посад на теж число людей.

Після встановлення необхідних норм та нормативів для проведення реабілітаційних заходів постає законне питання – де ж їх реалізувати. На даний час існує декілька організаційних форм для проведення відновного лікування – монопрофільні відділення медичної реабілітації у складі колишніх дільничних лікарень, багатопрофільні відділення у складі ЦРЛ, потужні науково-дослідні центри та санаторно-курортні заклади [6]. Проведення відновного лікування в санаторії “Медобори” свідчить про безсумнівні переваги останньої форми. Головною перевагою при цьому є можливість задовольняти потреби хворих у реабілітаційній допомозі, здійснювати контроль за якістю реабілітації за даними лабораторних, клінічних, функціональних та інших досліджень, широко застосовувати природні та преформовані фізичні чинники, медикаментозну терапію, здійснювати консультації хворих спеціалістами, комплексно відновлювати здоров'я хворих, проводячи зубне протезування, використовуючи нетрадиційні методи лікування, широко застосовувати курсове лікування. Окрім цього відпадає необхідність у створенні діагностичної, аптечної, ремонтної та господарської служб, оскільки вони вже існують в складі санаторію.

Все перераховане дозволяє реалізувати комплекс реабілітаційних засобів на будь-якому етапі лікування в оптимальному об'ємі та у необхідній послідовності, забезпечити наступність лікувальних та реабілітаційних заходів, індивідуальний підхід до лікування хворого, а також суттєво підвищити медичну та економічну ефективність відновного лікування.

Процес реабілітації в санаторних умовах передбачає організацію та проведення лікувально-охоронного режиму, лікувального харчування, фармакоterapiї, апаратної фізіотерапії, водобальнеотерапії, пелоїдотерапії, ЛФК, механотерапії, лікувального масажу, кліматотерапії та психотерапії.

Багатопрофільний характер медичної реабілітації в санаторних умовах, широкий діапазон застосовуваних методів відновного лікування дозволяє охопити реабілітаційними заходами хворих всіх вікових груп із найпоширенішими захворюваннями. Основну масу хворих, що знаходяться на відновному лікуванні, ста-

новлять чоловіки та жінки працездатного віку із захворюваннями та травмами опорно-рухового апарату, периферичної та центральної нервової систем, захворюваннями серцево-судинної системи.

У процесі проведення відновного лікування ми вибрали найефективніші поєднання різних реабілітаційних методів, які зумовили найсуттєвішу ефективність лікування. Так, при захворюваннях периферичної нервової системи найкращі кінцеві результати отримали при поєднанні бальнео- та грязелікування як самостійно, так і в поєднанні із масажем та ЛФК. При захворюваннях опорно-рухового апарату таким було поєднання електро-, бальнеотерапії та ЛФК. Комплексне лікування, що включало бальнеотерапію, ЛФК і електролікування найефективніше виявилось при хворобах серцево-судинної системи.

ВИСНОВКИ 1. Наведені нами переваги проведення реабілітаційних заходів в санаторно-курортних умовах зовсім не виключають проведення їх в інших умовах. Необхідно лише, щоб кожний попередній та наступний етапи реабілітації доповнювали один одного і загальна цільова установка для якнайшвидшого відновлення працездатності залишалась єдиною.

2. На підставі вивчення ефективності відновного лікування в санаторії “Медобори”, за порівняно невеликий термін його існування, ми дійшли висновку, що подальша робота в цьому напрямку доцільна та економічно виправдана.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Організація медико-соціальної допомоги / В. Ф. Москаленко, Г. О. Слабкий, В. П. Весельський, Л. І. Галієнко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2006. – № 3. – С. 70–75
2. Бабов К. Д. Итоги и перспективы функционирования реабилитационной медицины в Украине / К. Д. Бабов, А. Г. Литвиненко, Г. А. Дмитриева // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2002. – № 1. – С. 7–9.
3. Лобода М. В. Состояние и перспективы развития медицинской реабилитации в Украине в современных социально-экономических условиях / М. В. Лобода, В. Ф. Москаленко, К. Д. Бабов // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2000. – № 1. – С. 3–6.
4. Боголюбов В. М. Медицинская реабилитация или восстановительная медицина / В. М. Боголюбов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – № 1. – С. 3–12.
5. Рекомендовані стандарти санаторно-курортного лікування / за ред. Е. О. Колесника, К. Д. Бабова, М. П. Дриневського. – К., 2003. – 415 с.
6. Сергієні О. В. Організація та управління системою медичної реабілітації інвалідів: метод. рекомендації / О. В. Сергієні. – Дніпропетровськ, 2006. – 28 с.

Отримано 18.04.12

УДК 616.12-008.46-036.11-085.835.31-092:612.015.11

©Є. Х. Заремба, Г. Х. Кашаєва, О. В. Заремба, К. Х. Бучак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів**ІНТЕНСИВНІСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ОЗОНОТЕРАПІЇ**

ІНТЕНСИВНІСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ОЗОНОТЕРАПІЇ – Обстежено 76 хворих із хронічною серцевою недостатністю. Усі хворі отримували стандартне лікування згідно з протоколами надання допомоги, в одній з груп (47 пацієнтів) було проведено курс озонотерапії (ОТ) шляхом внутрішньовенного введення озонowanego фізіологічного розчину. Контрольну групу складала 24 практично здорові людини. При використанні ОТ виявлено швидшу позитивну динаміку клінічної картини захворювання, зменшення скарг, поліпшення об'єктивного стану хворих, зменшення продуктів перекисного окиснення ліпідів та збільшення активності ферментів антиоксидантної системи.

ІНТЕНСИВНОСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦИИ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОЗОНОТЕРАПИИ – Обследовано 76 больных с хронической сердечной недостаточностью. Все больные получали стандартное лечение согласно протоколам оказания помощи, в одной из групп (47 пациентов) был проведен курс озонотерапии (ОТ) путем введения озонированного физиологического раствора. Контрольная группа состояла из 24 практически здоровых людей. При комплексной терапии с использованием ОТ выявлено быструю положительную динамику клинической картины заболевания, уменьшение жалоб, улучшение объективного состояния больных, уменьшение продуктов перекисного окисления липидов и увеличение активности ферментов антиоксидантной системы.

PEROXIDATION INTENSITY AND ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH USE OF OZONE THERAPY – The investigated group included 76 patients with chronic heart failure, 47 of them underwent systemic ozone therapy via intravenous injection of ozonated native saline; control group included 24 patients comparable by age. According to our results all patients who had received ozone therapy course had faster positive dynamics in clinical duration of the disease, regress of complaints, improvement of the objective status of patients. It was established, that in patients with chronic heart failure level of lipoperoxidation products in blood essentially raised, it was testified about activation peroxidation of lipids. Ozone therapy in complex treatment of such patients provides depression of concentration lipoperoxidation products.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, озонотерапія, оксидативний стрес.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, озонотерапия, оксидативный стресс.

Key words: chronic heart failure, ozone therapy, oxidative stress.

ВСТУП Важливою медико-соціальною проблемою в Україні внаслідок поширеності, тяжкості, високих рівнів інвалідизації та смертності є хронічна серцева недостатність (ХСН). За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН серед дорослого населення становить 1–5 %, в осіб старше 65 років – до 10 %. Часто необоротний клінічний синдром зменшує тривалість життя хворих, погіршує її якість. Близько половини пацієнтів з цією патологією помирає протягом

5 років, а при тяжкій стадії ХСН смертність становить 50 % протягом найближчого року [4, 7]. У країнах Європи нараховують близько 6,5 млн хворих із ХСН [8], яка є причиною госпіталізації у 20 % всіх випадків, і, на жаль, останнім часом ці показники зростають [11]. Прогресування ХСН частіше зумовлене недостатністю заходів вторинної профілактики. Такі пацієнти потребують тривалого лікування комбінацією 4-х і більше лікарських засобів [9], що може спричинити шкідливий вплив на інші органи, особливо на функцію шлунково-кишкового тракту та нирок. Усе це вимагає пошуку нових, особливо немедикаментозних методів лікування таких хворих.

Доведено, що у виникненні та розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), вагому роль відіграє виражений синдром ліпопероксидації, що виникає внаслідок впливу вільних радикалів і проявляється розбитком дисбалансу в системі перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ) [3]. Посилення ПОЛ здійснюється через активацію вільнорадикальних реакцій, після чого закономірно формується адаптивна відповідь організму через механізми і стреслімітуючі системи, серед яких основну роль відіграє антиоксидантна система (АОС). Лікування ССЗ потребує проведення повноцінного контролю за фізіологічними і патологічними змінами в системі ПОЛ та АОС.

Перспективним методом лікування ССЗ є застосування активних форм кисню, зокрема озону, що характеризується широким спектром лікувальної дії, доброю переносимістю та практично відсутністю побічних реакцій. Терапевтичні ефекти озонотерапії (ОТ) вчені пов'язують з антигіпоксичною, протизапальною дією, впливом на обмін речовин і вільнорадикальні процеси [6].

Метою дослідження стало поліпшити ефективність лікування хворих із ХСН на основі вивчення впливу ОТ на клінічний перебіг хвороби, вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 76 хворих із ХСН віком від 43 до 79 років, серед яких було 30 (39,5 %) жінок та 46 (60,5 %) чоловіків. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та терапевтичному відділеннях Львівської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Найчастішою причиною ХСН вибірки була ішемічна хвороба серця (ІХС) – у 65 (85,5 %) хворих, у 51 (67,1 %) виявлено стабільну стенокардію напруги II – IV функціональних класів, у 34 (44,7 %) – різні порушення серцевого ритму, зокрема миготливу аритмію у 25 (32,9 %), в 26 (34,2 %) – перенесений інфаркт міокарда. У 57 (75,0 %) хворих виявлено артеріальну гіпертензію (АГ). Критеріями виключення з дослідження були супутні захворювання в стадії декомпенсації.

Залежно від лікування хворих було поділено на дві групи. Перша група (29 пацієнтів) отримувала загальноприйнятту терапію згідно з протоколами надання допомоги хворим із ХСН, друга група – 47 хворих, які крім загальноприйнятої терапії отримували ОТ (6–8 процедур). Лабораторні показники порівнювали з показниками контрольної групи – 24 практично здорових осіб відповідного віку. ОТ проводили шляхом внутрішньовенного краплинного введення озонованого фізіологічного розчину (200,0 мл) протягом 20 – 25 хв з концентрацією озону 1,0–1,2 мг/л. З метою оцінки ефективності лікування та інтенсивності вільнорадикальних процесів застосовували клінічні, інструментальні та лабораторні методи з визначенням вмісту малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК) як показника ПОЛ, активності антиоксидантних ферментів глутатіонової системи та каталази до і після проведення ОТ. Вміст МДА визначали у сироватці крові за методом Р. А. Тімірбулатова (1981 р.), дієнових кон'югат (ДК) за методом Z. Plaseg, в модифікації В. Б. Гаврилова і М. І. Мішкорудної (1983 р.) [2], активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонтрансферази (ГТ) – за методом І. А. Переслегіної (1989 р.), активність каталази – за методом М. А. Королюк (1988 р.) [5]. Забір крові для вивчення показників ПОЛ-АОС проводили натще шляхом пункції ліктьової вени при госпіталізації в стаціонар і після проведеного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За критеріями М. Д. Стражеска, В. Х. Василенка СН I стадії діагностовано у 6 (7,9 %), СН ІІА стадії – у 45 (59,2 %), СН ІІБ – у 18 (23,7 %) і СН ІІІ стадії – у 7 (9,2 %) хворих. Згідно з критеріями NYHA серцевої недостатності було 47 (61,8 %) хворих із ХСН ІІ ФК, 18 (23,7 %) – з ХСН ІІІ ФК, 11 (14,5 %) – із ХСН ІV ФК. Під

час проведення дослідження не було зафіксовано жодного випадку побічної дії чи ускладнення після введення озону. Проведене лікування сприяло зменшенню скарг і поліпшенню об'єктивного стану хворих в обох групах, проте позитивна динаміка була більш виражена в пацієнтів, яким проводили ОТ. Швидша нормалізація клінічної картини захворювання в основній групі проявлялася зниженням частоти та вираженості кардіалгій, зменшенням задишки, відчуття перебоїв у роботі серця, пришвидшеного серцебиття, набряків, безсоння і загальної слабкості, що дозволило зменшити дозу антиангінальних, діуретичних, антиаритмічних медикаментів.

При аналізі показників ПОЛ виявлено активацію процесів ліпопероксидації в усіх хворих, незалежно від стадії ХСН, про що свідчило підвищення вмісту МДА на 64 % ($p < 0,01$) та ДК на 56 % ($p < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи. Ці зміни спостерігали на тлі зниження активності ферментів АОС, ймовірно, за рахунок виснаження резерву антиоксидантів. Так, активність ГП була зменшена на 44 % ($p < 0,01$), ГТ – на 51 % ($p < 0,01$), каталази – на 24 % ($p < 0,01$) порівняно з показниками здорових осіб. Комплексне лікування із застосуванням ОТ дозволило поліпшити функцію системи ПОЛ-АОС, що проявилось у зменшенні вмісту продуктів ліпопероксидації: МДА – на 31 % ($p < 0,01$) і ДК – на 27 % ($p < 0,01$) порівняно з результатами до лікування. У першій групі ці показники становили відповідно 17 і 19 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Виявлено позитивний вплив ОТ на ферменти АОС, систему ПОЛ-АОС: підвищення активності ГП та ГТ на 39 % ($p < 0,05$) і 53 % ($p < 0,05$) відповідно. У першій групі ці показники становили 20 % ($p > 0,05$) і 28 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 2).

Таблиця 1. Динаміка показників ПОЛ у хворих із ХСН у процесі лікування

| Продукти перекисного окиснення ліпідів | Контрольна група (n=24) | До лікування (n=76) | Після лікування | |
|--|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | | | перша група (n=29) | друга група (n=47) |
| МДА (мкмоль/мл) | 58,36±5,79 | 95,68±6,49* | 79,24±5,03** | 65,87±6,15*** |
| ДК (од. опт. щільності/мл) | 12,47±0,98 | 19,44±1,36* | 15,79±1,01** | 14,23±1,18*** |

Примітки: 1.* – $p < 0,01$ – достовірність різниці порівняно з показниками контрольної групи;

2. ** – $p < 0,05$;

3. *** – $p < 0,01$ – достовірність різниці порівняно з результатами до лікування.

Таблиця 2. Динаміка показників антиоксидантного захисту в хворих із ХСН у процесі лікування

| Ферменти антиоксидантного захисту | Контрольна група (n=24) | До лікування (n=76) | Після лікування | |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | | | перша група (n=29) | друга група (n=47) |
| Каталаза (мкмоль H_2O_2 /хв·мг Hb) | 82,14±5,27 | 62,43±3,91* | 70,54±5,11 | 78,96±5,68** |
| ГП (мкмоль GSSG/хв·мг Hb) | 145,65±8,91 | 81,71±5,42* | 98,27±5,93** | 113,68±7,89*** |
| ГТ (мкмоль кон'югата/хв·мг Hb) | 93,23±7,68 | 45,88±4,12* | 58,87±4,61** | 70,34±6,04*** |

Примітки: 1. * – $p < 0,01$ – достовірність різниці порівняно з показниками контрольної групи;

2. ** – $p < 0,05$;

3. *** $p < 0,01$ – достовірність різниці порівняно з результатами до лікування.

ВИСНОВКИ 1. Застосування ОТ в комплексному лікуванні хворих із ХСН має позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, що проявляється зменшенням задишки, периферичних набряків, які дозволяють зменшити дозу медикаментозних засобів.

2. У хворих із ХСН спостерігають активацію процесів ПОЛ і пригнічення активності ферментів АОС, отже, є ознаки оксидативного стресу.

3. У пацієнтів із ХСН включення ОТ сприяє більш вираженому зниженню рівня МДА та ДК, що свідчить

про зменшення активності процесів ПОЛ.

4. При комплексному лікуванні хворих з ХСН із застосуванням ОТ спостерігають достовірне підвищення показників активності АОС: каталази, ГП, ГТ, порівняно з рівнем показників до лікування і показниками контрольної групи, що свідчить про стимулювальний вплив низьких доз озону на систему ПОЛ-АОС.

5. Проведення ОТ характеризується доброю переносимістю, клінічною ефективністю і може бути рекомендоване в комплексному лікуванні хворих із ХСН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронков Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром / Л. Г. Воронков // Укр. терапевт. журн. – 2001. – № 1. – С. 17–20.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекиси липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
3. Ковалева О. Н. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии (обзор литературы) / О. Н. Ковалева, А. Н. Беловол, М. В. Заика // Журнал АМН України. – 2005. – № 11. – С. 660–670.
4. Коваленко В. М. Демографія і стан здоров'я народу України: аналітично-статистичний посібник, рекомендований для ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – Київ, 2010. – 144 с.
5. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Масленников О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, И. А. Грибкова. – Н. Новгород, 2008. – 326 с.
7. Целуйко В. И. Сердечная недостаточность / В. И. Целуйко // Здоровье Украины. – 2008. – № 21/1. – С. 52–54.
8. Allender S. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition / S. Allender, P. Scharbotough, V. Peto. – London: British Heart Foundation, 2008 – 113 p.
9. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 / European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 2388–2442.
10. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure / M. Keith, A. Geranmayegan, M. J. Sole [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1352–1356.
11. Koeling T. M. The Expanding National Burden of Heart Failure in the United States: The Influence of Heart Failure in Women / T. M. Koeling, R. S. Chan, R. M. Lubwama // American Heart Journal. – 2004. – Vol. 147(1). – P. 74–78.

Отримано 23.04.12

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРОМОЖНОСТІ КИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРОМОЖНОСТІ КИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ – Проведено аналіз факторів ризику виникнення неспроможності кишкових анастомозів. Передбачування цих чинників ризику та їх усунення на етапах оперативного лікування хворих дасть можливість зменшити кількість цього ускладнення.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ – Проведен анализ факторов риска возникновения несостоятельности кишечных анастомозов. Предусмотрение этих факторов риска и их устранения на этапах оперативного лечения больных даст возможность уменьшить количество этого осложнения.

PROGNOSTICATION OF RISK ARISE OF INSOLVENCY OF INTESTINAL ANASTOMOSES – The analysis of factors risk of arise of insolvency intestinal anastomoses is conducted. Foreseeing of these factors of risk and their removal on the stages of operative treatment of patients will enable to decrease the amount of this complication.

Ключові слова: кишкові анастомози, ризик виникнення неспроможності кишкових анастомозів.

Ключевые слова: кишечные анастомозы, риск возникновения несостоятельности кишечных анастомозов.

Key words: intestinal anastomoses, risk of arise of insolvency of intestinal anastomoses.

ВСТУП Питання попередження неспроможності кишкових анастомозів (НКА), не дивлячись на удосконалення техніки їх формування, залишається актуальною проблемою хірургії. Згідно з літературними даними, ускладнення в ранньому післяопераційному періоді після резекцій та реконструктивних операцій на порожнистих органах черевної порожнини мають місце в 19–25 % спостережень, із них у 0,4–8 % спостережень виникає неспроможність швів анастомозу, що приводить до розвитку гнійно-септичних процесів у черевній порожнині [1–4, 6, 9–12].

Цілісність кишкових швів залежить від ряду причин, з яких можна виділити три групи, що впливають на порушення герметичності цих швів: 1) стан та патоморфологічні процеси, що мають місце в органах, які анастомозуються; 2) несприятливі чинники, при яких шви формуються або виникають у післяопераційному періоді; 3) технічні особливості формування швів.

Метою дослідження стало виявити фактори ризику виникнення неспроможності кишкових швів та анастомозів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено аналіз причин 24 випадків (6,99 %) неспроможності кишкових анастомозів, що виникли після виконання 343 планових операційних втручань на шлунку, товстій та тонкій кишці з приводу різноманітних хірургічних захворювань. Операції виконано за період 2008–2011 років. Вік хворих був від 32 до 76 років. Чоловіків – 256, жінок – 87. Було сформовано 19 (5,5 %) езофагоентероанастомозів; 43 (12,5 %) гастроентероанастомози; тонко-товстокишкових анастомозів – 111 (32,4 %) та 170 (49,6 %) товсто-товстокишкових анастомозів.

Для аналізу клінічного перебігу післяопераційного періоду ми використали класифікацію В. С. Савельєва (2006 р.) [7], в якій розрізняють дві форми клінічного перебігу неспроможності швів – гостру (явну) і підгостру (стерту), дані УЗД за ділянкою сформованого анастомозу, дані лапароскопічного обстеження та дані лабораторного дослідження ексудату, що виділявся з черевної порожнини за методикою В. А. Черкасова (2003 р.) [5]. Окрім цього, ознакою неспроможності кишкових анастомозів ми вважали утворення запального інфільтрату та абсцесу в ділянці формування анастомозів [8], яку встановили під час УЗД. Ультразвуковий моніторинг за станом кишкових швів у плані їх недостатності здійснювали за прямими та непрямими ознаками. Так, прямими ознаками недостатності кишкових анастомозів можуть бути: наявність газу в просвіті кишки; наявність невеликих, діаметром у декілька міліметрів рідинних утворів у зоні анастомозу; наявність вільної, або відмежованої рідини в черевній порожнині (малий таз, бокові канали, піддіафрагмальні простори); збільшення діаметра кишок у ділянці анастомозу. Непрямими ознаками недостатності кишкових анастомозів може бути: підвищення ехогенності тканин біля анастомозу; підвищення ехогенності структур в проекції анастомозу (петлі, що прилягають до анастомозу, навколишні тканини); потовщення стінок привідної та відвідної петель кишки більше ніж на 3 мм зі зниженням ехогенності; відсутність оборотно-поступальних рухів хімуса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналізуючи причини виникнення неспроможності кишкових анастомозів, ми встановили наступні фактори ризику, що можна виявити у доопераційному періоді: а) наявність цукрового діабету; б) ожиріння II–III ступенів; в) хронічні або гострі інфекції іншої локалізації (bronхолегенева, сечостатева та інші); г) хронічна інтоксикація (куріння, алкоголізм, наркоманія); д) супутні захворювання; е) операційне втручання, яке будуть проводити з приводу пухлинного процесу; є) анемія та гіпопротеїнемія; ж) субкомпенсована непрохідність кишечника, викликана пухлинним процесом; з) планування розширених резекцій кишечника при пухлинному процесі внаслідок проростання останнього в навколишні тканини або органи, що призводить до збільшення травматичності операції, крововтрати та часу її виконання; и) відсутність в арсеналі хірургічного відділення сучасних зшивальних апаратів.

Фактори ризику, що можна виявити під час операції: а) формування співусть за наявності хронічної субкомпенсованої непрохідності товстої кишки, особливо пухлинного генезу; б) дислокація анастомозу в інші анатомічні відділи черевної порожнини; в) нестійка тривала гемодинаміка під час виконання операційного втручання; г) крововтрата до 1000 мл під час виконання радикального етапу операції.

Враховуючи вищеперераховані чинники ризику ми пропонуємо здійснювати наступну етапність попере-

дження неспроможності кишкових анастомозів. У доопераційному періоді:

1. Поліпшення реологічних властивостей крові та перфузії тканини.
2. Корекція анемії та гіпопротеїнемії.
3. Антибіотикопрофілактика.
4. Передопераційне очищення товстої кишки.

Під час операції:

1. Інтраопераційне очищення товстої кишки.
2. Укріплення та герметизація кишкових анастомозів, зокрема клаптом ліофілізованого ксенодермоімплантата.
3. Декомпресійна інтубація тонкої кишки або трансанальна інтубація товстої кишки проксимальніше сформованого анастомозу.

У післяопераційному періоді:

1. Заощадливий режим харчування для створення стану фізіологічного спокою кишкового анастомозу.
2. Антибактеріальна терапія.
3. Поліпшення реологічних властивостей крові та перфузії тканин.
4. Усунення анемії та гіпопротеїнемії.

ВИСНОВКИ Виявлення та врахування чинників ризику неспроможності кишкових швів та анастомозів дає можливість створити цілеспрямовану програму для попередження виникнення цього ускладнення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиев Ф. Ш. Взгляд на механическую прочность кишечного анастомоза / Ф. Ш. Алиев, И. А. Чернов, О. А. Молокова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 2. – С. 81–83.
2. Галимов О. В. Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование) / О. В. Галимов, А. Ж. Гильманов, В. О. Ханов // Хирургия. – 2008. – № 10. – С. 27–31.

3. Горский В. А. Проблема надежности кишечного шва при перитоните и кишечной непроходимости / В. А. Горский, Б. К. Шуркалин, А. П. Фаллер // Трудный пациент. – 2005. – № 4. – С. 23–27.

4. Камінський І. В. Ранні післяопераційні гнійно-септичні ускладнення у хворих з абдомінальною хірургічною патологією (прогнозування і профілактика) / І. В. Камінський // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 30–33.

5. Пат. Российской Федерации 2198408, G01N33/84 Способ диагностики несостоятельности кишечных швов в раннем послеоперационном периоде у больных с дренированием брюшной полости / В. А. Черкасов, Н. А. Зубарева, Д. Ю. Сошнин, П. Я. Сандаков, С. И. Зинец; патентообладатель(и): Пермская государственная медицинская академия. – 2001120468/14; заявл. 23.07.2001; опубл. 10.02.2003.

6. Пойда О. І. Прогнозування та профілактика внутрішньочеревних ускладнень при операціях на товстій кишці / О. І. Пойда, В. М. Мельник // Хірургія України. – 2010. – № 1(33). – С. 14–17.

7. Савельев В. С. Перитонит. Практическое руководство / В. С. Савельев. М. : Медицина, 2006. – 342 с.

8. Савельев В. С. Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, П. В. Подачин // Инфекция в хирургии. – 2007. – № 3. – С. 57–61.

9. Шуркалин Б. К. Проблема надежности кишечного шва / Б. К. Шуркалин, В. А. Горский, И. В. Леоненко // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, №. – С. 47–51.

10. Borie F. Management and prognosis of colon cancer in patients with intestinal obstruction or peritonitis: a French population based study. / F. Borie, B. Tretarre, E. Marchigiano [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 266–273.

11. Byrne D. J. Wound infection rates: the importance of definition and post-discharge wound surveillance / D. J. Byrne, W. Lynch, A. Napier // J. hosp. Inf. – 1994. – Vol. 26, № 1. – P. 37–43.

12. Lodhi F. B. Anastomotic leak after small gut surgery / F. B. Lodhi, M. Shafiq // Professional Med. J. – 2006. – Vol. 13(1). – P. 47–50.

Отримано 23.04.12

УДК 616.12-008.331.1-06:616.12-008.46-085.221/.355

© О. І. Коцюба, М. В. Гребеник, Н. І. Ярема

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАЛЬСАРАНУ І ЛІЗИНОПРИЛУ НА ВЕГЕТАТИВНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ДИСФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАЛЬСАРАНУ І ЛІЗИНОПРИЛУ НА ВЕГЕТАТИВНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ДИСФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ – Під спостереженням було 84 хворих (дві групи) з II стадією гіпертонічної хвороби (ГХ) і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ) та 23 хворих з II стадією ГХ із збереженою діастолічною функцією ЛШ (група порівняння). Проводили дослідження варіабельності ритму серця (ВРС), ехокардіоскопію і добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Хворі першої групи отримували індапамід і бисопролол у поєднанні з лізиноприлом, другої групи – індапамід і бисопролол у поєднанні з вальсартаном. При наявності у хворих із ДДЛШ спостерігають зниження таких показників ВРС, як загальна потужність спектра (ТР) на 29,3 % і її високочастотної компоненти (HF) на 43,2 % та підвищення індексу LF/HF ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами зі збереженою діастолічною функцією. Антигіпертензивна терапія з вальсартаном була така ж ефективна як і з лізиноприлом, з поліпшенням діастолічної функції ЛШ в обох групах. Через 6 місяців лікування в обох групах пацієнтів із ГХ із ДДЛШ констатовано значне зниження індексу LF/HF. При цьому підвищення ТР і HF було більш виражене у групі вальсартану, що свідчить про поліпшення вегетативної регуляції серцевої діяльності у цих пацієнтів.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВАЛЬСАРАНА И ЛИЗИНОПРИЛА НА ВЕГЕТАТИВНУЮ И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ – Обследовано 84 больных со II стадией гипертонической болезни (ГБ) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) и 23 больных с II стадией ГБ с сохраненной диастолической функцией ЛЖ (группа сравнения). Проводили исследование вариабельности ритма сердца (ВРС), эхокардиоскопию, суточное мониторирование АД (СМАД). Больные первой группы получали комбинированную терапию индапамидом, бисопрололом в сочетании с вальсартаном, второй группы – индапамидом, бисопрололом в сочетании с лизиноприлом. При наличии у больных с ГБ диастолической дисфункции наблюдают снижение таких показателей ВРС, как общая мощность спектра ТР на 29,3 % и ее высокочастотной компоненты HF на 43,2 %, а также повышение индекса LF/HF ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в группе с сохраненной диастолической функцией ЛЖ. Антигипертензивная терапия с вальсартаном была такая же эффективная как и с лизиноприлом, с улучшением диастолической функции ЛЖ в обеих группах. Через 6 месяцев лечения в обеих группах больных ГБ с ДДЛЖ констатировано значимое снижение индекса LF/HF. При этом более выраженное повышение ТР и HF наблюдалось в группе вальсартана, что свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции сердечной деятельности у этих пациентов.

THE PECULIARITIES OF THE VALSARTAN AND LISINAPRIL AFFECT ON THE VEGETATIVE AND DIASTOLIC DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS – 84 patients (2 groups) with the 2-nd stage of essential hypertension (EH) and with left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) and 23 patients with the 2-nd stage of EH with the preserved LV diastolic function (comparative group) have been observed. The heart rate variability (HRV), echocardiography and daily blood pressure monitoring (DBPM) have been provided. The patients of the 1-st group were treated with the combined therapy of indapamid, bisoprolol and lizinopril, the 2-nd group was treated with the combined of indapamid, bisoprolol and valsartan. In EH patients with LVDD the decline of such HRV indices as: total power (TP) of spectrum at 26,3 % and high-frequency component (HF) at 43,2 % and increase of LF/HF index ($p < 0,05$)

have been observed if to compare with indices in the group with preserved diastolic function. The combined treatment based on valsartan was as effective, as when lizinopril, was used the improvement of LV diastolic function has been revealed in both groups. After 6 months of combined antihypertensive therapy with valsartan the considerable decline of LF/HF index was determined in both EH patients groups with LVDD, which testifies to the reducing of hypersympathy in these patients. More visible increase of TP and HF has been observed in the valsartan group, which testifies to the improvement of vegetative regulation in these patients.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, варіабельність ритму серця, діастолічна дисфункція, лізиноприл, вальсартан.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, вариабельность ритма сердца, диастолическая дисфункция, лизиноприл, вальсартан.

Key words: essential hypertension, heart rate variability, diastolic dysfunction, lizinopril, valsartan.

ВСТУП Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найважливіших факторів формування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Приблизно у 30 % усіх випадків ХСН при ГХ першопричиною синдрому власне серцевої недостатності є ДДЛШ, яка є найважливішим модифікуючим чинником прогресування діастолічної серцевої недостатності [2]. Лікування пацієнтів із ГХ з ХСН включає діуретики, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), а також антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II) [1, 3, 5]. Проте даних про застосування ІАПФ і АРА II при порушеній діастолічній функції ЛШ недостатньо. При постійному медикаментозному контролі АТ важливою проблемою є не тільки антигіпертензивна ефективність вищевказаних препаратів у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, а і їх вплив на вегетативну регуляцію серцевої діяльності.

Метою дослідження стало оцінити динаміку АТ та показників варіабельності ритму серця (ВРС) у пацієнтів із ГХ та ДДЛШ при включенні до комбінованої антигіпертензивної терапії ІАПФ лізиноприлу або АРА II вальсартану.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ До двох основних груп обстежених увійшло 84 хворих з II стадією ГХ, 2 і 3 ступенями АГ та з ДДЛШ. Усім хворим проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження для верифікації діагнозу ГХ, тобто есенціальної АГ, за загальноприйнятими критеріями ВООЗ. До першої групи увійшло 40 хворих (19 чоловіків і 21 жінка), до другої групи – 44 хворих (21 чоловік і 23 жінок). Пацієнти обох груп були подібні за віком: відповідно ($53,7 \pm 3,0$) і ($52,6 \pm 2,8$) року (від 43 до 64 років). До групи порівняння увійшли 23 хворих з II стадією ГХ, 2 ступенем АГ із збереженою діастолічною функцією ЛШ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок) такого ж віку. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи АВР-02 (Сольвейг,

Україна). Ехокардіографічне обстеження проводили за стандартною методикою у В-режимі з доплерехокардіографією на апараті Aloka-1400 (Японія). Дослідження ВРС проводили за допомогою системи холтеровського моніторингу ЕКГ КардіоСенс (Україна) відповідно до стандартів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства електростимуляції і електрофізіології [4].

Хворі першої групи отримували комбіновану терапію діуретиком (індапамід 2,5 мг/добу) і β -адреноблокатором (бісопролол – 5–10 мг/добу в поєднанні з інгібітором АПФ (лізиноприл – 20–40 мг/добу), другої групи – комбіновану терапію тим же діуретиком і β -адреноблокатором у поєднанні з АРА II (вальсартан, 160–240 мг/добу). Повне обстеження хворих проводили при госпіталізації в стаціонар і повторно через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Excel (Microsoft USA). Середні значення показників представлені з їх стандартними похибками ($M \pm m$). Проводили кореляційний аналіз показників. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з лізиноприлом, середньодобовий систолічний АТ (САТ) знизився на $(22,3 \pm 1,2)$ мм рт. ст., а діастолічний АТ (ДАТ) – на $(16,3 \pm 1,1)$ мм рт. ст. Ефективність призначеної схеми лікування з включенням лізиноприлу підтверджувалася достовірним зменшенням індексу часу (ІЧ) для САТ і ДАТ за добу, денний і нічний періоди. Через 6 місяців лікування цільового рівня зниження АТ було досягнуто у 55,7 % хворих і у 28,8 % пацієнтів ДАТ зменшився більше ніж на 10 мм рт. ст.

У другій групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з вальсартаном, зниження рівнів середньодобових САТ і ДАТ, а також зниження добового, денного і нічного ІЧ для САТ і ДАТ достовірно не відрізнялися від групи лізиноприлу. Через 6 місяців лікування в цій групі хворих цільового рівня зниження АТ було досягнуто у 56,3 і в 29,5 % хворих ДАТ зменшився більше ніж на 10 мм рт. ст.

Проведено аналіз показників ВРС у пацієнтів із ГХ зі збереженою діастолічною функцією ЛШ (група порівняння) та у хворих на ГХ з ДДЛШ (рис. 1). У всіх групах пацієнтів із ГХ виявлено достовірне зменшен-

ня значень загальної потужності спектра (ТР) ВРС і всіх її компонент порівняно з контрольними показниками здорових людей. При цьому максимальне зниження ТР спостерігали у хворих на ГХ з ДДЛШ: ТР була на 43,1 % нижча від контрольних показників ($p < 0,05$) і на 26,9 % нижче порівняно з ТР у хворих із збереженою діастолічною функцією ЛШ.

Рівень потужності спектра низьких частот (LF) був також значно меншим у пацієнтів із ДДЛШ. У хворих без порушень діастолічної функції він становив (1094 ± 146) мс^2 , що на 11,7 % нижче від значень LF у осіб контрольної групи, а при діастолічній дисфункції ЛШ, відповідно на 39,6 % ($p < 0,05$), різниці показників LF у хворих без порушень діастолічної функції ЛШ та у пацієнтів із ДДЛШ також була достовірною. При збереженій діастолічній функції ЛШ у хворих на ГХ зміни LF і HF зумовлювали незначне підвищення симпатовагусного індексу (LF/HF) до $(1,48 \pm 0,14)$ ум. од. У хворих із ДДЛШ поглиблювався дисбаланс між активністю симпатичної і парасимпатичної нервової системи зі зменшенням ВРС, особливо за рахунок зменшення високочастотної компоненти HF (на 41,3 %).

Кореляційний аналіз виявив, що зниження співвідношення швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення Е/А асоціювалося із зменшенням високочастотної компоненти HF ($r = 0,38$; $p < 0,05$) і підвищенням симпатовагусного індексу LF/HF ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Через 6 місяців лікування в обох групах хворих на ГХ із ДДЛШ основні ехокардіоскопічні показники діастолічної дисфункції мали тенденцію до поліпшення.

У процесі динамічного спостереження у хворих на ГХ з порушеннями процесів релаксації міокарда були визначені й проаналізовані показники ВРС до та після 6 місяців лікування при комбінованій антигіпертензивній терапії із застосуванням лізиноприлу в першій групі й вальсартану в другій групі хворих (табл. 1).

Аналізуючи дані у першій групі пацієнтів із ГХ та ДДЛШ, слід відзначити підвищення рівня ТР на 14,1 % ($p < 0,05$), хоча і залишилась нижчою від контрольних значень. Через 6 місяців лікування констатовано незначне збільшення LF і більшою мірою підвищення HF, відповідно на 6,3 ($p > 0,05$) і 21,4 % ($p < 0,05$). При цьому індекс LF/HF знизився з $(1,89 \pm 0,14)$ ум. од. до $(1,53 \pm 0,12)$ ум. од. ($p < 0,05$), що свідчить про послаблення впливу симпатичної вегетативної нервової системи у хворих цієї групи.

Таблиця 1. Динаміка показників ВРС при лікуванні хворих на ГХ із ДДЛШ

| Показник ВРС | Перша група хворих | Друга група хворих |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| ТР ₁ , мс^2 | 2037 ± 116 | 2046 ± 104 |
| ТР ₂ , мс^2 | 2324 ± 98 * | 2489 ± 84 * |
| LF ₁ , мс^2 | 887 ± 108 | 886 ± 93 |
| LF ₂ , мс^2 | 943 ± 99 | 997 ± 97 |
| HF ₁ , мс^2 | 528 ± 74 | 530 ± 73 |
| HF ₂ , мс^2 | 641 ± 54 * | 675 ± 41 * |
| LF/HF ₁ , ум. од. | $1,95 \pm 0,15$ | $1,89 \pm 0,14$ |
| LF/HF ₂ , ум. од. | $1,64 \pm 0,14$ * | $1,53 \pm 0,12$ * |

Примітки: 1 – до лікування, 2 – після лікування;

* – достовірність різниці порівняно з обстеженням до лікування.

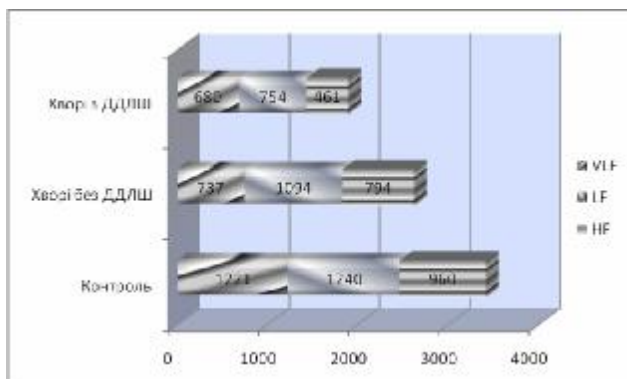


Рис. 1. Показники ВРС у хворих на ГХ із збереженою діастолічною функцією і ДДЛШ.

Загальна потужність спектра ВРС у хворих другої групи при комбінованій антигіпертензивній терапії з вальсартаном зросла на 21,7 % ($p < 0,05$). LF і HF у хворих після лікування збільшились відповідно на 12,5 ($p < 0,05$) і 27,3 % ($p < 0,05$), з достовірним зниження індексу LF/HF на 18,6 %. Це свідчить про зниження гіперсимпатикотонії у хворих цієї групи із значимим зростанням загальної потужності спектра ВРС і її основних компонент, при чому ця позитивна динаміка була більше виражена, ніж у групі лізиноприлу.

ВИСНОВКИ 1. Комбінована антигіпертензивна терапія з включенням вальсартану (перша група) або лізиноприлу (друга група) через 6 місяців лікування в обох групах хворих зумовлювала співставимий антигіпертензивний ефект.

2. При діастолічній дисфункції ЛШ у хворих на ГХ виявлені більш виражені порушення вегетативної регуляції зі зниженням основних показників ВРС порівняно з показниками у групі хворих із збереженою діастолічною функцією. Зменшення показника E/A у хворих із ДДЛШ асоціювалося зі зниженням HF ($r = 0,37$; $p < 0,05$) і підвищенням симпатовагусного індексу LF/HF ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

3. Через 6 місяців лікування вальсартаном спостерігали більш виражене підвищення загальної потужності спектра ВРС і її основних компонент, ніж при лікуванні лізиноприлом.

Перспективи подальших досліджень У подальшому буде вивчено вплив монотерапії ІАПФ та АРА II на спектральні показники ВРС у хворих на ГХ зі збереженою діастолічною функцією лівого шлуночка.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия у особьх категорий больных / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. – К. : МОРИОН, 2009. – 376 с.
2. Рекомендації асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. – Київ, 2009. – 50 с.
3. Bangalore S. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis / S. Bangalore, D. Wild, S. Parkar // Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1062–1072.
4. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
5. Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension / G. Mancia // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 11. – P. A3–A8.

Отримано 23.04.12

УДК 616.248-053.2: 616.233

©Л. А. Іванова, Т. М. Воротняк, Н. А. Скращук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПОКАЗНИКИ СПІРОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІТЕЙ ЗА РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

ПОКАЗНИКИ СПІРОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІТЕЙ ЗА РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ – Вивчали спірографічні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості. Показано, що в дітей зі збільшенням ступеня тяжкості бронхіальної астми відмічають більшу лабільність бронхів та підвищення їх чутливості до гістаміну.

ПОКАЗАТЕЛИ СПИРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ – Изучали спирографические показатели у 112 детей, больных бронхиальной астмой разной степени тяжести. Показано, что у детей с увеличением степени тяжести отмечается большая лабильность бронхов и повышение их чувствительности к гистамину.

INDICES OF SPIROGRAPHIC RESEARCH IN CHILDREN WITH DIFFERENT ASTHMA SEVERITY – There were studied the spirographic parameters in 112 children with asthma of different severity. It is shown that in children with increasing severity it is occurred the bronchial lability and the increase of their sensitivity to histamine.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, лабільність бронхів.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лабильность бронхов.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial lability.

ВСТУП Характерною особливістю бронхіальної астми є гіперсприйнятливості дихальних шляхів, тобто стан дихальних шляхів, який проявляється у надмірній чутливості до дії подразника (бронхоконстриктора) і коре-

лює з тяжкістю захворювання [1]. В основі гіперсприйнятливості бронхів лежить порушення регуляторних механізмів, що визначають діаметр бронхів, товщину слизової оболонки та кількість бронхіального секрету [3, 6]. Вважають, що схильність до гіперсприйнятливості дихальних шляхів зумовлена генетично, а зовнішні чинники сприяють її розвитку й посиленню [4, 5]. Для визначення цього феномену застосовують фармакологічні (з гістаміном, метахоліном) і нефармакологічні провокаційні методи (з фізичним навантаженням, гіпервентиляцією охолодженим повітрям), причому нефармакологічні тести володіють більшою специфічністю, а фармакологічні – чутливістю [2, 8]. Виходячи із вищенаведеного, дослідження спірографічних показників у дітей за різного ступеня тяжкості бронхіальної астми є актуальним і перспективним для кращого розуміння патогенезу та вдосконалення індивідуалізованого лікування цієї когорти хворих.

Метою роботи стало визначити спірографічні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для досягнення мети роботи методом простої випадкової вибірки сформовано групу із 112 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, які проходили стаціонарне лікування в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці впродовж 2007–2008 років (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна характеристика груп порівняння

| Клінічні групи | Кількість дітей | Хлопчики (%) | Сільські мешканці (%) | Середній вік (роки) | Тривалість захворювання |
|----------------------------|-----------------|--------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Легка БА | 25 | 80,0±8,02 | 46,0±8,60 | 12,1±0,78 | 4,9±0,98 |
| Середньо-тяжка БА | 44 | 86,4±5,23 | 68,2±7,10 | 11,6±0,53 | 6,0±0,58 |
| Тяжка БА | 43 | 68,1±7,61 | 60,5±7,45 | 11,6±0,55 | 7,2±0,56 |
| Р, НВ – немає відмінностей | | НВ | НВ | НВ | НВ |

За основними клінічними характеристиками сформовано групи, які були зіставимі. Однак відмічено переважання кількості хлопчиків серед обстежених дітей, що, мабуть, пов'язане з їх високою чутливістю до впливу вірусних чинників, анатомо-фізіологічними особливостями дихальних шляхів. Не виявлено суттєвих відмінностей за місцем проживання, середнім віком обстежених дітей, хоча спостерігали тенденцію до збільшення тривалості захворювання відносно потягання перебігу БА.

Інструментальне дослідження включало спірографію у позанападному періоді за допомогою спірографа "MicroLab SN", яким визначали реакцію бронхів на дозоване фізичне навантаження з наступною інгаляцією сальбутамолу та неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів за допомогою стандартизованої інгаляційної проби з гістаміном із урахуванням рекомендацій [7] щодо стандартизації дослідження шляхом підвищення кількості гістаміну до досягнення 20 % зниження показника ОФВ₁ (PC₂₀H).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Для дослідження ступеня гіперреактивності дихальних шляхів дітям клінічних груп проведено визначення показника лабільності бронхів (табл. 2).

Аналіз спірографічних даних показника лабільності бронхів показав, що найбільшою лабільністю, тобто схильністю до бронхоспазму та бронходилатації, володіють бронхи середнього та дрібного калібру, причому з потяганням перебігу захворювання показник лабільності бронхів збільшується. Причому за легкої та середньо-тяжкої БА відмічали вірогідні кореляційні зв'язки сили та продуктивності кашлю в дітей із ПЛБ на рівні R=0,4 (p<0,05).

Беручи до уваги, що гіперсприйнятливості бронхів, як основний феномен бронхіальної астми, окрім гіперреактивності складається ще з гіперчутливості бронхів, проаналізовано показники гіперчутливості за інгаляційною провокаційною пробою з гістаміном (табл. 3).

Таблиця 2. Показник лабільності бронхів

| Клінічні групи | Кількість дітей | ОФВ ₁ * | МОШ 75 % ** | МОШ 50 % ** | МОШ 25 % ** | МОШ 25–75 % ** |
|----------------------------|-----------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| Легка БА | 25 | 9,8±2,5 | 12,2±3,0 | 18,1±3,8 | 17,7±3,9 | 15,0±3,5 |
| Середньо-тяжка БА | 44 | 15,5±2,5 | 23,3±4,3 | 31,5±5,4 | 29,3±6,4 | 31,8±4,2 |
| Тяжка БА | 43 | 20,9±2,6 | 37,7±5,5 | 45,1±5,4 | 39,9±5,1 | 41,2±5,1 |
| Р, НВ – немає відмінностей | | p<0,05 I:III | p<0,05 I:III | p<0,05 I:III | p<0,05 I:III | p<0,05 I:III |

Примітки: 1. * ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху на 1 с;

2. ** МОШ – максимальна об'ємна швидкість проходження повітря через бронхи різного калібру.

Таблиця 3. Показники РС₂₀Н

| Клінічні групи | Кількість дітей | ОФВ ₁ * | МОШ 75 % ** | МОШ 50 % ** | МОШ 25 % ** | МОШ 25–75 % ** |
|----------------------------|-----------------|--------------------|--------------|-------------|--------------|----------------|
| Легка БА | 25 | 6,3±1,79 | 4,2±1,67 | 2,3±0,50 | 2,5±0,70 | 2,2±0,57 |
| Середньо-тяжка БА | 44 | 4,2±1,34 | 4,5±2,26 | 4,3±1,75 | 2,0±0,67 | 2,8±0,80 |
| Тяжка БА | 43 | 1,6±0,47 | 1,2±0,41 | 1,2±0,40 | 0,9±0,23 | 1,2±0,38 |
| Р, НВ – немає відмінностей | | p<0,05 I:III | p<0,05 I:III | НВ | p<0,05 I:III | НВ |

Примітки: 1. * ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху на 1 с;

2. ** МОШ – максимальна об'ємна швидкість проходження повітря через бронхи різного калібру.

За одержаними даними РС₂₀Н ОФВ₁ та МОШ 25 % (рівень дрібних бронхів) можна відмітити зниження провокаційної концентрації гістаміну (підвищення чутливості) зі збільшенням ступеня тяжкості бронхіальної астми. Попри це, при аналізі РС₂₀Н за МОШ 75 та 50 % не виявлено суттєвих відмінностей зі збільшенням тяжкості БА, дає підстави вважати, що визначення гіперчутливості бронхів різного калібру практично не має переваг перед оцінкою його результатів за зниженням ОФВ₁ та можна орієнтуватися на аналіз, заснований на оцінці ОФВ₁. Також за середньо-тяжкої персистоючої БА усі вищенаведені показники РС₂₀Н вірогідно міцно та прямо пропорційно корелювали із тривалістю захворювання на астму на рівні від R=0,75 до R=0,95 при p<0,01.

ВИСНОВКИ 1. Найбільшою лабільністю, тобто схильністю до бронхоспазму та бронходилатації, володіють бронхи середнього та дрібного калібру, причому з потяганням перебігу захворювання показник лабільності бронхів збільшується.

2. Зі збільшенням ступеня тяжкості бронхіальної астми відмічають підвищення чутливості бронхів до гістаміну.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні поєднання біохімічних та спірографічних маркерів як показників тяжкості бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bateman E. D. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 143–178.
- Boutet K. Airway hyperresponsiveness and risk of chest symptoms in an occupational model / K. Boutet, J.-L. Malo, H. Ghezzi // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 260–264.
- Downie S. R. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation / S. R. Downie, C. M. Salome, S. Verbanck [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 684–689.
- Dundas I. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children / I. Dundas, E. Y. Chan, P. D. Bridge // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 13-16.
- Airway remodelling in children with cystic fibrosis / T. N. Hilliard, N. Regamey, J. K Shute [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 1074–1080.
- Lundback B. Sustained asthma control can eliminate airway hyperreactivity: a 3 year study / B. Lundback, E. Ronmark, A. Lindberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, Suppl. 50. – P. 218.
- Miller M. R. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
- Zanconato S. Office Spirometry in Primary Care Pediatrics: A Pilot Study / S. Zanconato, G. Meneghelli, R. Braga [et al.] // *PEDIATRICS.* – 2005. – Vol. 116, N 6. – P. 792–797.

Отримано 23.04.12

УДК 616.711-018.3-002-08.814.1-06:616.71-007.234

©Л. С. Бабінець, А. Л. Надкевич

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ПАРАМЕТРИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ЯК МАРКЕР ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОПЕРЕКОВИЙ ОСТЕОХОНДРОЗ ІЗ БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ

ПАРАМЕТРИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ЯК МАРКЕР ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОПЕРЕКОВИЙ ОСТЕОХОНДРОЗ ІЗ БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ – Було констатовано більш значиму позитивну динаміку елімінації больового синдрому при поперековому остеохондрозі на тлі остеодефіциту при включенні до комплексного лікування курсу фармакопунктури мелоксикаму (мовалісу) стосовно групи загальноприйнятого лікування (зі 100,0 % до 6,7 і 26,3 %). Аналогічний висновок було зроблено і за статистично достовірною динамікою параметрів клінічного стану, цитокінового статусу (за рівнем прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин- α й інтерлейкіну-1) і підвищенням протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 порівняно з традиційним внутрішньом'язовим введенням препарату.

ПАРАМЕТРЫ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЯСНИЧНЫМ ОСТЕОХОНДРОЗОМ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ – Была константирована более значимая положительная динамика элиминации болевого синдрома при поясничном остеохондрозе на фоне остеодефицита при включении в комплексное лечение курса фармакопунктуры мелоксикама (мовалиса) относительно группы общепринятого лечения (с 100,0 % до 6,7 и 26,3 %). Аналогический вывод был сделан и за статистически достоверной динамикой параметров клинического состояния, цитокінового статуса (за уровнем провоспалительных цитокінов – фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-1) и повышением противовоспалительного цитокіна интерлейкина-10 в сравнении с традиционным введением препарата.

PARAMETERS OF CYTOKINES STATUS AS MARKER OF EFFICIENCY COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS AT LUMBAR OSTEOCHONDROSIS WITH PAIN SYNDROME – More meaningful positive dynamics of elimination pain syndrome was established at lumbar osteochondrosis with osteodeficiency at including to complex treatment the course of pharmacopunctura of meloxicam (Movalis) in relation to the group of the generally accepted medical treatment (from 100,0 % to 6,7 % and 26,3 %). A similar conclusion was made on the basis of statistically reliable dynamics of parameters of the clinical condition, cytokines status (by the level of proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 and increasing anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in comparing to traditional intramuscular introduction of medicine.

Ключові слова: поперековий остеохондроз, мелоксикам, фармакопунктура, цитокіновий статус.

Ключевые слова: поясничный остеохондроз, мелоксикам, фармакопунктура, цитокіновий статус.

Key words: lumbar osteochondrosis, meloxicam, pharmacopunctura, cytokines status.

ВСТУП Дегенеративні захворювання хребта, до яких відносять поперековий остеохондроз (ПОХ), за своєю поширеністю у популяції людини займають одне з перших місць серед патологій, що ведуть до непрацездатності та інвалідизації. Біль у спині (дорсалгія) в той чи інший період життя спостерігають у 80–90 % населення і є другою за частотою (після респіраторних захворювань) причиною звернення пацієнтів до лікарів, і третьою – госпіталізації. Проблема вивчення ПОХ залишається актуальною в клінічній неврології, так як незважаючи на наявність

багатьох теорій розвитку остеохондрозу та його неврологічних проявів, на сьогодні не вирішено численних питань стосовно етіології, патогенезу, діагностики та лікування цієї патології. За сучасними уявленнями, остеохондроз хребта (ОХ) – це хронічне прогресуюче дистрофічне захворювання хребта, що пов'язане з дегенеративними процесами в міжхребцевому диску та вторинними змінами з боку суміжних з диском хребців, суглобів, зв'язок, м'язів і всього опорно-рухового апарату. Термін “ОХ” було запропоновано у 1933 році німецьким ортопедом А. Hildebrandt для позначення інволютивних змін в опорно-руховому апараті. Хоча традиційно ОХ розглядають як невинно прогресуюче дегенеративне захворювання хребта, проте нові дослідження припускають, що це – динамічний процес, який може прогресувати епізодично. Останнім часом все більше значення у розвитку вертеброгенних больових синдромів надають імунологічному чиннику [1, 4]. З'явилися переконливі дані, що дозволяють розглядати ОХ хребта не тільки в якості основного дегенеративного захворювання хребта, але як нозологічну форму, в патогенезі якої значна роль належить персистуючому запаленню [3, 8]. Це запалення сприяє прогресуванню морфологічних змін, у тому числі структурних змін гіалінового хряща з його дегенерацією і зменшенням об'єму. Отримані вагомі докази, що підтверджують вплив прозапальних медіаторів на метаболізм клітин гіалінового хряща і перебіг ОХ [10]. Недивлячись на наявність значної кількості робіт, багато аспектів патогенезу та терапії ПОХ недостатньо вивчені й потребують подальшої розробки [2, 7, 9].

Цитокіни (ЦК) – це біологічно активні речовини білкової природи, які регулюють і реалізують процеси синергії між кровотворною, нервовою та імунною системами, маючи як локальні, так і системні ефекти. Ці медіатори синтезуються одночасно в багатьох органах і тканинах, найчастіше макрофагами (МФ). Зазвичай активаторами МФ виступають бактерійні антигени і віруси, продукти ендогенного походження – ЦІК, токсичні метаболіти, продукти деградації та деструкції. Активовані МФ секретують близько двох десятків різних ЦК [1, 6]. Після з'єднання ЦК з рецептором клітини сигнал передається до її ядра і впливає на генетичний апарат. У результаті починається синтез нових білків і каскад внутрішньоклітинних реакцій, що змінюють функціональний стан клітини: проліферація, диференціювання, активація або вихід в програмовану клітинну смерть (апоптоз) [10]. Більшість міжклітинних взаємодій здійснюється за допомогою ЦК. ЦК здійснюють і зумовлюють зв'язок між імунною та іншими системами, виконуючи роль універсальних регуляторів клітинних функцій. Вони є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні, а також міжсистем-

них взаємодіях. ЦК властива неферментативна активність в піко- і наномольних концентраціях. Біологічний ефект ЦК універсальний при дії різних патогенних чинників. Кількісний вміст ЦК та їх співвідношення між собою, як правило, відбивають динаміку патологічного процесу, корелюють з активністю захворювання, що дозволяє судити про ефективність терапії і будувати прогнози [6, 9].

Потрібно відмітити, що останнім часом нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) розглядають в якості фармакологічних агентів, здатних активно впливати на темпи прогресування деяких захворювань. Так, вони приглушують функцію нейтрофілів і взаємодіють з лейкоцитами з ендотелієм судин, пригнічують активацію NF κ B (фактор транскрипції), який є регулятором синтезу прозапальних ЦК, пригнічує проліферацію деяких клітин й індукує їх апоптоз, пригнічують активність матриксних металопротеїназ [1]. Мелоксикам (моваліс) – похідне енолікової кислоти, має виражену протизапальну, анальгетичну й антипіретичну активність. Мелоксикам активно впливає на основні суб'єктивні й об'єктивні симптоми ОХ. Він має виражену протизапальну й анальгетичну дію, добру переносимість і високу безпеку, що підтверджено в 4-тижневих дослідженнях з 20 000 хворих MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) та SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies). Мелоксикам діє на патогенетичні механізми ОХ, впливаючи на метаболізм суглобового (гіалінового) хряща, а можливо і субхондральної кістки, стимулюючи анаболічну функцію хрящової тканини шляхом інгібування експресії інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і його рецептора, сприяє інтенсифікації синтезу чинників росту, включаючи трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) й інсуліноподібний фактор росту, інгібує деградацію агрекану, гальмує катаболізм хряща, пригнічує продукцію NO, впливає на вільні радикали, нейтралізує дію матриксних металопротеїназ, знижує інтенсивність апоптозу хондроцитів [10].

За даними літератури, при ПОХ відмічають дисбаланс ЦК профілю. Співвідношення про- і протизапальних ЦК може слугувати не тільки параметром тяжкості перебігу, оцінки стану адаптаційних можливостей організму в умовах патології, але і маркером ефективності лікування больового синдрому [6, 8].

Метою дослідження стало проаналізувати динаміку цитокінового статусу хворих із поперековим остеохондрозом під впливом комплексного лікування з включенням курсу акупунктурного введення мелоксикаму.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 46 хворих із рефлекторними проявами ПОХ, яких лікували в амбулаторних умовах. Для встановлення діагнозу користувалися класифікацією вертеброгенних захворювань нервової системи, розробленою І. П. Антоновим (1985 р.). Ураження хребта було підтверджено рентгенологічно, а також магнітно-резонансною томографією або комп'ютерною томографією. Неврологічно у всіх хворих було діагностовано больовий синдром (БС) різної інтенсивності в поперековому відділі хребта. БС оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у сантиметрах (1–10 см). Визначали вміст ЦК за

допомогою імуноферментного стрипового аналізатора Stat Fax 303 (Awareness Technology Inc., США), тест-системами Інтерлейкін-1 β – ИФА-БЕСТ (ІЛ-1), α -фактор некрозу пухлин-ИФА-БЕСТ (TNF- α) (Вектор Бест, Росія), TGF- β – за допомогою реактивів (ТОВ Укрмедсервіс, Україна; ТОВ Укрмед – Дон, Україна). Група контролю складала 20 практично здорових людей. Всі розрахунки виконано за допомогою програмного забезпечення Mathcad 14. При виконанні розрахунків використовували загальновідомі статистичні підходи, що дозволило розглянути отримані результати із використанням методів кореляційного і варіаційного аналізу. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках використовували два вибіркових t-критерії Стьюдента для незалежних вибірок [5].

Пацієнтів із ПОХ поділили на 2 групи. Перша група (25 хворих) отримувала загальноприйняте лікування (ЗЛ): (селективний НПЗП-інгібітор ЦОГ-2 мелоксикам (моваліс) у дозі 15 мг (1,5 мл) внутрішньо 1 раз на день № 5 з переходом на пероральний прийом 15 мг на день №10, хондропротектори, біостимулятори, ЛФК, фізіотерапевтичні процедури, масаж, судинні середники, вітаміни групи В). Друга група пацієнтів (21 хворий) – ЗЛ із курсом введення мелоксикаму в точки акупунктури (АК) № 5. У ході лікування використовували точки АК, розташовані у сегменті поперекового відділу хребта та сідниць, де анатомічно достатньо виражений м'язовий шар для безпеки проведення фармакопунктури (ФП) мовалісу: V21–25, V50–54, V27–29, V36–40, V55–57. Моваліс вводили по 1 ампулі на сеанс – 1,5 мл (по 0,2–0,3 мл в кожну точку за допомогою інсулінового шприца) протягом 5 днів. Програма корекції другої групи хворих із ПОХ відрізнялась від такої у першій групі тільки шляхом введенням препарату. Побічних ефектів і технічних проблем при проведенні ФП мовалісу не було. Пацієнти позитивно ставились до проведення процедур, відмічали швидкий клінічний, перш за все знеболювальний ефект.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Було визначено динаміку наявності БС у хворих із ПОХ у % до (був наявним у 100,0 % пацієнтів першої і другої груп) і після проведеного лікування (вважали БС наявним за відсутності значимої позитивної динаміки): перша – 26,3 %; друга – 6,7 %. Це засвідчило більш значну позитивну динаміку елімінації БС при ПОХ із включенням до ЗЛ курсу ФП мелоксикамом стосовно групи ЗЛ.

Важливим етапом обґрунтування дієвості запропонованих програм лікування хворих із ПОХ вважали дослідження їх впливу на показники ЦК (дані наведені в табл. 1).

Було встановлено, що після лікування у першій і другій групах значення параметра ІЛ-1 знижувалось порівняно з вихідним рівнем відповідно на 50 і 54 %, TNF- α – на 39 та 43 %, а значення параметру ІЛ-10 збільшувалось відповідно на 15 та 25 %, TGF- β – на 39 і 37 %. Отримані дані засвідчили наявність достовірно вищого рівня ($p < 0,05$) ефективності комплексного лікування з включенням ФП мелоксикаму за впливом на досліджувані параметри ЦК статусу (крім TGF- β).

Таблиця 1. Динаміка показників цитокинового статусу у хворих із ПОХ під впливом різних лікувальних комплексів

| Показник ЦС (пг/мл) | Група порівняння | | | | |
|------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|
| | контроль (n=20) | перша група (n=25) | | друга група (n=21) | |
| | | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ІЛ-1 | 14,39±5,62 | 94,70±18,01* | 48,34±15,41*# | 101,13±14,54* | 47,28±10,55*# p ₂ < 0,15 |
| ІЛ-10 | 9,50±3,43 | 17,71±1,88* | 21,28±2,46*# | 17,58±1,21* | 23,82±1,45*# p ₂ < 0,001 |
| TNF-α | 6,04±1,46 | 34,25±3,54* | 21,08±3,22*# | 39,75±2,13* | 23,38±2,68*# p ₂ < 0,001 |
| TGF-β | 10,96±3,99 | 54,55±4,61* | 89,29±4,20*# | 54,78±2,29* | 86,18±2,60*# p ₂ < 0,005 |

Примітки:

1. * – достовірна відмінність відносно контрольної групи, p < 0,001;
2. # – достовірність різниць показників своєї групи до і після лікування, p₁ < 0,001;
3. p₂ – достовірність різниць показників після лікування хворих другої групи відносно першої.

ВИСНОВОК Застосування фармакопунктури мелоксикаму (мовалісу) в комплексному лікуванні хворих із поперековим остеохондрозом із стійким вираженим больовим синдромом призводило до достовірно позитивної динаміки щодо зниження прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-α й інтерлейкіну-1) і підвищення протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 порівняно з традиційним внутрішньом'язовим введенням препарату.

Перспективи подальших досліджень Вважаємо за доцільне подальше патогенетичне обґрунтування включення рефлексотерапевтичних методів у комплексне лікування хворих із поперековим остеохондрозом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Т. Бухтиарова, З. Омеляненко, В. Хоменко, О. Ядловский // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 9. – С. 22–27.
2. Сучасний підхід до лікування неврологічних виявів поперекового остеохондрозу / Н. М. Бучакчійська, В. І. Мараму-

ха, І. І. Харченко, І. В. Марамуха // Укр.неврологічний журн. – 2011. – № 2(19). – С. 31–35.

3. Епифанов В. А. Остеохондроз позвоночника / В. А. Епифанов, А. В. Епифанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

4. Никифоров А. С. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению. / А. С. Никифоров, О. И. Мендель // Укр.мед.часопис. – 2009. – Ч.1, № 4.(72). – С. 80–83.

5. Ромакін В. В. Комп'ютерний аналіз даних / В. В. Ромакін. – Миколаїв : В-во МДГУ ім. Петра Могили, 2003. – 144 с.

6. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных сил организма / Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 4. – С. 9–15.

7. Шевага В. М. Остеохондроз хребта: від патогенетичного обґрунтованого діагнозу характеру больового синдрому до ефективного лікування / В. М. Шевага // Междунар.неврол.-журн. – 2006. – № 3(7). – С. 40–44.

8. Deyo R. A. Low back pain / R. A. Deyo, J. N. Weinstein // New Eng. J. Med. – 2001. – Vol. 344, №5. – P. 363–370.

9. Ehrlich G.E. Low back pain / G. E. Ehrlich // Bulletin of the World Health Organization. – 2003. – Vol.81. – P. 671–676.

10. Fink W. A. The pathophysiology of acute pain / W. A. Fink // Emerg. Med. Clin. N. Am. – 2005. – Vol. 23. – P. 277–284.

Отримано 22.03.12

УДК 616.379-008.64-06:616.34-008.87-085

©І. В. Смачило, М. Є. Гаврилюк, А. О. Боб

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ – Наведено результати дослідження складу мікрофлори товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит та проаналізовано вплив на неї лікування із включенням симбітеру концентрованого ацидофільного. Відзначено позитивний вплив симбітеру на наявні порушення кишкового мікробіоценозу в пацієнтів із хронічним панкреатитом.

КОРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ – Приведено результаты исследования состава микрофлоры толстого кишечника у больных хроническим панкреатитом и проанализировано влияние на нее лечения с включением симбитера” концентрированного ацидофильного. Отмечено позитивное влияние симбитера на имеющиеся нарушения кишечного микробиоценоза у пациентов с хроническим панкреатитом.

CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS – There have been adduced the results of research of intestinal microflora composition in patients with chronic pancreatitis and analysed influence of Symbiter concentrated acidophilic on it. It has been shown the positive effect of Symbiter on available disturbances of intestinal microbiocenosis in patients with chronic pancreatitis.

Ключові слова: кишкова мікрофлора, хронічний панкреатит, симбітер.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, хронический панкреатит, симбитер.

Key words: intestinal microflora, chronic pancreatitis, Symbiter.

ВСТУП Хронічний панкреатит є однією з найактуальніших проблем у сучасній гастроентерології, лікування якого становить значні труднощі через низьку ефективність, що призводить до тимчасової непрацездатності та інвалідизації [1, 2]. Незважаючи на успіхи в діагностиці й лікуванні хронічного панкреатиту, залишається багато невирішених завдань [3, 4]. Так, при наявних синдромах мальдигестії і мальабсорбції у хворих на хронічний панкреатит створюються сприятливі умови для розмноження умовно-патогенної флори та виникнення порушень якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори [5, 6].

Метою нашої роботи стало підвищити ефективність лікування хворих на хронічний панкреатит на основі корекції кишкового дисбіозу шляхом включення до комплексної терапії пробіотика “Симбітер” – концентрованого ацидофільного.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебували 40 пацієнтів із хронічним панкреатитом з порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Серед них було 20 (50,00 %) чоловіків і 20 (50,00 %) жінок. Вік хворих коливався у межах від 38 до 64 років. Хворих поділили на 2 групи: перша група (20 пацієнтів) отримувала загальноприйняте лікування, друга група (20 осіб) додатково отримувала симбітер концентрований ацидофільний, у склад якого входить біомаса живих клітин багатоштамного симбіозу біфідобактерій, лактобацил, лактококів і пропіоновокислих бактерій, по 2 дози 1 раз на добу

через 1,5–2 год після вечері. У наступні дні в разі досягнення терапевтичного ефекту дозу зменшують вдвічі на один прийом. Курс лікування в усіх обстежених становив 14 днів. Для визначення стану кишкової мікрофлори проводили бактеріо-логічне дослідження випорожнень за методикою В.

А. Знаменського. Кількість мікроорганізмів виражали в колонієутворювальних одиницях (КУО) на 1 г фекалій, для зручності обчислень використовували десятиковий логарифм отриманого значення (lg КУО/г). Отримані показники порівнювали з даними 20 практично здорових осіб. Ефективність лікування оцінювали за кількома критеріями: нормалізацією частоти випорожнень, вгамуванням здуття живота, абдомінального дискомфорту, нормалізацією показників копрограм, бактеріограми.

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження ми застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу, який проводили за допомогою персонального комп'ютера “IBM PC Pentium III 600 MHz” та прикладної програми для роботи з електронними таблицями “Microsoft® Excel 2000” в середовищі “Windows 98 Second Edition” (США, 1998). Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи критерій Ст'юдента. Зміни вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед початком лікування всі хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження працездатності, 35 (87,50 %) осіб відмічали біль за ходом товстої кишки, 25 (62,50 %) – здуття живота, 24 (60,00 %) – схильність до закрепів, 15 (37,50 %) осіб – схильність до діареї. Оцінюючи індивідуальні показники бактеріограм до лікування у 38 (95,00 %) хворих виявлено порушення мікробіоценозу товстої кишки. При аналізі результатів дослідження якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори відмічено збільшення загальної кількості кишкової палички у 20 (50,00 %) хворих, появу гемолітичних ешерихій у 4 (10,00 %), зростання популяційного рівня кишкової палички зі слабкою ферментативною активністю у 15 (37,50 %) пацієнтів; збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій (клебсієл, цитробактерів, протеїв, ентеробактерів) у 20 (50,00 %) осіб, підвищення рівня стафілококів у 3 (7,50 %) і дріжджових грибів роду *Candida* у 3 (7,50 %) хворих. Одночасно в 34 (85,00 %) пацієнтів відзначено зниження кількості біфідобактерій, у 27 (67,50 %) – лактобактерій.

При цьому дисбактеріоз I ступеня встановлено у 10 (25,00 %) осіб, II ступеня – у 16 (40,00 %) осіб, у 12 (30,00 %) – констатували дисбактеріоз III ступеня. У цілому зміни мікрофлори характеризувалися достовірним збільшенням загальної кількості кишкової палички ((8,87±0,14) при нормі (7,32±0,12) lg КУО/г, $p < 0,05$), кишкової палички зі слабко вираженою ферментною активністю ((6,99±0,15) при нормі (4,00±0,41)

Ig KУO/г, $p < 0,05$), появою гемолізуючої кишкової палички, зменшенням популяційного рівня біфідобактерій ($(7,01 \pm 0,11)$ при нормі $(8,25 \pm 0,10)$ Ig KУO/г, $p < 0,05$), зниженням вмісту лактобактерій ($(7,01 \pm 0,11)$ при нормі $(8,24 \pm 0,11)$ Ig KУO/г, $p < 0,05$), підвищенням рівня умовно-патогенних мікроорганізмів: клебсіел ($(5,45 \pm 0,15)$ при нормі $(3,85 \pm 0,09)$ Ig KУO/г, $p < 0,05$), цитробактерів ($(4,98 \pm 0,13)$ при нормі $(3,19 \pm 0,10)$ Ig KУO/г, $p < 0,05$), ентеробактерів ($(5,14 \pm 0,16)$ при нормі $(3,65 \pm 0,14)$ Ig KУO/г, $p < 0,05$), протеїв ($(4,89 \pm 0,11)$ при нормі $(2,87 \pm 0,05)$ Ig KУO/г, $p < 0,05$), збільшенням вмісту стафілококів і дріжджових грибів ($p > 0,05$).

У результаті проведених досліджень встановлено, що нормалізація частоти випорожнень на тлі лікування симбітером концентрованим ацидофільним на 3–4 день спостерігали в 15 (75,00 %) і мала позитивну динаміку, досягнувши 95,00 % на 14 добу. Поліпшення показників копрограми відзначали вже до 7-го дня терапії у 17 (85,00 %) обстежуваних. Лікування із включенням симбітеру поряд із швидким зменшенням клінічної симптоматики (абдомінального болю, здуття живота) викликало достовірне зниження загальної кількості кишкової палички з $(8,87 \pm 0,14)$ Ig KУO/г до $(7,41 \pm 0,14)$, $p < 0,05$, зменшення популяційного рівня кишкової палички зі слабо вираженою ферментативною активністю з $6,99 \pm 0,15$ до $4,11 \pm 0,32$, $p < 0,05$, припинення виділення гемолізуючої кишкової палички, зниження вмісту клебсіел з $5,45 \pm 0,15$ до $2,99 \pm 0,23$, $p < 0,05$, протеїв – з $4,89 \pm 0,11$ до $2,22 \pm 0,33$, $p < 0,05$, ентеробактерів – з $5,14 \pm 0,16$ до $2,85 \pm 0,55$, $p < 0,05$, цитробактерів – з $4,98 \pm 0,13$ до $3,01 \pm 0,26$, $p < 0,05$, зростання біфідобактерій – від $7,01 \pm 0,11$ до $9,12 \pm 0,15$, $p < 0,05$, лактобактерій – від $7,01 \pm 0,11$ до $8,98 \pm 0,18$,

$p < 0,05$. Поліпшення загального самопочуття, покращення апетиту відзначали в усіх хворих з перших днів лікування. Загалом лікування з включенням симбітеру було ефективним у 95,00 % пацієнтів із хронічним панкреатитом, що на 20,00 % перевищувало аналогічний показник у групі із загальноприйнятною терапією.

ВИСНОВОК Симбітер концентрований ацидофільний є високоефективним засобом для корекції порушень кишкової мікрофлори у хворих на хронічний панкреатит.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати дозволяють рекомендувати симбітер концентрований ацидофільний для широкого застосування в комплексній терапії хронічного панкреатиту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Knoefel W. T. Chronic pancreatitis from losing heart to acting smart! / W. T. Knoefel, S. B. Hosch, M. Peiper // Eur Journal Med. Res. – 2004. Vol. 9, № 12. – P. 563–564.
2. Mayerle J. Chronic pancreatitis. Diagnosis and treatment / J. Mayerle, A. Stier, M. M. Lerch, C. D. Heidecke // Chirurg. – 2004. № 75(7). – P. 731–747.
3. Diseases of the pancreas / Ed. M.W. Buchler et al. – Basel et al. : Karger, 2004. – 212 p.
4. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. – Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. – 535 p.
5. Скрыпник И. Н. Функциональная роль микробиоты кишечника и дифференцированные подходы к коррекции нарушений микробиоценоза // Медична газета "Здоров'я України". – 2009. – № 6/1. – С. 51–53.
6. Johnson C.D., Pancreatic disease: Basic science and clinical management / C. D. Johnson, C. W. Imrie. – London et al. : Springer, 2004. – 490 p.

Отримано 15.03.12

ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ – з метою раціонального планування реабілітаційних заходів, у 42 хворих у віддаленому періоді черепно-мозкової травми різного ступеня тяжкості дослідили основні категорії якості життя, базуючись на результатах електронного опрацювання даних опитувальника SF-36. За усіма категоріями показники у досліджуваній групі були достовірно нижчими за стандартизовані у загальній популяції. Встановлено особливості відхилень залежно від тяжкості травми та тривалості захворювання, а також основні кореляційні зв'язки між окремими показниками.

ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ – с целью рационального планирования реабилитационных мероприятий, у 42 больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы различной степени тяжести исследовали основные категории качества жизни, основываясь на результатах электронной обработки данных опросника SF-36. По всем категориям показатели в исследуемой группе были достоверно ниже стандартизированных общепопуляционных. Установлены особенности отклонений в зависимости от тяжести травмы и продолжительности заболевания, а также основные корреляционные связи между отдельными показателями.

CHARACTERISTICS OF THE LIFE QUALITY OF PATIENTS IN REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL INJURY – For the rational planning of rehabilitation measures for 42 patients in remote period of craniocerebral injury of various severity, there were studied the main categories of life quality. They were based on electronic processing of results of the questionnaire SF-36. For all categories indicators in the studied group were significantly lower than those among general population. The peculiarities of variations were set depending on the severity of injury, disease duration and basic correlations between individual parameters.

Ключові слова: віддалений період черепно-мозкової травми, якість життя, опитувальник SF-36.

Ключевые слова: отдаленный период черепно-мозговой травмы, качество жизни, опросник SF-36.

Key words: remote period of craniocerebral injury, quality of life, the questionnaire SF-36.

ВСТУП Фактичне зростання числа нейротравм, високі показники летальності й інвалідності, зміна соціального статусу постраждалих і невтішні дані довгострокових прогнозів виводять черепно-мозкову травму (ЧМТ) в розряд пріоритетних у вирішенні медико-соціальних проблем [1]. Розвиток травматичної хвороби головного мозку є результатом складного комплексу анатомічних і патофізіологічних процесів як з боку тканини мозку, так і з боку судинної системи, що веде до різного ступеня вираженості порушень його функцій [2]. Програма медичної реабілітації пацієнтів з наслідками ЧМТ, особливо працездатного віку, повинна підбиратися індивідуально, з урахуванням клінічних і патоморфологічних особливостей. Важливу роль в плануванні реабілітаційних заходів відіграє оцінка якості життя пацієнта [4].

Метою роботи стало оцінити якість життя хворих у віддаленому періоді черепно-мозкової травми для раціонального планування реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходилися 42 хворих у віддаленому періоді ЧМТ, середній вік пацієнтів – $(41,8 \pm 10,0)$ року. Переважно більшість серед обстежених склали чоловіки – 37 (88,1 %). Пацієнтів поділили на групи залежно від тяжкості перенесеної ЧМТ та часу, який минув з моменту травми.

В анамнезі легка ЧМТ була у 6 хворих (14 %), ЧМТ середньої тяжкості – у 18 хворих (43 %), така ж кількість пацієнтів перенесла тяжку ЧМТ. Середній вік хворих у групі з наслідками легкої ЧМТ – $(38,0 \pm 6,3)$ року, кількість пацієнтів з катанезом захворювання до 1 року та від 6 до 10 років була однаковою (3).

Середній вік хворих у групі з наслідками ЧМТ середньої тяжкості – $(41,8 \pm 12,7)$ року, давність захворювання до 1 року була у 3 пацієнтів, від 1 до 5 років – у 7, від 6 до 10 років – у 8 пацієнтів.

Середній вік хворих у групі з наслідками тяжкої ЧМТ – $(43,5 \pm 8,8)$ року, катанез захворювання до 1 року був у 4 пацієнтів, від 1 до 5 років – у 7, від 6 до 10 років – у 7 пацієнтів.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне та неврологічне обстеження. Якість життя оцінювали ґрунтуючись на результатах електронного опрацювання опитувальника SF-36, який хворі заповнювали власноруч [3]. Структурно опитувальник містить 36 питань, які поділені на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ), та психічне здоров'я (ПЗ). Перші 4 шкали є показником фізичного здоров'я, наступні 4 – психічного.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За усіма категоріями якості життя пацієнти досліджуваних груп продемонстрували достовірно нижчі результати порівняно з стандартизованими показниками популяції (табл.1). У віддаленому періоді легкої ЧМТ закономірно вищими були показники фізичного функціонування, а також рольового функціонування, зумовленого фізичним та емоційним станом, однак за оцінкою загального здоров'я пацієнти поступалися ($p < 0,05$) групі пацієнтів, які перенесли тяжку ЧМТ. У хворих з наслідками легкої ЧМТ встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками загального здоров'я та життєвої активності ($r = 0,88$) та загального здоров'я і соціального функціонування ($r = 0,61$). Значно слабшу залежність зафіксовано між загальним здоров'ям та показником інтенсивності болю ($r = 0,43$), незважаючи на те, що за результатами дослідження саме у представників цієї групи інтенсивність болю була найвираженішою ($p < 0,01$). Також найнижчу оцінку отримав і стан психічного здоров'я, рівень якого корелював із показником життєвої активності ($r = 0,76$) і меншою мірою залежав від фізичного ($r = 0,55$) та соціального функціонування ($r = 0,52$).

Таблиця 1. Категорії якості життя хворих у віддаленому періоді ЧМТ залежно від тяжкості травми

| Категорії якості життя | Стандартизовані значення в популяції | Групи хворих з ЧМТ | | |
|--|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|
| | | легка ЧМТ (n=6) | ЧМТ середньої тяжкості (n=18) | тяжка ЧМТ (n=18) |
| Фізичне функціонування | 83,0 | 65,0±4,1 | 59,2±3,8 | 61,2±4,0 |
| Рольове функціонування (фізична складова) | 77,9 | 50,0±4,7 | 25,0±5,2* | 32,0±5,6 |
| Інтенсивність болю | 70,2 | 38,0±2,8* | 51,0±3,4 | 54,0±3,3 |
| Загальне здоров'я | 70,1 | 42,8±3,2 | 38,1±3,4** | 48,3±4,7 |
| Життєва активність | 57,0 | 43,3±3,1 | 50,7±3,2 | 46,0±3,7 |
| Соціальне функціонування | 83,6 | 46,0±4,0 | 45,2±6,1 | 48,0±2,1 |
| Рольове функціонування (емоційна складова) | 83,1 | 61,1±3,8 | 41,2±3,6 | 26,3±3,1** |
| Психічне здоров'я | 75,2 | 47,3±4,3** | 57,7±5,4 | 53,4±4,5 |

Примітки: 1. * – достовірна ($p < 0,05$) різниця між показниками груп з наслідками легкої та середньої тяжкості ЧМТ;
2. ** – достовірна ($p < 0,05$) різниця між показниками груп з наслідками тяжкої та середньої тяжкості ЧМТ.

З-поміж інших груп пацієнти із наслідками ЧМТ середньої тяжкості відзначилися найнижчою ($p < 0,05$) оцінкою загального здоров'я і рольового функціонування, зумовленого фізичним станом, однак продемонстрували достовірно ($p < 0,05$) вищі значення психічного здоров'я та життєвої активності. Встановлено оборотний кореляційний зв'язок між інтенсивністю болю та фізичним функціонуванням ($r = -0,66$).

У пацієнтів, котрі перенесли тяжку ЧМТ, показник загального здоров'я на 12,6 % перевищував аналогічний у групі з наслідками ЧМТ середньої тяжкості ($p < 0,05$), однак показник рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, був майже удвічі нижчим. Встановлено залежність між рівнем психічного здоров'я ($r = 0,69$), інтенсивністю болю ($r = 0,79$) та емоційним станом.

Вищенаведені факти потребують детального вивчення у межах кожної групи. Ми провели аналіз динаміки категорій якості життя у групах пацієнтів із різною тривалістю віддаленого періоду тяжкої ЧМТ (рис.1).

Серед трьох груп найнижче ($p < 0,05$) оцінили загальне здоров'я пацієнти з терміном захворювання 6–10 років, у них найвираженішою була категорія інтен-

сивності болю. Зафіксовано оборотний кореляційний зв'язок між цими двома показниками ($r = -0,87$), а також залежність між категорією загального здоров'я і рольового функціонування, зумовленого емоційним станом ($r = 0,78$).

Найнижчі ($p < 0,05$) значення категорій фізичного функціонування, рольового функціонування, зумовленого фізичним та емоційним станом, життєвої активності зафіксовані у хворих з терміном захворювання до 1 року. Ця категорія пацієнтів відзначалася меншою ($p < 0,05$) інтенсивністю болю, разом з тим, категорії загального та психічного здоров'я не мали достовірної різниці з аналогічними показниками у хворих із катамнезом 1–5 років.

Подібні тенденції зафіксовано й у групах з наслідками легкої ЧМТ та ЧМТ середньої тяжкості: в ранні терміни після травми (до 1 року) достовірно нижчу оцінку хворі давали рівню загального здоров'я та рольовому функціонуванню, пов'язаному з фізичним та емоційним станом.

У пацієнтів з катамнезом захворювання у 1–5 років рівень соціального функціонування та психічного здоров'я був достовірно нижчим ($p < 0,05$), що є проявом

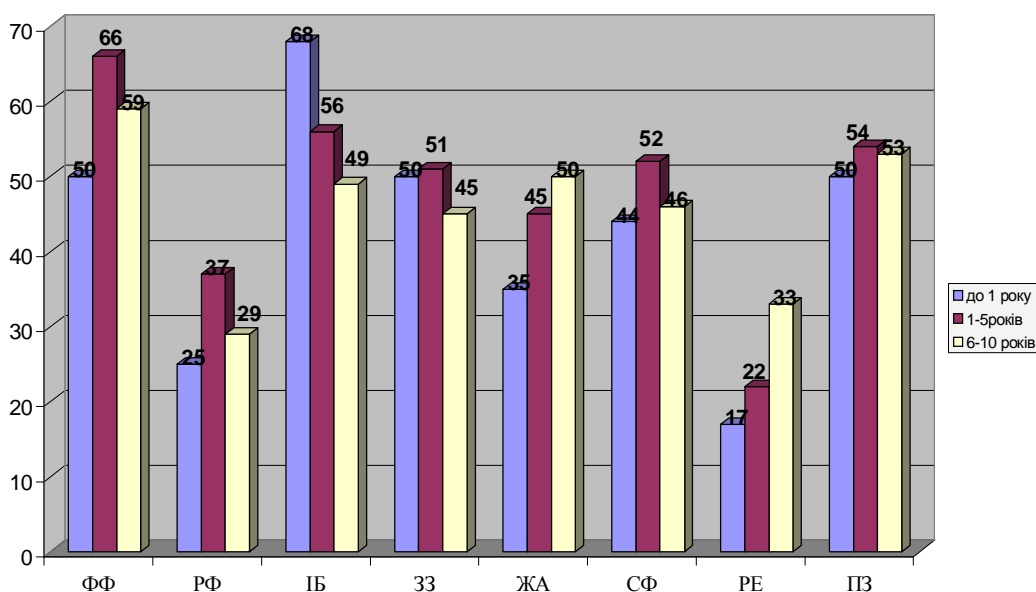


Рис. 1. Категорії якості життя хворих у віддаленому періоді тяжкої ЧМТ залежно від терміну захворювання.

соціальної дезадаптації цієї категорії. За показником фізичного функціонування достовірної різниці у хворих з різною тривалістю віддаленого періоду не зафіксовано, проте інтенсивність болю була більшою у групі з катамнезом 1–5 років.

Виявлені зміни, а також встановлені закономірності, слід враховувати при розробці індивідуальних реабілітаційних програм для хворих у віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

ВИСНОВКИ 1. У віддаленому періоді черепно-мозкової травми встановлено зниження якості життя пацієнтів за усіма категоріями опитувальника SF-36.

2. У віддаленому періоді тяжкої черепно-мозкової травми з катамнезом до 1 року достовірно нижчими були значення категорій фізичного функціонування, життєвої активності та рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, з катамнезом 6–10 років – категорії загального здоров'я та інтенсивності болю.

3. У пацієнтів із наслідками легкої та середньої тяжкості ЧМТ в ранні терміни (до 1 року) достовірно нижчою була оцінка загального здоров'я та рольового функціонування, у терміни 1–5 та 6–10 років – соціального функціонування та психічного здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лихтерман Л. Б. Неврология черепно-мозговой травмы: клиническое пособие для нейрохирургов, неврологов, травматологов. – М. : Медицина, 2009. – 386 с.

2. Мякотных В. С. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы / В. С. Мякотных, Н. З. Таланкина, Т. А. Боровкова // Журнал неврологии и психиатр. – 2002. – Т. 102, № 4. – С. 61–65.

3. Новик А. А. Исследование качества жизни в клинической медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова // Вестник НМХЦ. – 2006. – Т. 1. – С. 91–99.

4. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / Под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой. – М. : Антидор, 2002. – С. 71–12.

Отримано 20.03.12

ДО УВАГИ АВТОРІВ

При підготовці матеріалів до журналу "Вісник наукових досліджень" просимо дотримуватись таких вимог:

1. Надсилати для друку статті, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, якщо кількість авторів не перевищує трьох осіб.

У тому випадку, якщо в дослідженні, яке висвітлюється, брало участь більше науковців, рекомендувати їм оформляти за отриманими результатами декілька статей з меншою кількістю авторів.

2. Стаття повинна супроводжуватись відношенням установи, в якій вона написана, з рекомендаціями до друку, висновком експертної комісії, підписами наукового керівника або керівника установи, які завірені печаткою.

Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів із зазначенням, що дана робота раніше не подавалась до друку в інші видавництва.

Подаючи статтю, автор(и) погоджується(ються) з тим, що авторське право (у сфері розповсюдження без порушення інших авторських прав) на неї переходить до видавця, у випадку, якщо приймається до публікації після отримання позитивної рецензії. Авторські права включають ексклюзивні права на копіювання, розповсюдження (репринти, фотографії, мікроформи чи будь-які інші форми відтворення подібного характеру), а також переклад статті. Про це засвідчують особисті підписи автора(ів) у кінці статті.

Всі надіслані в редакцію статті проходять анонімну рецензію. Редакція залишає за собою право вибору рецензента. Оригінальні статті можуть супроводжуватись коментарями членів редколегії, редакційної ради чи авторитетних спеціалістів у даній сфері.

3. Текст статті треба друкувати на стандартному аркуші (формату А4) через 2 інтервали (28–30 рядків на сторінці). Обсяг оригінальної статті, включаючи рисунки, літературу, резюме, не повинен перевищувати 7–8 сторінок, обсяг огляду літератури, лекцій – 10 сторінок, короткого повідомлення та рецензії – 3–5 сторінок. Стаття надсилається у 2-х примірниках.

4. Матеріал статті обов'язково повинен бути поданий на електронному носії інформації. Текст подавати у форматах *.doc, *.docx, *.rtf; рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation у такій послідовності:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора(ів);
- в) назва статті;
- г) назва установи, з якої виходить робота;

д) резюме статті (20–25 рядків) українською, російською та англійською мовами. В кожному резюме обов'язково вказується назва статті на українській, російській та англійській мовах.

У резюме повинні бути викладені мета дослідження, основні процедури (вибір об'єктів вивчення чи методи спостереження або аналітичні методи), основні результати (по можливості конкретні дані і їх статистична значимість), основні висновки, а також мають бути виділені нові й важливі аспекти дослідження чи спостереження.

е) ключові слова – українською, російською, англійською мовами.

Від 3 до 10 ключових слів чи коротких фраз, які будуть сприяти правильному перехресному індексуванню статті.

є) текст статті має бути побудований наступним чином:

- постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями (проблемами);
- аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нез'ясованих раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;
- формулювання мети статті (постановка завдання);
- виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

ж) перелік використаної літератури (за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) в порядку посилань;

з) адреси автора(ів), телефон, електронна пошта.

Окремо необхідно вказати ім'я, по-батькові та прізвище, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора (або одного з авторів), адресу, телефон, факс чи адресу електронної пошти, за якими можна вести листування.

5. Статті в журналі друкуються тільки українською мовою.

6. Ілюстрації до статті (рисунки, діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилати у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 13x18, 9x12, 6x9 см. На звороті кожної ілюстрації потрібно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянсовому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ): терміни – згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – відповідно до Міжнародної класифікації хвороб.

8. В описі експериментальних досліджень вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх або взяття в них матеріалу для лабораторних досліджень відповідно до правил гуманного ставлення до тварин. Назви фірм і апаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

9. Редакція залишає за собою право виправляти термінологічні та стилістичні помилки, усувати зайві ілюстрації, скорочувати текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються.

11. Публікація матеріалів у журналі платна. Оплата здійснюється після рецензування статті, про що авторів повідомляють додатково.

Редакція журналу "Вісник наукових досліджень",
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського",
Майдан Воли 1, м. Тернопіль, 46001.