

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

**ВІСНИК**

**ASAR**

**НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

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

**1 (54)**

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

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

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

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

**До відома авторів!**

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

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

ТДМУ "УКРМЕДКНИГА"  
Тернопіль - 2009

**ЗМІСТ-CONTENTS**

**ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Хурані І.Ф., Ковальчук А.П. ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА ОНКОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ ..... 4

Андрейчин С.М., Ганьбергер І.І. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ..... 6

Хміль С.В., Федорейко Л.Р. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ..... 9

Хміль С.В., Лесняк Ю.І., Давид Л.В., Пелех Л.Б. Якименко Г.В. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ .....13

**ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ**

Мисула І.Р., Сусла О.Б., Смачило І.В., Гоженко А.І. ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ БАЛАНС І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ ..... 16

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Корнага Н.В. САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ..... 18

Стародуб Є.М., Олійник Н.М. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ З ВКЛЮЧЕННЯМ ЛОЗАРТАНУ ТА АЛЬФА-ЛІПОЕВОЇ КИСЛОТИ ..... 20

Кечин І.Л., Рогачов І.О. ВПЛИВ ГЕЛЬ-НІМОДИПІНУ НА ПОРУШЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНИХ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗАХ ..... 22

Вадзюк С.Н., Цибульська Л.С. АНТРОПОМЕТРИЧНІ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У МОЛОДИХ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ 26

Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О., Мельник А.В., Андрушко І.І. ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ..... 29

Денефіль О.В. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ І ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ МОЛОДІ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ ..... 32

Гулько І.П. ВТОРИННИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕМОФІЛІЇ (Випадок з практики) ..... 36

Лобода В.Ф., Шульгай О.М., Кінаш М.І. ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА «СИМБІТЕР» ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ..... 37

Мазур О.П. ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОФАНУ ..... 39

Романюк Л.Б., Климнюк С.І., Калатай Н.Р. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТІ ..... 43

**ХІРУРГІЯ**

Ковалик А.П. ХРОНІЧНИЙ НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНИЙ ЛАРИНГІТ ..... 45

Вергун А.Р. ОНІХОГРИФОЗ: ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ..... 47

Олійник О.В., Яшан О.І. СТАН КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА З СУБ'ЄКТИВНИМ ВУШНИМ ШУМОМ .. 49

Галай О.О. СЕГМЕНТАРНА РЕЗЕКЦІЯ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ХВОРИХ НА РАК СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ..... 50

Суханова А.А. МОНІТОРИНГ ІНДЕКСУ АПОПТОЗУ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ СТАНІВ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ВАГІТНИХ ..... 53

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Олійник І.Ю., Ахтемійчук Ю.Т., Александрович Т.А. МОРФОГЕНЕЗ ВАРІАНТІВ ФОРМИ НАВКОЛОЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ..... 56

Лесявко А.А. ВМІСТ АЦЕТИЛХОЛІНУ ТА АКТИВНІСТЬ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ І СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ..... 58  
УДК: 615.454.2:616-003.9:616.35:615.211

Мерзлікін Д.С. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОСНОВИ-НОСІЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІВ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІ ..... 61

Шульгай А.Г., Кіцак Я.М., Шульгай О.М. МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ... 62

Волянський А.Ю., Кучма І.Ю., Симиренко Л.Л., Нікітченко Ю.В., Цейтлін Н.А. АНТИТІЛОГЕНЕЗ ЗА УМОВ ІМУНІЗАЦІЇ ЩУРІВ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ..... 67

<b>Фоміна К.А., Ющак М.В. МІКРОАНАТОМІЯ ЩИТО-ПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ .....</b>	<b>69</b>
<b>Ніколаєв В.Г., Кліщ І.М., Жулкевич І.В., Олещук О.М., Ніколаєва В.В., Шевчук О.О. ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОСГЕЛЬ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРІЙ КРОВОВТРАТІ ...</b>	<b>72</b>

---

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

Підписано до друку 12.02.2009. Формат 60 x 84/8.  
Друк офсетний. Гарнітура Pragmatica. Наклад 600. Зам. 42.  
Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки  
Тернопільського державного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського.  
Віддруковано у друкарні Тернопільського державного  
медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

## ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616-08039.75:616-006

Хурані І.Ф., Ковальчук А.П.

## ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА ОНКОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА ОНКОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ – В огляді вітчизняної та зарубіжної літератури з питань паліативної медичної допомоги висвітлено мету, завдання та основні принципи паліативної допомоги. Розкрито роль хоспісів та відділень паліативної допомоги в наданні психологічної, фізичної та моральної підтримки хворим у термінальних станах та їх родичам.

ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА ОНКОЛОГІЧНИМ БОЛЬНЫМ – В обзорі отечественной и зарубежной литературы по вопросам паллиативной медицинской помощи показаны цель, задача и основные принципы паллиативной помощи. Раскрыта роль хосписов и отделений паллиативной помощи в предоставлении психологической, физической и моральной поддержки больным в терминальных состояниях и их родственникам.

PALLIATIVE CARE TO ONCOLOGICAL PATIENTS – In the survey of native and foreign literature, dedicated to the palliative medical care, the objective, tasks and main principles of the palliative care were covered. The role of hospices and palliative care departments in rendering psychological, physical and moral assistance to patients in terminal states and their relatives was described.

**Ключеві слова:** паліативна допомога, хоспіс, онкохворі.

**Ключевые слова:** паллиативная помощь, хоспис, онкобольные.

**Key words:** palliative care, hospice, oncological patients.

Початок ХХІ століття знаменується глобальним постарінням населення, ростом онкологічної захворюваності, поширенням СНІДу, збільшенням кількості хворих із хронічними прогресуючими захворюваннями, що призводить до появи великої групи інкурабельних хворих, які переживають надзвичайно сильні страждання і потребують адекватної медико-соціальної допомоги. Україна входить у першу десятку країн з найбільшою онкологічною захворюваністю населення, щорічно виявляється понад 180 тисяч хворих із різними злоякісними новоутвореннями. Незважаючи на успіхи в онкології, чисельність хворих із поширеними формами злоякісних пухлин не має тенденції до зменшення. Сьогодні в світі щорічно помирають 55 мільйонів людей від злоякісних пухлин, у 10 млн вперше діагностується бластоматозний процес. Передбачається, що в 2020 році кількість людей, які захворіють, збільшиться до 15 млн, а в 2050 – до 24 млн [1, 2, 10].

У даний час злоякісні новоутворення продовжують складати для людства серйозну проблему, оскільки в ній сконцентровано медичні, соціальні, біологічні, демографічні, технічні, економічні та інші питання, прямо чи опосередковано пов'язані зі зростанням показників захворюваності. Розв'язання цієї проблеми вимагає об'єднання зусиль спеціалістів різних фундаментальних та прикладних наук [3].

За даними літератури, кожен четвертий вперше виявлений онкологічний хворий не підлягає радикальному лікуванню, і 35,3 % з них помирають протягом першого року з моменту встановлення діагнозу. Крім того, 46,3 % пацієнтів, які раніше проходили радикальне лікування, у наступні 5 років потребують паліативного лікування [4].

У 1970 році невелика група експертів під керівництвом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) започаткувала рух за розвиток паліативної допомоги більш ніж у 40 країнах, провідними серед яких є Швейцарія, США, Великобританія, Канада, Нідерланди, Бельгія, Франція й Австралія. У 1996 році паліативна допомога була включена в Index Medicus під терміном «паліативна допомога» як доповнення до вже існуючих понять «термінальна допомога» (уведене в 1968 році) і «хоспіс» (у 1980 році) [7].

В Австрії, Канаді, Великобританії та США створюються академічні структури паліативної допомоги. Засновуються Європейська, Американська і Канадська асоціації паліативної допомоги, а також різноманітні національні й неурядові організації, предметом діяльності яких повністю чи частково є паліативна допомога.

Ініціатором становлення системи паліативної допомоги як допомоги інкурабельним раковим хворим, стала Всесвітня організація охорони здоров'я. На початку 80-х Відділ онкології ВООЗ почав розвиток глобальної ініціативи з впровадження заходів, що забезпечують адекватне знеболювання і доступність опіоїдів для хворих на рак у всьому світі. У зв'язку зі швидким ростом захворюваності на злоякісні новоутворення в усьому світі, у 1982 році ВООЗ оголошує про необхідність створення нового напрямку охорони здоров'я і пропонує визначення паліативної допомоги. Відповідно до цього визначення, паліативною є «активна всебічна допомога пацієнтам, чиї хвороби більше не піддаються лікуванню, першочерговим завданням якої є купірувати біль та інші патологічні симптоми та вирішити соціальні, психологічні та духовні проблеми хворих. Метою паліативної допомоги є досягнення найкращої якості життя хворих та їх сімей» [11].

Сьогодні загально визнано, що принципи паліативної допомоги повинні бути застосовані якнайраніше у випадку будь-якого хронічного, в кінцевому рахунку, інкурабельного захворювання. Ця зміна у підходах з'явилася завдяки новому розумінню того, що проблеми, які виникають в кінці життя пацієнта, зароджуються вже на ранніх стадіях хвороби [11].

У зв'язку з «виходом на арену» СНІДу, стрімким старінням населення і подальшим зростанням числа хворих на злоякісні новоутворення та інші прогресуючі захворювання, у 2002 році ВООЗ розширила свій підхід до визначення паліативної допомоги. У той час, як раніше паліативною допомогою вважалось симптоматичне лікування хворих на злоякісні новоутворення, зараз це поняття поширюється на пацієнтів із будь-якими інкурабельними хронічними захворюваннями в термінальній стадії розвитку, серед яких, звичайно, основну масу складають онкологічні хворі.

Підхід ВООЗ до визначення паліативної допомоги також був розширений в іншому напрямку. Купірування болювого синдрому все ще залишається важливим компонентом, але в жодному разі не єдиним. Інші фізичні, емоційні та духовні потреби хворого вважаються також важливими аспектами паліативної допомоги. Крім того, у новому визначенні ВООЗ об'єктом допомоги є не тільки сам пацієнт, а й здоров'я і благополуччя членів сім'ї та інших осіб, які доглядають за хворим. Паліативна допомога виходить за рамки періоду надання допомоги хворому під час хвороби й включає в себе необхідність після смерті пацієнта підтримувати рідних, які переживають важку втрату. Ці положення сформульовано в останньому визначенні паліативної допомоги ВООЗ: паліативна допомога – напрямок медичної та соціальної діяльності, метою якої є покращення якості життя інкурабельних хворих та їхніх сімей через попередження та полегшення їх страждань, завдяки ранньому виявленню, ретельній оцінці та купіруванню болю й інших симптомів – фізичних, психологічних і духовних [9, 12].

Відповідно до визначення ВООЗ, паліативна допомога вирішує складний комплекс завдань:

- 1) стверджує життя і розглядає смерть як нормальний закономірний процес;
- 2) не має обов'язкового наміру продовження чи скорочення тривалості життя;
- 3) намагається якнайдовше забезпечувати хворому активний спосіб життя;
- 4) пропонує допомогу сім'ї пацієнта під час його важкої хвороби й психологічну підтримку в період переживання важкої втрати;
- 5) використовує міждисциплінарний підхід з метою задоволення всіх потреб пацієнта та його сім'ї, у тому числі й організацію ритуальних послуг, якщо це буде потрібно;
- 6) покращує якість життя пацієнта й може також позитивно впливати на перебіг хвороби;
- 7) при достатньо своєчасному проведенні заходів спільно з іншими методами лікування може продовжити життя хворого.

Паліативна допомога складається з двох великих компонентів – це полегшення страждань хворого протягом усього періоду хвороби (разом із радикальним лікуванням) та медична допомога в останні місяці, дні і години життя [8]. Саме допомозі хворому в кінці життя в Україні надавалося й дотепер приділяється дуже мало уваги. Неправильним було би вважати, що хворий, який помирає, потребує тільки догляду. Насправді існує багато професійних тонкощів, необхідних для полегшення страждань, які може вирішити лише спеціально підготовлений лікар. Адже й хворому в термінальному стані, як вважають багато спеціалістів, необхідно надавати кваліфіковану медичну допомогу.

Сьогодні «допомога (хворому) в кінці життя» (end-of-life care) виділена як самостійний напрямок паліативної допомоги, а в деяких країнах як і медицини загалом. Провідними компонентами в цьому напрямку є формування особливої філософії й організація психологічної підтримки онкологічного хворого та його сім'ї.

У світі існують різні організаційні форми надання паліативної допомоги хворим на невиліковні пухлини на всіх етапах лікування – хоспіси, відділення паліативної допомоги, лікувально-консультативні центри, кабінети протибольової терапії, денні стаціонари, хоспіс удома [2]. Часто стверджують, що хоспіс – це не лікувальний заклад. Такий підхід є хибним. Іншими словами, паліативна допомога – це позбавлення хворого та помираючого страждань. Cassell E. підкреслював, що «тіло не страждає, страждає все людське ество» [6]. Страждання складається з багатьох компонентів: біль; інші важкі фізичні симптоми; неможливість рухатись; обмеження життєдіяльності; неможливість себе обслуговувати; відчуття власної безпомічності та тягара для оточуючих, почуття вини; страх і безпорадність у зв'язку з очікуванням смерті, що наближається; почуття гіркоти через незавершені справи і невиконані зобов'язання.

З урахуванням рекомендацій ВООЗ, провідних спеціалістів, даних літератури, цілі й задачі паліативної допомоги можна сформулювати наступним чином.

1. Забезпечити адекватне знеболювання і купірування інших фізичних симптомів.
2. Надати психологічну підтримку хворому й родичам, які за ним доглядають.
3. Намагатися виробити ставлення до смерті як до нормального етапу життєвого шляху людини.
4. Задовольняти духовні потреби хворого та його близьких.
5. Вирішувати соціальні та юридичні питання.
6. Виконувати вимоги медичної біоетики.

Як впливає з останнього визначення ВООЗ, паліативна допомога хворим повинна починатися з моменту встановлення діагнозу невиліковного захворювання, яке невідворотно призводить до смерті хворих у недалекому майбутньому. Чим раніше та правильніше буде організовано та надано цю допомогу, тим вірогідніше ми зможемо

здійснити поставлену перед собою задачу – досягнення максимально можливого покращення якості життя хворого та його сім'ї. На початковому етапі паліативна допомога, як правило, надається тими лікарями, які беруть участь у процесі діагностики та лікування хворого. Говорити про критерії відбору хворих для власне паліативної (хоспісної) допомоги, однак в основному доводиться, коли мова йде про тих хворих, радикальне лікування яким уже було проведено, але захворювання прогресує і переходить у термінальну стадію, чи лікування вже не надається у зв'язку з запізним зверненням хворого по допомогу. Це та група хворих, яким медицина, на жаль, каже «більше нічого ми не можемо зробити». На цьому етапі ми говоримо про «допомогу в кінці життя» чи «хоспісну допомогу», як розділ паліативної допомоги, визначений часовими рамками й націлений на надання допомоги хворому (і його близьким) у кінці життя. Однак хоспісна допомога доцільна для тих пацієнтів, які відчувають фізичні чи іншого роду страждання та потребують активного втручання [5].

Існує багато форм надання паліативної допомоги пацієнтам. Вони відрізняються в різних країнах, оскільки в кожній країні проходить розвиток цього напрямку за самостійним планом. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, все це розмаїття можна розділити на дві основні групи – це допомога удома та в стаціонарі. Стаціонарними закладами паліативної допомоги є хоспіси, відділення (палати) паліативної допомоги, розміщені на базі лікарень загального профілю, онкологічних диспансерів а також стаціонарних закладів соціального захисту. Допомога удома здійснюється спеціалістами виїзної служби, що організована як самостійна структура чи є структурним підрозділом стаціонарного закладу. Усі форми паліативної допомоги повинні бути запропоновані пацієнту. Це, однак, не головна умова для ефективного надання допомоги. Форми організації паліативної допомоги можуть бути різними. Якщо прийняти до уваги той факт, що більшість хворих хотіли б провести залишок свого життя та померти вдома (від 80 до 90 %), то надання допомоги в домашніх умовах було б найдоцільнішим.

З урахуванням світового досвіду вважаємо, що для задоволення потреб хворого в комплексному догляді й різних видах допомоги необхідно залучення різних спеціалістів, як медичних, так і немедичних спеціалістів. Тому бригада чи штат хоспісу повинні складатися, як правило, з лікарів, медичних сестер, які мають відповідну підготовку, психолога, соціального працівника та священника. Інших спеціалістів залучають за умов необхідності. Необхідно використовувати також допомогу родичів та волонтерів.

Суттєвим фактором для успішного вирішення складного комплексу проблем є цілеспрямоване навчання принципів та методів паліативної допомоги. Перш за все, необхідно визнати, що існують пропуски в знаннях лікарів і медичних сестер у питаннях допомоги інкурабельному та помираючому хворому. Щоб забезпечити кваліфіковану паліативну медичну допомогу, необхідно засвоїти наступні знання і навички.

Елементи і моделі допомоги хворим у кінці життя. Завчасне планування допомоги й формування директиви стосовно бажань пацієнта щодо його лікування в кінці життя (врахувати всі побажання та останню волю хворого).

Психологічні особливості спілкування з інкурабельними хворими й членами їх сімей. Способи та форми правильного повідомлення хворому поганих новин щодо його діагнозу й прогнозу (підходи й психологічні методи), купірування депресії, тривоги, деліріїю.

Розуміння подій в останні години життя людини (фізіологічні зміни), формування поведінки лікаря й родичів, які доглядають онкохворого.

Вибір адекватного знеболювання інкурабельних онкологічних хворих за триступеневою схемою ВООЗ і купірування інших патологічних симптомів відповідно до останніх досягнень медичної науки.

Оволодіння філософськими, етичними і духовними проблемами смерті та безсмертя.

Чітко притримуватися правил та підходів до призначення й відміни терапії, що продовжує життя.

Суттєвим елементом, особливо для сімейного лікаря, є володіння навичками психологічної допомоги близьким після смерті хворого (особливо при патологічній реакції на втрату близької людини).

Надзвичайно важливою умовою для ефективної роботи паліативної і хоспісної допомоги є ретельний відбір кваліфікованого персоналу з досвідчених спеціалістів і постійний процес навчання. Паліативна допомога вимагає великих затрат часу, тому дуже важливо мати достатню кількість медичного та немедичного персоналу в кожній бригаді. Як правило, особи, залучені до надання паліативної допомоги хворим, починають надавати допомогу на добровільній основі. Персонал повинен глибоко розуміти й беззастережно прийняти принципи паліативної допомоги, мати достатню кваліфікацію для її проведення. Люди, які працюють в хоспісі, повинні бути чесними й здатними проявити співчуття до хворого.

Дотепер у нашій країні практично вся робота з надання паліативної допомоги інкурабельним хворим покладена на дільничних терапевтів та сімейних лікарів. На превеликий жаль, не в усіх поліклініках збереглися посади лікаря-онколога. Як наслідок, значна частина дільничних терапевтів і сьогоднішніх студентів – майбутніх лікарів неминуче постане перед цією проблемою в своїй професійній діяльності. Тому основи паліативної допомоги повинні викладатися не лише онкологам, але й лікарям загальної практики, терапевтам і студентам медичних ВНЗ. Назріла нагальна необхідність включення в програму навчання студентів медичних ВНЗ розділу паліативної медичної допомоги.

Якість і ефективність організації, застосування та управління паліативною допомогою залежить від оптимального підбору кадрів для роботи в міждисциплінарному колективі, а також від його спеціалізованого навчання і кваліфікації, від мобільності й повноцінності міжвідомчого

співробітництва й партнерства, від оптимального виділення і перерозподілу ресурсів (фінансових, матеріальних, кадрових тощо). А найголовніше – бажання людей забезпечити термінальних хворих медичною допомогою та доглядом, реалізуючи на практиці цим принцип гуманності нашої медицини й основний принцип загальнолюдської етики.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бондар Г.В. Паліативна медична допомога / Г.В. Бондар, І.С. Вітенко, О.Ю. Попович. – Донецьк: Донеччина, 2004. – 80 с.
2. Ганцев Ш.Х. Онкологія. – М: МИА, 2006. – 484 с.
3. Палиативная помощь онкологическим больным в России. Вчера, сегодня, завтра / Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров, М.А. Вайсман и др. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. I. – С. 122-124.
4. Соловьев В.И. Организация и возможности палиативного лечения больных злокачественными новообразованиями основных локализаций на региональном уровне // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. I. – С. 124-128.
5. Стойчева М.Г. Палиативный уход: современный взгляд на новое общественное здравоохранение. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – № 6. – С. 45-48.
6. Cassell E. The Nature of Suffering and the Goals of Medicine. New England Journal of Medicine 1982; 306: 639-645.
7. Colleau SM, Weis N. WHO guidelines on cancer pain, opioid availability, symptom control and palliative care: ordering information. University of Wisconsin Pain and Policy Studies Group /WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care; Madison, Wisconsin, USA. Prepared for 19th World Congress on Pain, Vienna, Austria, August 19-26, 1999.
8. Ferris F., Heather M, Balfour B., Bowen K. A Model to Guide Patient and Family Care: Based on National Accepted Principles and Norms of Practice. Journal of Pain and Symptom Management 2002, 24: 106-123.
9. Sepulveda C., Marlin A., Yoshida T., Ullrich A. Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. Journal of Pain and Symptom Management 2002, 24: 91-96.
10. Stjernsward J. Uganda: Initiating a Government Public Health Approach to Pain Relief and Palliative Care. Journal of Pain and Symptom Management 2002, 24:257-264.
11. World Health Organization. Cancer Pain relief and palliative care. Report of the WHO Expert Committee (WHO Technical Report Series, No. 804). Geneva: World Health Organization, 1990.
12. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2002.

УДК 616.71/72–018.3–007.248–08

Андрейчин С.М., Ганьбергер І.І.

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ – у статті висвітлюються сучасні погляди на лікування первинного остеоартрозу.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА – В данной статье обсуждаются современные взгляды на лечение первичного остеоартроза.

MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS – This article presents modern approaches in treatment of primary osteoarthritis.

**Ключові слова:** лікування, первинний остеоартроз.

**Ключевые слова:** лечение, первичный остеоартроз.

**Key words:** treatment, primary osteoarthritis.

На початку 2000 р. близько 750 суспільних організацій в усьому світі підтримали ідею Міжнародного десятиліття захворювання кісток і суглобів (2000-2010 рр.), офіційне відкриття якого відбулося у Женеві. Завдання цієї глобальної акції – показати суспільству розміри моральних та економічних втрат, що супроводжують захворювання кістково-суглобової системи [9].

Остеоартроз посідає чільне місце серед захворювань кістково-суглобового апарату і зустрічаються у 1 з 10 чо-

ловік у віці понад 50 років та кожного 2-го у віці старше 75 років. Це захворювання посідає друге місце серед причин інвалідності після ІХС [2].

На сьогоднішній день терапія хворих на остеоартроз базується на рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR), прийнятих у 2003 та 2005 рр., і є базою надання медичної допомоги хворим із цією патологією в країнах Євросоюзу.

Рекомендації EULAR представляють широкий спектр терапевтичних підходів, із яких потрібно вибрати все необхідне для кожного конкретного пацієнта [12, 21].

Існують консервативні та хірургічні методи лікування остеоартрозу. До консервативних відносимо немедикаментозну та медикаментозну терапію [3, 13, 14].

Медикаментозна терапія направлена на купірування больового синдрому, зменшення проявів реактивного запалення, нормалізацію обмінних процесів у тканинах суглобів [17]. Терапія остеоартрозу повинна бути систематичною, комплексною, тривалою та диференційованою [13, 14, 17].

Згідно з сучасною класифікацією розглядають протиартрозні препарати:

1) препарати симптоматичної дії (швидкодійні) – анальгетики, НПЗП;

2) препарати патогенетичної дії (повільнодіючі) чи “структурно модифікуючі хрящ” – глюкозамін та хондроїтинсульфат [8].

Відомо, що біль при остеоартрозі може спричинюватись як запальними, так і незапальними факторами, такими, як розтягнення суглобової капсули, ішемія субхондральної кістки, м'язовий спазм. У зв'язку з цим доцільним є призначення знеболюючих середників. Експерти Європейської антиревматичної ліги для знеболення рекомендують застосовувати неопіодні анальгетики, представником яких є парацетамол у дозі 2,5–4 г/добу [7,21].

Чотиритижневе рандомізоване контрольоване дослідження показало, що парацетамол у дозі 4 г/добу є не менш ефективним, ніж ібупрофен у дозі 2400 мг/добу. Парацетамол практично не вступає у взаємодію з іншими препаратами, відсутні протипоказання щодо його застосування у літніх людей. Хоча щодо побічних ефектів і безпеки його застосування розгорнулася дискусія, в результаті якої науковці прийшли до висновків, що парацетамол є набагато безпечнішим від неселективних НПЗП відносно шлунково-кишкового тракту [10].

При неефективності парацетамолу, а також при супутньому синовіті потрібно надати перевагу НПЗП. Препарати цієї групи здійснюють свою протизапальну дію через пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ) – основного ферменту метаболізму арахідонової кислоти. Згодом було відкрито дві різні форми ЦОГ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 існує у нормі, контролює вироблення простагландинів, що впливають на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, тромбоцити та нирковий кровообіг. ЦОГ-2 бере участь у запальних реакціях. Таке відкриття привело до розробки нового типу НПЗП, які селективно інгібують ЦОГ-2 та мають високу притизапальну і низьку ульцерогенну дію [7, 14].

При гострому больовому синдромі селективне інгібування ЦОГ-2 викликає незначний ефект. У цей час концентрація ЦОГ-1 зростає втрое-вчетверо, тому доцільним є інгібування саме цього ізоферменту. Отже, оптимальне поєднання протизапального і анальгетичного ефектів є у препаратах, що інгібують як ЦОГ-2, так і ЦОГ-1 [3]. Хоча на даний час з метою зменшення частоти побічних ефектів більше застосовують селективні НПЗП, що не впливають на ЦОГ-1 [7].

У визначенні селективності дані вітчизняної і зарубіжної класифікації дещо розходяться. Згідно з вітчизняною класифікацією, існують переважно селективні НПЗП і специфічні інгібітори ЦОГ-2. до перших відносимо немесулід, ацеклофенак і мелоксикам. Особливістю даних препаратів є те, що селективність їх зменшується пропорційно збільшенню дози. До другої групи відносимо цефекоксид. Цефекоксид приваблює до себе не лише протизапальними, але і знеболюючими властивостями, позитивно впливаючи на метаболізм суглобового хряща.

Дослідження, які були проведені Українською фармакологічною академією щодо впливу НПЗП на суглобовий хрящ, дозволяють розділити всі ці препарати на три групи:

а) ті, що не впливають на біосинтез глікозаміногліканів хряща (піроксикам, диклофенак);

б) ті, що стимулюють біосинтез глікозаміногліканів (парацетамол, сургам);

в) ті, що пригнічують біосинтез глікозаміногліканів (ацетилсаліцилова кислота, індометацин) [3,7,13,14].

НПЗП відомі своїми побічними ефектами у вигляді гастропатій, у тому числі і смертельних кровотеч [3,10,13,14,17]. Популяційні дослідження доводять, що щорічно проводиться госпіталізація 1-2 % хворих, які приймають НПЗП, а у 10 % із них кровотечі призводять до летального кінця [2]. В практиці зустрічаються ще й інші побічні реакції НПЗП. Наприклад, є гепатотоксичні препарати. Прийом ібупрофену може спричинити асептичний

менінгіт. Цистит інколи виникає при застосуванні тіопренової кислоти. Отже, виходячи з особливостей НПЗП, потрібно керуватись такими принципами їх призначення:

а) застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату;

б) відмовитися від одночасного прийому кількох НПЗП;

в) оцінювати ефективність препарату не раніше ніж через 1 місяць приймання і замінити на інший у випадку неефективності попереднього;

г) хворий не повинен приймати НПЗП, якщо не відчуває болю [3,13,14].

Незважаючи на велику кількість побічних реакцій, існують дані доказової медицини на користь використання НПЗП при лікуванні хворих з остеоартрозом. У пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення побічних реакцій з боку ШКТ доцільним є застосування або селективних інгібіторів ЦОГ-2, або неселективних НПЗП у комбінації з гастропротекторами (наприклад, мізопростол) [3,13,14,21].

Локальна терапія є ще одним способом зменшення ризику розвитку побічних реакцій. Із цією метою використовують гелі, мазі, креми, пластирі, які мають у своєму складі НПЗП (Дип Риліф, Олфен Гель і т. д.) [3,10,13, 14]. Така терапія має бути тривалою: не менше 2-3 тиждні при 4-разовому нанесенні препарату на уражений суглоб. А ось, наприклад, у США зовнішнє застосування НПЗП вважається недоцільним. У цій країні з метою локальної терапії використовують розігрівачі засоби, які містять екстракт червоного перцю капсаїцину. Цей препарат зарекомендував себе із позитивної сторони, оскільки доведено, що капсаїцин є ефективним і безпечним засобом, не має систематичних побічних реакцій і добре переноситься пацієнтами [10].

Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів (ГКС) продовжують застосовуватись з метою протизапального впливу при остеоартрозі. Хоча за останні роки роль цих препаратів була переглянута. Адже разом із вираженою протизапальною дією ГКС притаманний і місцевий катаболічний ефект: сприяють втраті протеогліканів хряща, а при частому введенні призводять до деструкції кістки [7]. Хоча такої точки зору дотримуються не усі автори [20]. Отож, ГКС потрібно застосовувати лише при наявності певних показань, а не для купірування больового синдрому. Сьогодні доцільним є введення ГКС у випадку остеоартрозу, ускладненого реактивним синовітом [10,13,14]. Перед введенням ГКС потрібно видалити синовіальний випіт, що, у свою чергу, також сприяє зменшенню симптоматики [4]. Число ін'єкцій не повинно перевищувати 3-4 в рік [3,12,13, 14]. Рекомендують використовувати дипроспан і флостерон у комбінації з місцевими анальгетиками [3].

Друга половина ХХ століття ознаменувалась більш поглибленим розумінням метаболічних процесів у хрящі. Відомо, що сполучну тканину утворює колаген і протеоглікани. Протеоглікани – макромолекули, що складаються з глікозаміногліканів, хондроїтинсульфату та кератосульфату, які виступають із серцевини білка, надаючи цій молекулі конфігурації щітки для чистки пляшок [5]. Глікозаміни утворюються в організмі у вигляді глікозаміно-6-фосфату (ГК6-Ф), який є необхідним для синтезу гліколіпідів, глікозаміногліканів, глікопротеїнів, хондроїтинсульфату та N-ацетилглікозаміну. Для синтезу гіалуронової кислоти, що є основою протеогліканів, також необхідний ГК6-Ф. Хондроїтинсульфат належить до глікозаміногліканів і є компонентом протеогліканів, що складаються із глікозаміногліканів, прикріплених до довгого ланцюга гіалуронової кислоти [12].

Хондроїтинсульфат схожий із глікозаміносульфатом за механізмом дії, але його ефект менш суттєвий [8, 12].

Препарати, які цілеспрямовано впливають на метаболізм хрящової тканини, запобігаючи деструкції, називають хондропротекторами. Цей термін був запропонований ще у 1960 році [6]. На сьогодні найрозповсюдженішими хондропротекторами є глікозаміносульфат, хондроїтинсульфат та гіалуронова кислота [3].

Таблиця 1. Фармакологічні впливи глюкозаміносουλфату

Властивості	Ефекти
Анаболічні:	- є основним субстратом для синтезу глікозаміногліканів і протеогліканів хондроцитів; - стимулюють синтез протеогліканів культурами людських хондроцитів; - збільшують експресію генів протеогліканів
Протизапальні:	- не інгібують синтез простагландинів; - інгібують синтез оксиду азоту; - знижують рівень інтерлейкінів-1В в синовіальній рідині; - інгібують активність лізосомальних ферментів; - інгібують покоління супероксидних радикалів
Антикатаболічні:	- підвищують адгезію хондроцитів до фібронектину; - інгібують активність катаболічних ферментів

Глюкозамін одержують із панцирів морських ракоподібних (крабів, креветок) та застосовують у вигляді солей – гідрохлориду і сульфату [6]. Ефективність глюкозаміну оцінювалась згідно з результатами більш як 20 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь близько 2500 пацієнтів із остеоартрозом. При цьому у двох дослідженнях дія глюкозаміну була еквівалентна, а у двох інших навіть перевищувала лікувальний ефект НПЗП. Хоча існують і протилежні дані, які мають право на існування. Адже глюкозамін не має прямої знеболюючої дії, а призводить до зменшення болю через свій мембрано- і хондропротекторний вплив [6]. Також порівнювали вплив хондроїтинсульфату і диклофенаку шляхом проведення рандомізованого порівняльного дослідження у 146 хворих. НПЗП швидше зменшували прояви симптомів, але після припинення терапії ці симптоми так само швидко повертались. При використанні хондропротекторів все навпаки: тепаревтичний ефект наставав повільніше, але зберігався до трьох місяців після закінчення лікування [12,21].

Якісним проривом у медицині стало введення у практику гіалуронової кислоти. Існує поділ препаратів гіалуронової кислоти на дві групи: низько- та високомолекулярні. Щодо купірування больового синдрому, то згідно з даними рандомізованих контрольних досліджень краще себе зарекомендували високомолекулярні сполуки гіалуронової кислоти [21]. Препарати гіалуронової кислоти вводяться внутрішньосуглобово 1 раз на тиждень 3-5 разів [3,8,11].

Важливим є той факт, що не було виявлено різниці між пероральним та внутрішньосуглобовим введенням хондропротекторів [3]. Глюкозаміносулфат і хондроїтинсульфат при прийомі всередину не проявляли ознак токсичності [12]. Ентеральним прийом даних препаратів є обґрунтованим, оскільки вони володіють високою біодоступністю та вибірково накопичуються у синовіальній рідині [3].

Венозний стаз у субхондральній кістці є однією із причин виникнення больового синдрому при остеоартрозі. Тому є доцільним використання препаратів, які покращують венозний відтік та мікроциркуляцію. Одним із таких препаратів є актовегін. Він має ангіопротекторну та фібролітичну дію, стимулює синтез колагену стінок судин, проліферацію фібробластів. Застосовують 400 мг актовегіну на 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно № 10 через день. Даний препарат у комплексній терапії дає хороший лікувальний ефект [13,14].

Системна ензимотерапія є одним із напрямків лікування остеоартрозу, маючи патогенетичне обґрунтування. Оскільки у вогнищі запалення є дефіцит ферментів, що призводить до гіперреактивності імунної системи і подальшого персистування запального процесу, сьогодні розглядається можливість використання таких препаратів, як вобензим і флогензим [3].

Дослідження останніх років доводять те, що екстракт сполук авокадо і сої покращують функціональний стан уражених суглобів, зменшують больовий синдром, потребу у

НПЗП та анальгетиках. При цьому дані препарати різняться своєю безпечністю та хорошою переносимістю [3, 10, 21].

Перспективними напрямками лікування остеоартрозу є застосування пептидних інгібіторів металопротеїназ, антагоністів рецепторів IL-1 (діацереїн) та ФНП-α, інсуліноподібного фактора росту, який є потужним стимулятором росту хряща [3].

**Немедикаментозне лікування** Специфічної дієти при остеоартрозі немає. Особливості харчування хворих із остеоартрозом визначаються супутньою патологією, віковими особливостями або наявністю надлишкової маси тіла. Хоча є поділ продуктів на корисні та шкідливі при остеоартрозі. До корисних продуктів належить холодець, у якому є колаген свинних і вовових хрящів, кісток [16]. При остеоартрозі рекомендуються продукти, збагачені кальцієм, вітамінами D, С і групи В. Не бажано вживати алкоголь, оскільки це призводить до посилення м'язового та суглобового болю.

Надлишкова маса тіла є провокуючим фактором розвитку остеоартрозу. Тому одним із розділів лікувальної програми має бути нормалізація маси тіла [1, 3, 21].

Для хворих на остеоартроз характерне психоемоційне пригнічення, яке зумовлене підвищеною концентрацією уваги на больовому синдромі. Це, у свою чергу, робить неможливою фізичну та розумову діяльність. Такі хворі налякані перспективою інвалідизації у зв'язку з обмеженням рухливості суглобів. Тому психологічна підтримка таких пацієнтів є важливою частиною немедикаментозної терапії [13, 14, 18]. Лікар зобов'язаний надавати детальну інформацію, яка стосується самого захворювання, методів лікування та профілактики [12, 21].

Фізичні вправи покращують функціональний стан уражених суглобів, призводять до зменшення болю. Це підтверджується даними кількох рандомізованих контрольованих досліджень [21]. А гіподинамія, як наслідок больового синдрому, негативно впливає на уражений суглоб, сприяючи його дестабілізації [12]. Завдання лікувальної фізкультури – покращання емоційного стану пацієнта, тонізуючий вплив на дихальну та серцево-судинну системи хворого організму. При цьому покращується кровообіг в уражених кінцівках, зростає гнучкість суглобів, збільшується м'язова сила. Краще починати заняття під наглядом лікаря. Вправи необхідно виконувати плавно, повільно, поступово збільшуючи амплітуду рухів [10]. Отже, завдання лікувальної фізкультури – виховання необхідних рухових якостей, засвоєння пацієнтом методики фізичних вправ, пробудження мотивації до рухової активності та здорового способу життя [4].

Широко використовуються фізіотерапевтичні методи лікування хворих на остеоартроз. Серед них: магнітотерапія, ультразвукова терапія, електрофорез, лазеротерапія, масаж, бальнеотерапія, черезшкірна електронейростимуляція, теплові та холодні процедури [10, 13, 14, 17].

Лазеротерапія має знеболюючий, протизапальний та стимулюючий ефекти. Крім цього, монохромне червоне світло лазера має антиоксидантну і протекторну дію [2].



Через незначну кількість протипоказань мангітотерапія дуже часто використовується в лікувальній практиці, особливо у пацієнтів похилого віку [13,14].

Масаж знімає м'язовий спазм, покращує кровообіг і таким чином приводить до покращання живлення суглобового хряща [10].

Ще одним ефективним методом лікування таких хворих є бальнеотерапія. При суглобовій патології ефективні сульфідні, азотні, йодобромні та скипидарні ванни [13, 14, 17].

Холодові процедури володіють протинабряковим, знеболюючим, гемостатичним, спазмолітичним і репаративно-регенеративним ефектами. Хоча існують певні проти-показання щодо застосування цього методу: захворювання периферичних судин, гіперчутливість до холоду, серпоподібноклітинна анемія [10].

Хірургічне лікування показано у випадку неефективності консервативної терапії [3, 12, 13, 14, 17]. Ендопротезування є найефективнішим методом хірургічного лікування як з медичної, так і з економічної точки зору, альтернативи якому на сьогодні не існує [3]. В Україні ендопротезування практикується близько 30 років та проводиться майже в усіх обласних центрах.

Нетрадиційні методи лікування:

- голкорексфлексотерапія;
- гомеопатія;
- мануальна терапія.

Санаторно-курортне лікування проводять поза періодом загострення остеоартрозу. При цьому поєднуються впливи фізіотерапевтичних процедур, психотерапії, лікувальної фізкультури та нетрадиційних методів лікування [10]. Хворим на остеоартроз показані грязьові та бальнеологічні курорти України – Бердянськ, Одеса, Хмільник, Євпаторія, Саки [13].

#### Профілактика

1. Виявлення осіб груп ризику щодо виникнення остеоартрозу, спостереження за ними.
2. Профілактичний огляд дітей у дошкільних та шкільних закладах з метою виявлення клінічних ознак слабкості сполучної тканини (плоскостопість, кривошия, клишоногість, сколіотична постава, лічкоподібна деформація грудної клітки).
3. Нормалізація маси тіла.
4. Достатня рухова активність протягом усього життя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Основные достижения в лечении остеоартроза. Качество жизни // Медицина – 2003. – № 3. – С. 34–38.

2. Вьялко В.В., Берглезов М.А., Угнивенко В.И. Низкоэнергетические лазеры в травматологии и ортопедии. – Москва, 1998. – 83 с.

3. Гужевский И.В. Современные представления о патогенезе, диагностике и медикаментозном лечении первичного остеоартроза суставов нижних конечностей // Журнал практического лікаря. – 2005. – № 6. – С. 5–13.

4. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура и спортивная медицина: Учебник. – М.: Медицина, 1999. – 304 с.

5. Заболотных И.И. Болезни суставов. – СПб.: Спец. Лит., 2005. – 220 с.

6. Зупанец И.А., Шебенко С.К. Современные хондропротекторы: мифы и реальность // Фармацевт. практика. – 2007. – № 12. – С. 58–60.

7. Лялина В.В. Остеоартроз коленного сустава: современные тенденции медикаментозного лечения, роль селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 // CONSILIUM MEDICUM. – 2007. – Т.1., № 1. – С. 24–28.

8. Мхітарян Л.С., Гавриленко Т.І., Проценко Г.О., Борткевич О.П. Клінічні показники, біохімічні та імунологічні зміни у хворих на остеоартроз колінних суглобів: можливість корекції на основі глюкозаміну гідрохлориду // Український ревматологічний журнал. – 2005. – Т.3., № 21. – С. 29–35.

9. Насонова М.А., Халтаев Н.Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов – многодисциплинарная акция // Терапевтический архив. – 2001. – № 5. – С. 5–7.

10. Носков С.М. Болезни суставов: Учебное пособие. – Ростов н/Д.: Феникс, 2006. – 602 с.

11. Огенисян О.В., Семенова Л.А., Хапилин А.П. и др. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для лечения остеоартроза // Вестник травматологии и ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 41–46.

12. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку. У 2-ох томах. – К., 2004. – Т. 1. – 478 с.

13. Поворознюк В.В., Шеремет О.Б., Григор'єва Н.В. Остеоартроз великих суглобів у людей старших вікових груп // Журнал практического лікаря. – 2003. – № 4. – С. 35–42.

14. Поворознюк В.В., Шеремет О.В., Григор'єва Н.В., Заяц В. Остеоартроз крупних суставов у людей старших возрастных групп // Доктор. – 2002. – № 5. – С. 40–49.

15. Солейко Л.П., Солейко Е.В., Кисткина Л.М., Маркин Т.А. Оптимизация комплексного лечения больных ревматоидным артритом и остеоартрозом // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С. 162–163.

16. Сурина Л. „Отчего мы скрипим, как старое дерево” // Парламентская газета „Тюменские известия”. – №70 (4330) 19.04.07 г.

17. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз // Терапевтический архив. – 2000. – № 5. – С. 62–66.

18. Шавианидзе Г.О. Сравнительная оценка влияния бальнеопсихотерапии, бальнеотерапии и психотерапии на больных остеоартрозом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1991. – № 5. – С. 27–28.

19. Шостак Н. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение // Врач. – 2003. – № 4. – С. 17–21.

20. Arroll B., Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. – BMJ. – 2004. – P. 328–369.

21. Zhang W., Dogerly M., Arden N. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT) // Annals of Rheumatic Diseases. – 2005. – V. 69. – P. 669–681.

УДК 616-006.52-002.7-06: 618.146-007.17

Хміль С.В., Федорейко Л.Р.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ – Папіломавіруси людини (human papillomaviruses, HPV) складають своєрідну групу ДНК-вмісних вірусів, що характеризуються тропізмом до епітелію і викликають субклінічні форми інфекції, яка, однак, може приводити до таких серйозних наслідків, як дисплазія та рак шийки матки (РШМ). Тому невідповідно одним із найважливіших досягнень у вивченні етіології дисплазії шийки матки прийнято вважати встановлення факту причинного зв'язку між папіломавірусною інфекцією та дисплазією і раком шийки матки.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ – Папилломавирусы человека (human papillomaviruses, HPV) составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию и вызывают

субклиническую форму инфекции, которая, однако, может приводить к таким серьезным последствиям, как дисплазия и рак шейки матки (РШМ). Поэтому неслучайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии дисплазии шейки матки принято считать установление факта причинной связи между папилломавирусной инфекцией и дисплазией, а также раком шейки матки.

FEATURES DEVELOPMENT DYSPLASIA CERVIX TO THE BACKGROUND OF PAPILOMA VIRUS INFECTION – Human papillomaviruses are the original group of DNA-containing viruses that are characterized by a tendency to epithelium and cause subclinical forms of infection, which, however, can lead to such serious consequences as dysplasia and cervical cancer. Therefore the most important advances in studying the etiology of cervical dysplasia considered establishing a causal connection dysplasia and cervical cancer with papilloma virus infection

**Ключові слова:** папіломавірус людини, дисплазія шийки матки, рак шийки матки

**Ключевые слова:** папилломавирус человека, дисплазия шейки матки, рак шейки матки.

**Key words:** human papillomaviruses, cervical dysplasia, cervical cancer.

**ВСТУП** Перші дослідження, присвячені епідеміології раку шийки матки, з'явилися в 1842 р., коли Rigoni-Stern опублікував дані, які ґрунтувались на вивченні реєстру смертей в м.Верона з 1760 по 1830 р. Він зауважив, що рак шийки матки значно частіше був причиною смерті заміжніх жінок і вдів і не зустрічався у незайманих. Ця обставина дозволила вченому висловити гіпотезу про інфекційне походження раку шийки матки. У хворих на рак шийки матки відзначається більш ранній початок статевих партнерів, ранній вік перших пологів [2,5,17]. У ряді епідеміологічних та клініко-статистичних досліджень було відзначено зниження захворюваності на рак шийки матки у жінок, чії чоловіки піддавалися циркумцизії. Цей факт пов'язували з можливою канцерогенною дією смегми. Інші автори висловили припущення про канцерогенність гістону та протаміну, що містяться в спермі, здатних в культурі тканини викликати атипію багаточарового плоского епітелію шийки матки [3,4]. Ряд авторів вказують також на певне збільшення захворюваності інвазивних РШМ у жінок з низьким соціально-економічним рівнем [2,17], в інших роботах така кореляція відсутня [3,14]. Фактор спадковості, важливий при раку ендометрію та яєчників, при РШМ особливої ролі не відіграє [2,3,8,14]. До теперішнього часу дискутується питання про роль травми, пов'язаної з пологами та абортми, і протизаплідних засобів як факторів, які призводять до розвитку пухлин шийки матки.

Досить довгий час панувала думка, яка ґрунтувалась на твердженнях R.Meyer (1910) про травму як етіологічний момент метастатичних змін епітелію шийки матки. G. Ward (1935) вважав, що не розриви шийки матки самі по собі, а наступна інфекція, що веде до хронічного запалення, є етіологічним моментом в розвитку карцином. Howard (1951) при дослідженні гістологічних препаратів шийки матки при підтверженому запаленні виявляв метастазію епітелію у 83% випадків. A.I.Серебров (1957 р.) писав: "... не менше значення, ніж механічна травма, у патогенезі раку шийки матки має місцева інфекція, вірніше, поєднання цих двох умов". Сучасні епідеміологічні дослідження підтвердили ці припущення, виділивши в якості факторів ризику РШМ ранній початок статевих партнерів, ранні перші пологи, часту зміну статевих партнерів, венеричні захворювання (в тому числі у статевих партнерів). Використання сучасних методів контрацепції також обговорюється як можливий фактор ризику гінекологічного раку. Встановлено, що використання бар'єрних методів контрацепції призводить до достовірного зниження захворюваності на рак шийки матки [3,5,14,22,23], застосування внутрішньоматкових контрацептивів не впливає на захворюваність на рак шийки матки [6].

Дані про вплив тривалої стероїдної контрацепції на частоту дисплазії та раку шийки матки суперечливі. Незначне збільшення частоти дисплазії та преінвазивного раку шийки матки у жінок, які використовували стероїдні контрацептиви, зазначили Andolsek та співавт.(1983), Piper (1985). Svan і Brown (1981), Vasseу та співавт.(1983) визначили відносний ризик раку шийки матки, в інших дослідженнях не відзначено кореляції між застосуванням гормональних контрацептивів і раком шийки матки [3]. Експерти ВООЗ (Женева, 1985 р.) прийшли до висновку, що трактування даних про використання стероїдних контрацептивів є складним через велику кількість препаратів та відсутність достовірного цитологічного контролю за станом епітелію шийки матки до початку та в процесі застосування стероїдних контрацептивів, так і внаслідок взаємозв'язку

частоти застосування контрацептивів та сексуальної активності. В даний час є переконливі дані про підвищений ризик раку шийки матки в жінок, які курять. Hellberg та співавт. (1983), Greenberg та співавт.(1986), Winkelstein (1985), Brinton (1986) відзначають зв'язок куріння з раннім початком статевого життя та частою зміною статевих партнерів, Hoffman та співавт. (1985), Sasson та співавт. (1985) допускають ко-канцерогенну роль нікотину та котиніну, які містяться в тютюновому димі [4].

Протягом багатьох років обговорювалася можливість взаємозв'язку неоплазій шийки матки з венеричними захворюваннями. У групі жінок, які страждають від інвазивного РШМ, відзначена більш висока частота виявлення неспецифічної мікрофлори, включаючи трихомонадні і гарднерелові інфекції [3, 6]. Приклади такого впливу обговорювалися щодо *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вірусу простого герпесу типу 2, цитомегаловірусу, вірусу папіломи людини [3,19]. Епідеміологічні дослідження переконливо показали, що незаперечним фактором ризику виникнення передракових змін і раку шийки матки є генітальна папіломавірусна інфекція [5,13,14,23].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Питання етіології неоплазій людини є одним із найскладніших в сучасній онкології, в більшості випадків не вдається встановити зв'язок цих захворювань з канцерогенними факторами навколишнього середовища.

Концепція вірусної природи дисплазії та раку шийки матки має довгу історію і нерозривно пов'язана з дослідженнями конділом різних локалізацій.

За допомогою електронної мікроскопії виявлено постійну присутність вірусоподібних тілець в папіломах. Barrett (1954) встановив факт передачі генітальних конділом при гетеросексуальних статевих зносинах, Dunn і Ogilvie (1968) виділили вірусні частинки з генітальних бородавок [4,9]. В якості характеристики цитологічних змін в епітелії шийки матки, які спостерігаються при папіломатозі, Aure (1949) описував перинуклеарні зміни в клітинах при дослідженні мазків з шийки матки. Для опису подібних змін Koss, Durfee (1956) ввели в клінічну практику термін "койлоцитотична атипія", для якої характерні великі клітини з відносно невеликим гіперхромним ядром, оточеним прозорою цитоплазмою. Автори вперше відзначили зв'язок між койлоцитотичною атипією, дисплазією та раком шийки матки. Woodruff, Peterson (1958) і Pitkin, Kent (1963) описали гістологічні характеристики класичних форм папіломатозних конділом; довгий час папіломатозні конділоми вважалися єдиним морфологічним проявом папіломавірусної інфекції статевих шляхів [9,10].

Протягом багатьох років вважалося, що звичайні, плоскі (ювенільні) та генітальні бородавки викликаються одним типом папіломавірусу, а відмінності в клінічному перебігу обумовлені відмінностями в локалізації. Погляди на патологію конділом шийки матки були радикально переглянуті після того, як Meisels, Fortin (1976), Purolo, Savia (1976) описали генітальні плоскі та інвертовані (ендофітні) конділоми, визначивши їх принципову відмінність від конділом інших локалізацій, та постулювали цитоморфологічні ознаки папіломавірусної інфекції: койлоцитоз клітин, який характеризується збільшеними, гіперхромними ядрами, оточеними чіткої зоною світлої цитоплазми. Пізніше за допомогою електронної мікроскопії, імуногістохімічних та ДНК-гібридаційних досліджень була підтверджена їх папіломавірусна етіологія [9,20].

Вперше серйозні припущення про можливу роль вірусів папілом в розвитку раку шийки матки були висловлені в середині 70-х років. Слід підкреслити, що визначення поняття "вірус як етіологічний фактор розвитку пухлини" базується на поєднанні таких критеріїв: 1) регулярне виявлення в пухлинних клітинах вірусної ДНК (як в інтегрованих, так і в епісомальній формі); 2) клоновані вірусні

гени в клітинних системах *in vitro* повинні індукувати злоякісну трансформацію клітин, включаючи клітини людини; 3) регулярна експресія вірусних генів в пухлинних клітинах; 4) існування в природі подібних вірусів, здатних індукувати утворення пухлин в експериментальних тварин; 5) епідеміологічні дані, що підтверджують зв'язок між пухлинним процесом та наявністю вірусного генетичного матеріалу в пухлинних клітинах. Методика молекулярного клонування дозволила створити фізичну карту вірусів за допомогою ендонуклеаз, визначити місце розташування і послідовність кодованих вірусом протеїнів [13,19]. Було показано, що в клітинах РШМ геном вірусу активно транскрибується, а вирішальне значення для розвитку раку шийки матки має персистенція вірусного генома [23]. Клітинні лінії, отримані з пухлинної тканини шийки матки, дозволяють проводити порівняльний аналіз ліній та пухлин на персистенцію вірусної ДНК, функцію та експресію генів ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ). В тканинах епітеліальних дисплазій та карцином шийки матки в процесі пухлинної трансформації порушується регуляція транскрипції вірусних онкогенів, що виявляється кількісними відмінностями в експресії ранніх генів E6 і E7, що відіграють основну роль в індукції злоякісного росту клітин [22].

Сучасні молекулярно-діагностичні тести швидко рухаються в напрямку підвищення їх чутливості та специфічності. В даний час для ідентифікації вірусної ДНК використовуються різні методики гібридизації ДНК та молекулярного клонування. Найбільш чутливим методом у даний час визнана полімеразна ланцюгова реакція з типоспецифічними та видоспецифічними праймерами, що дозволяє виявляти вірусні послідовності в геномі клітин пухлин шийки матки в 95-100% випадків [5,14,18,22]. В даний час ідентифіковано більше 100 типів ВПЛ, докладно описані більше 70 типів, чітко встановлений факт, що певні типи ВПЛ можуть інфікувати строго певний вид епітелію і викликати характерні зміни. Виявлення багатоваріантності генотипів ВПЛ та ідентифікація специфічного накопичення даних про злоякісну трансформацію генітальних кондилом дозволили розглядати папіломавірус як можливий етіологічний фактор розвитку раку шийки матки [13,15,20,23].

З усіх ідентифікованих типів вірусів папілом 34 асоційовані з ураженням аногенітальної ділянки. Віруси папілом інфікують базальні шари епітелію (найбільш "вразливою" ділянкою є зона переходу багатощарового плоского епітелію в циліндричний). Викликані вірусами патоморфологічні зміни Kurz (1993) і Schiffman (1994) класифікують як: 1) доброякісну атипію; 2) LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) або CIN-I (Cervical Intraepithelial Neoplasia) – дисплазію легкого ступеня без койлоцитозу або з ознаками койлоцитозу; 3) HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions), CIN-II-помірну дисплазію; 4) виражену дисплазію або інтраепітеліальний рак (*in situ*) – CIN-III. До теперішнього часу триває дискусія щодо класифікації дисплазії та преінвазивного раку шийки матки. У вітчизняній літературі прийнято виділяти три ступені тяжкості дисплазії епітелію шийки матки, інтраепітеліальний рак шийки матки виділений в окрему групу [10]. Група дисплазій епітелію шийки матки є гетерогенною як з патоморфологічної, так і з вірусологічної точки зору. В даний час немає впевненості, що різні ступені дисплазій є стадіями канцерогенезу [18].

Онкогенний потенціал папіломавірусів суттєво варіює, за здатністю ініціювати диспластичні (передракові) зміни та рак папіломавіруси умовно розділені на групи "високого" та "низького" ризику виникнення пухлинної трансформації інфікованого епітелію. Типи ВПЛ 6,11, 42, 43, 44 були класифіковані як типи низького ризику розвитку раку, типи 16, 18, 48, 56 – високого ризику. Так, ВПЛ типів 6 і 11 є причиною гострокінцевих кондилом, часто ідентифікуються при дисплазії легкого та середнього ступеня тяжкості і рідко пов'язані з пухлинами шийки матки. ВПЛ типів 16 і

18 превалюють над іншими типами папіломавірусів при РШМ, ВПЛ 16-го типу виявляється у 50–70 % випадків, в 10–20 % виявляється ВПЛ типу 18, інші типи ВПЛ високого ризику виявляються значно рідше [13,14,21]. Визначено, що найбільш часто зустрічається 16-й тип вірусу, він виявлений у 21 % випадків CIN-I, в 57 % випадків CIN-II-III. З інфекцією вірусів 16 і 18 асоціюються 67–93 % випадків РШМ, вірус типу 18 виявляється приблизно в 2 рази рідше вірусу типу 16 [11,13,15,18]. Вірус папіломи типу 18 асоційований з розвитком аденокарцином, має більш високий онкогенний потенціал, з ним пов'язують швидкий темп пухлинної прогресії, низький рівень диференціювання інфікованого епітелію [12,14].

В перших оглядах представлені дані про значне поширення ВПЛ в популяції і його виражений онкогенний потенціал [20]. Автори звертають увагу на те, що одного лише інфікування вірусом папіломи недостатньо для індукції пухлинного росту, і вказують на роль кофакторів в ВПЛ-залежному канцерогенезі. Таким чином, інфікування вірусом папіломи є необхідним, але не вирішальним фактором розвитку злоякісного процесу, в процесі іморталізації і трансформації залучені клітинні фактори, що беруть участь в регуляції клітинного циклу та диференціюванні клітин [5,20,22].

Відомо, що ВПЛ 16-го та 18-го типів досить поширені в світі і саме їм належить основна роль в розвитку раку шийки матки в США та країнах Західної Європи. Дослідження проведені в Шотландії та Австралії продемонстрували, що при епітеліальних дисплазіях та раку шийки матки ВПЛ 16-го типу виявлений в 47 і 52,9 % випадків, ВПЛ 18-го типу – в 29 та 18,3 % випадків відповідно [27,28]. В той же час дослідження, проведені в великій популяції японських жінок, виявило найбільш високу частоту виявлення при патології шийки матки ВПЛ 52, 16 та 58-го типів [25]. В мексиканських жінок, де захворюваність на рак шийки матки одна з найвищих у світі, найбільш часто при епітеліальних дисплазіях та РШМ виявляються ДНК ВПЛ 16-го типу (71,6%) та ВПЛ 58-го типу (18,6%), частота виявлення ВПЛ 18-го типу складає 4,6% [26]. Актуальним є застосування вакцини для профілактики раку шийки матки. Для створення вакцини необхідно сформувати необхідну панель ВПЛ-генотипів, враховуючи роль ВПЛ в розвитку дисплазії та раку шийки матки.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Достовірне встановлення зв'язку папіломавірусів з розвитком генітальних неоплазій дозволило впритул підійти до можливості аналізувати складні та спірні питання кореляції спричинених ВПЛ молекулярно-генетичних змін з клінічними особливостями та прогнозом раку шийки матки. На клінічний перебіг раку шийки матки впливають гістологічний тип і ступінь диференціювання пухлини, розмір первинної пухлини, глибина інвазії тканин і залучення в пухлинний процес прилеглих до шийки матки тканин, лімфосудинного простору та регіонарних лімфовузлів. Прогноз РШМ погіршують великі розміри первинної пухлини, низька ступінь диференціювання пухлини, наявність метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів, молодий вік хворих [2,14]. Повідомлення, які зіставляють молекулярно-генетичні детермінанти ВПЛ-інфекції при РШМ з гістопатологічними та клінічними особливостями пухлин та прогнозом РШМ, містять суперечливі результати. ВПЛ типу 16 частіше зустрічається в високодиференційованих плоскоклітинних пухлинах, у той час як ВПЛ типу 18 асоційований з плоскоклітинними пухлинами низького ступеня диференціювання та аденокарциномами [13,14].

Інфікованість ВПЛ типу 18 пов'язується з гіршим прогнозом. Walker (1989) і Burnett (1992), Riou (1990) і Higgins (1991) вказують на більш високі показники смертності у випадках ВПЛ-негативних пухлин; в дослідженнях Howee (1991), Sebbelov (1991), Chen (1993), Ikenberg (1994) подібна закономірність не була виявлена [14]. Однак результати таких досліджень ставляться під сумнів сучасни-

ми даними про виявлення послідовностей вірусного генома методом полімеразної ланцюгової реакції у 95-100 % випадків плоскоклітинного раку і аденокарцином шийки матки [18,23,33]. Вік пацієнтів, за одними даними, не пов'язаний з молекулярно-генетичними детермінантами інфекції ВПЛ, у той час як інші автори вказують, що ВПЛ типу 18 або ВПЛ типу 16 частіше виявляються у більш молодих пацієнток. Стадія FIGO, за результатами одних досліджень, не була пов'язана з молекулярно-генетичними детермінантами інфекції ВПЛ [14,18,30].

Глибина інвазії пухлини, ураження лімфатичних судин і вузлів, параметральна та піхвова інфільтрація не залежать від молекулярно-генетичних детермінант інфікування ВПЛ [14]. King (1989) не виявив зв'язку між виявленням в пухлині типом ВПЛ і частотою метастазів в регіонарні лімфовузли, Girardi (1992) спостерігав більш частіше ураження параметріїв і лімфовузлів у випадках, позитивних за ВПЛ типу 16. Результати досліджень Sebbelov (1991), Kentner (1993), Ikenberg (1994) не показали асоціації між молекулярно-генетичними детермінантами інфікування ВПЛ і прогнозом; у роботах Walker (1989) і Burnett (1992) повідомляється про значно гірший прогноз у випадках, позитивних за ВПЛ типу 18 [14]. Однак більшість досліджень вклучає не більше 100 випадків, при цьому визначення наявності вірусних послідовностей проводилося методом блот-гібридації за Саузерном, що дозволяє виявляти фрагменти генома ВПЛ не більш ніж у 75 % випадків раку шийки матки [14, 33,34,35].

Враховуючи, що папіломавірусна інфекція людини набуває все більшого поширення та викликає специфічні ураження слизової оболонки зовнішніх статевих органів, які можуть призводити до дисплазії та раку шийки матки, нами проведено обстеження 114-ти жінок з дисплазією на тлі папілома вірусної інфекції. При аналізі анамнестичних даних виявлено, що вік обстежуваних жінок коливався від 18 до 45 років. За нашими дослідженнями на папіломавірусну інфекцію, в більшості, хворіють жінки до 30 років. Враховуючи, що провідним фактором ризику виникнення папілома вірусних уражень геніталій є сексуальна активність, велика кількість статевих партнерів в анамнезі в обстежуваних хворих ми вивчали статеву функцію. Обстежувані нами хворі з дисплазією шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції починали жити статевим життям у віці 14-16 років, що склало 62%. Всі обстежувані жінки мали більше одного статевого партнера: ті, які мали більше 5 статевих партнерів склали 83%. Враховуючи негативний вплив шкідливих звичок на перебіг папіломавірусної інфекції людини на виникнення дисплазії шийки матки ми проаналізували, що таку шкідливу звичку, як паління, в групі обстежуваних жінок мали 87 жінки (76,3%). В проведених нами дослідженнях виявлено, що вірус папіломи людини 16-го типу виявлений був у 62 жінок, що склало 54,4%, а ВПЛ 18-го типу в 38 жінок (33,3%). Наші дані корелюють з дослідженнями авторів: Stevens M.P., Tabrizi S.N., Quinn M.A., Garland S.M., 2006, Tawfik El-Mansi M., Cuschieri K.S., Moprris R.G., Williams A.R., 2006.

Таким чином, діагностика папіломавірусної інфекції має важливе клінічне значення, так як дозволяє виділити групу онкологічного ризику, тобто виявити серед здорових жінок тих, кому в першу чергу необхідне проведення активних, комплексних заходів, спрямованих на профілактику і ранню діагностику дисплазії та раку шийки матки. В подальшому необхідно проводити дослідження про вплив різних типів папіломавірусної інфекції у поєднанні з асоціаціями збудників, які передаються статевим шляхом, використовуючи молекулярно-генетичні дослідження та особливості клінічного перебігу і прогнозу захворювання.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, діагностика папіломавірусної інфекції має важливе клінічне значення, так як дозволяє виділити групу онкологічного ризику, тобто виявити серед здорових жінок тих, кому в першу чергу необхідне проведення активних комплексних заходів, спрямованих на

профілактику і ранню діагностику дисплазії та раку шийки матки. В подальшому необхідно проводити дослідження про вплив різних типів папіломавірусної інфекції у поєднанні з асоціаціями збудників, які передаються статевим шляхом, використовуючи молекулярно-генетичні дослідження та особливості клінічного перебігу і прогнозу захворювання.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Двойрин В.В., Аксель М.Е., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых странах СНГ в 1990-1994 гг. – М., 1995.
2. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев, 1991.
3. Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Гью Дж. // Репродуктивное здоровье, в 2-х томах, т.2. Редкие инфекции: Пер. с англ. / Под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. – М., 1998. – С. 390-402.
4. Киселев Ф.Л., Павлиш О.А., Татосян А.Г. Молекулярные основы канцерогенеза у человека. – М., 1990.
5. Киселев Ф.Л. / Вопр. вирусол. – 1997. – № 6. – С. 248-251.
6. Краснополский В.И. и др. Патология влагалища и шейки матки. – М., 1997.
7. Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е. Рак шейки матки и цитологический скрининг. – М., 1994.
8. Серебров А.И. Рак матки. – Л., 1957.
9. Сирйонен К. Редкие инфекции // Репродуктивное здоровье: Пер. с англ. / Под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. – М., 1998. – С. 169-189.
10. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – С.Пб., 1994.
11. Barnes W., Delgado G., Kurman R. et al. / Gynecol. Oncol. – 1988. – Vol. 29. – P. 267-273.
12. Chen T., Chen A., Hsieh C. et al. / Oncogene. – 1993. – N 8. – P. 1511-1518.
13. De Villiers E.-M. Human pathogenic papillomavirus types: an update / Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomaviruses, Topics in Microbiology and Immunology. – Berlin, 1994. – Vol. 186. – P. 1-13.
14. Ikenberg H. / Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 59. – P. 322-326.
15. Lorincz A., Reid R., Jenson A. et al. / Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 79. – P. 328-337.
16. Matlashewski G. / Anticancer Res. – 1989. – N 9. – P. 1447-1456.
17. Mukherjee B., Sengupta S., Shaudhuri S. et al. / Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 59. – P. 476-482.
18. Van den Brule A., Snijders P., Meier C. et al. // Papillomavirus report. – 1993. – Vol. 4, N 4. – P. 95-99.
19. Zur Hausen H. / Cur. Topics Microbiol. Immunol. – 1977. – N 78. – P. 1.
20. Zur Hausen H., Gissman L. // Viral Oncology/Ed. G.Klein. – New York, 1980. – P. 433.
21. Zur Hausen H., Schneider A./ Ed. P.M.Howley, N.P.Salzman // The papovaviride. Vol.2. The papillomaviruses. Plenum. – New York, 1987.
22. Zur Hausen H. / Virology. – 1991. – Vol. 184. – P. 9-13.
23. Zur Hausen H./Ed. H.zur Hausen//Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. – Berlin, 1994. – Vol. 186. – P. 131-157.
24. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase N5, version 2.0. – IARC Press. 2004.
25. Inoue M., Sakaguchi J., Sasagawa T., Tango M.// Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1007-1013.
26. Pina-Sanchez P., Hernandez- Hernandez D.M., Lopez-Romero R. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1041-1047.
27. Stevens M.P., Tabrizi S.N., Quinn M.A., Garland S.M.// Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1017-1034.
28. Tawfik El-Mansi M., Cuschieri K.S., Moprris R.G., Williams A.R.// Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1025-1031.
29. Tjiong M., Out T., Van Der Vange N. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2001. – Vol. 11. – P. 9-17.
30. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996-2005 / Под. ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск, 2006.
31. Вергейчик Г.И. Роль генотипа вируса папилломы человека в развитии эпителиальных дисплазий и инвазивного рака шейки матки у женщин в Республике Беларусь // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 44-46.
32. Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М., Евстигнеева Н.П., Тамбулова В.Н. Латентная инфекция мочеполовых органов Женин, обусловленная вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 61-63.
33. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больших эпителиальными дисплазиями и инвазивным раком шейки матки / А.Г. Кедрова, Ю.И. Подистов, В.В. Кузнецов и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 27-30.
34. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазм: методические рекомендации. – З., 2007.
35. Вакуленко Г.А., Манжура Е.П., Щепотин И.Б. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы // Здоровье женщины. – 2006. – № 2(26). – С. 202-206.

**Хміль С.В., Лесняк Ю.І., Давид Л.В., Пелех Л.Б. Якименко Г.В.  
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

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

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ – Рівень сучасної науки дозволяє достатньо швидко виявити причину безпліддя, але усунення її та досягнення бажаної вагітності є надзвичайно складним процесом, особливо, коли мова йде про запліднення.

Дуже важливим та принциповим етапом в лікуванні безпліддя є введення в клінічну практику нових методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які дають змогу реалізувати функцію дітонародження при різних захворюваннях, відновлення фертильності при яких раніше вважалося неможливим.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ – Уровень современной науки позволяет достаточно быстро выявить причину бесплодия, но устранение ее и достижение желаемой беременности является чрезвычайно сложным процессом, особенно, когда речь идет об оплодотворении.

Очень важным и принципиальным этапом в лечении бесплодия является введение в клиническую практику новых методов вспомогательных репродуктивных технологий (ДРТ), которые дают возможность реализовать функцию деторождения при различных заболеваниях, восстановление фертильности при которых ранее считалось невозможным.

GENERAL CHARACTERISTICS PROGRAM AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGY – The level of modern science can quite quickly identify the cause of infertility, but eliminating it is extremely difficult, especially when it comes to problem insemination.

Very important and fundamental step in treating infertility is the introduction into clinical practice new methods of artificial insemination technology.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, жіноче безпліддя.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, женское бесплодие.

**Key words:** auxiliary reproductive technologies, women's infertility.

**ВСТУП** Проблема лікування безпліддя на сьогоднішній день набуває не тільки медичного, соціально-демографічного, але й економічного значення [6].

Все більшого поширення набуває метод лікування безпліддя шляхом запліднення *in vitro* (ЗІВ) преовуляторних ооцитів і переносу ембріонів (ПЕ) в порожнину матки. Метод ЗІВ застосовується у випадку лікування абсолютного жіночого безпліддя (при відсутності або повній непрохідності маткових труб внаслідок перенесених оперативних втручань, запальних та злуквих процесів тощо). На сьогоднішній день ЗІВ застосовується при лікуванні різних форм чоловічого безпліддя (метод ICSI) [3, 6, 9, 10].

Безпліддя може бути первинне, якщо у жінки ніколи не було вагітності і вторинне, якщо була хоча б одна вагітність, незалежно від того чим вона закінчилась – аборт, викиднем чи родами [1, 6, 9, 36].

Абсолютним безпліддя вважається тоді, коли у жінки відсутні матка чи яєчники. Відносним – коли у жінки і чоловіка все гаразд, але спеціальні тести вказують на їх несумісність [6].

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, розрізняють 16 причин чоловічого та 22 причин жіночого безпліддя.

Якщо причиною безплідного шлюбу є те чи інше захворювання в організмі жінки, то говорять про жіноче безпліддя. Жіноче безпліддя зустрічається в 35–40 % випадків. Розрізняють різні форми жіночого безпліддя (ЖБ) [6].

Ендокринна форма ЖБ встановлюється в тому випадку, якщо є порушення в гормональному механізмі регуляції репродуктивної функції. При відсутності чи непрохідності маткових труб говорять про трубний фактор безпліддя [6, 10, 23].

Чоловічий фактор рахується причиною безплідного шлюбу в тому випадку, якщо жінка здорова, а чоловік має порушення в утворенні чи дозріванні сперматозоїдів, запліднюючій здатності сперми, сексуальній чи еякуляторній функції. Чоловіче безпліддя складає 30–35 % безплідних шлюбів [6, 9, 10, 11, 23].

Оскільки майже в 40 % випадків причиною безпліддя є захворювання обох: як чоловіка, так і жінки – так зване комбіноване безпліддя – то слід проводити комплексне обстеження подружньої пари гінекологом та андрологом. В деяких випадках необхідні консультації терапевта, ендокринолога, уролога та сексопатолога [6, 10, 11, 15, 17, 23].

В 3 % подружніх пар з нормальними показниками регуляції репродуктивної функції та анатомії органів жіночої статеві системи, безпліддя може бути обумовлене імунологічною несумісністю, коли в організмі жінки утворюються особливі білки – антитіла, які порушують рухливість сперматозоїдів в статевих шляхах жінки [6].

Нерідкими є випадки, коли причиною безпліддя в хворих є не одне захворювання, а сукупність декількох. Так, наприклад, трубне безпліддя може поєднуватись з ендокринними та імунологічними порушеннями [6, 10].

Також, безпліддя може зустрічатись і серед здорових та добре сумісних пар. Це випадки, так званого, нез'ясованого чи ідіопатичного безпліддя, яке зустрічається в 4–10 % безплідних подружніх пар [6, 10].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – це методи додання безпліддя, при яких окремі чи всі етапи запліднення та раннього розвитку ембріонів здійснюються поза організмом жінки. За допомогою ДРТ можна подолати практично всі відомі форми безпліддя. [6, 9, 10, 23].

До складу допоміжних репродуктивних технологій належать:

- запліднення *in vitro* – ЗІВ;
- ін'єкція сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини (ооцита) – ICSI;
- відбір максимально якісного сперматозоїда в результаті морфологічного аналізу (MCOME) для якіснішого проведеного ICSI – метод IMSI ;
- допоміжний хетчинг (надсичення оболонки ембріона);
- біопсія бластомерів (PGD);
- донорія сперми;
- донорія ооцитів;
- сурогатне материнство;
- інсемінація.

*Запліднення in vitro* (ЗІВ) – запліднення яйцеклітини поза організмом жінки («в пробірці»), складається з декількох етапів:

- обстеження пацієнтів;
- індукції суперовуляції;
- пункції фолікулів;
- запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів;
- переносу ембріонів в порожнину матки;
- підтримки II фази стимульованого менструального циклу;
- діагностики вагітності [6, 9, 10, 23].

*Метод ICSI* дає змогу ефективно здійснювати лікування безпліддя подружньої пари при наявності в чоловіка вираженої олігозооспермії і астенозооспермії. Для застосування методу достатньо мати в зразку сперми лише пооди-

нокі сперматозоїди, в той час як раніше єдиним способом отримання вагітності в таких пар було застосування донорської сперми. Використання на практиці методу ICSI підвищує ефективність лікування чоловічого безпліддя і дає змогу чоловікові мати генетично рідну дитину. В зв'язку з впровадженням методу ICSI успішно застосовується техніка отримання окремих сперматозоїдів в чоловіків з азооспермією, некрозооспермією та аспермією шляхом прямої транскутанної аспірації сперматозоїдів із яєчка. Ця методика не є складною з хірургічної точки зору. Як правило, при обструктивній азооспермії в більшості випадків вдається отримати достатню кількість сперматозоїдів для виконання процедури ICSI [5, 9, 10].

Метод IMSI є виключно допоміжним для ефективнішого проведення методики ICSI. За усередненими даними (ESHRE) вірогідність настання вагітності при методиці ICSI складає близько 35%. Технологія IMSI ґрунтується на якійсній оцінці сперми, після чого результативність ЕКЗ+ICSI значно підвищується [5].

Морфологічний аналіз MCOME, що є частиною процедури IMSI, базується на аналізі морфології сперматозоїдів. Цей аналіз дозволяє визначити приналежність досліджуваного сперматозоїда до таких груп:

- сперматозоїди з високими якісними характеристиками;
- сперматозоїди, що провокують переривання вагітності;
- сперматозоїди з вірогідністю генетичних дефектів плода;
- сперматозоїди, що не приводять до вагітності.

Морфологічна оцінка сперматозоїдів при аналізі MCOME здійснюється при збільшенні в 6300 разів.

Морфофункціональний тест MCOME дозволяє вибрати оптимальний варіант при виявленні порушеннях сперматогенезу, що забезпечує вираженіше використання методики ICSI вибір якісного сперматозоїда [5].

Розпочато впровадження в практику методики флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH), яка забезпечує преміплантаційну діагностику вродженої хромосомної патології. Метод дає змогу зробити заключення про стан хромосом як в полярних тільцях, так і в бластомерах ембріона на ранніх стадіях дроблення. Для цього окремі полярні тільця або бластомери необхідно видалити з ембріона, що є необхідним для здійснення FISH-аналізу. Ембріони з позитивними характеристиками можуть бути перенесені в порожнину матки для подальшого розвитку, а ембріони з виявленою патологією не переносяться (цей метод є особливо важливим у профілактиці таких захворювань, як гемофілія А і В, міопатія Дюшена, синдром Мартіна-Бела, синдром Дауна, синдром Патау, синдром Едварда, моносомія Шершевського-Тернера та ін.). Таким чином, пацієнтка застерігає себе від необхідності проведення абортів у випадку настання патологічної вагітності [2, 4, 10, 14, 35, 36, 39].

Допоміжний хетчинг – це процес надсичення оболонки ембріона в певну фазу його розвитку для полегшення «вилуплення» ембріона. Хетчинг намагаються проводити в дні, коли стан ендометрія є оптимальним для імплантації ембріона, в період «імплантаційного вікна». Синхронізація цих двох процесів може підвищити ймовірність настання вагітності. Показання до застосування даного методу: віковий фактор (жінки віком від 37 років), відсутність вагітності після кількох спроб ЗІВ. Розрізняють такі варіанти хетчингу: механічний, хімічний, лазерний та за допомогою п'єзо-методики [6, 9, 10, 23].

Біопсія бластомерів (PGD) з ембріонів не є абсолютно безпечною і нерідко порушує подальший розвиток ембріона, так як це пов'язано із зміною цілісності оболонки ембріона (хімічним або механічним шляхом). Останнім часом для біопсії застосовується лазер, що дає змогу зменшити порушення цілісності оболонки. Лазерним пучком робиться отвір в оболонці ембріона, через який легко, без ускладнень вивільняється бластомер [9, 10].

Важливим науково-практичним аспектом програми ЗІВ та ПЕ є вивчення патогенезу безпліддя, обумовленого ендометріозом, полікістозними змінами яєчників.

Розроблені та введені в клінічну практику методи використання донорських ооцитів при яйниковій формі аменореї, синдромі передчасного виснаження яєчників та ін. У випадку, коли спроби вплинути на яєчники не дають позитивного результату, тільки метод донації ооцитів, запліднення їх *in vitro* спермою чоловіка та перенос ембріонів в порожнину матки дає можливість цим пацієнткам, які не можуть продукувати власних ооцитів, завагітніти та мати власних дітей [6, 8, 10, 19, 24].

Велика увага надається подальшому вивченню патогенезу, профілактиці та лікуванню синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), який є серйозним ускладненням, яке виникає при проведенні стимуляції супероуляції [6, 10, 18, 19, 24].

Важливе значення в реалізації програми ЗІВ мають дослідження ролі ендокринних порушень, їх профілактика та корекція. Розробляються підходи для вивчення порушень функції кори надниркових залоз та різних аутоімунних станів, а також їх вплив на ефективність методу ЗІВ [6, 9, 10].

Безпліддя в чоловіків пов'язане, як правило, з перенесеними ними інфекційними захворюваннями (епідемічний паротит, краснуха, кір), а також з неправильним лікуванням ряду захворювань, які передаються статевим шляхом, зокрема венеричних (наприклад, гонореї). Причиною безпліддя може бути крипторхізм; ряд шкідливих факторів зовнішнього середовища можуть призводити до порушення сперматогенезу [6, 9].

Хоча застосування методів ДРТ не дасть змогу в цілому вирішити критичну демографічну ситуацію в країні, однак широке їх застосування в медичній практиці допоможе позбавитися від безпліддя великої кількості подружніх пар.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За звичайних умов, в популяції людей вагітність відбувається не більш як в 30% випадків на одну спробу. Методи ДРТ дають змогу дублювати і, навіть, перевищувати цей відсоток. Важливу роль у цьому відіграють добре розроблені схеми стимуляції супероуляції. Хороші показники досягаються за рахунок застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормонів (декапептил та ін.), антагоністів гонадотропін-релізинг гормонів (оргалутран та ін.), сечових (менопур) та рекомбінантних (пурегон) гонадотропнів, а також їх комбінації [6, 9, 10].

Програма ЗІВ є складною у зв'язку з тим, що вона є багатоетапною, але не кожен з етапів можна об'єктивно контролювати. Розглянемо деякі проблеми, які виникають при застосуванні даних методик [3, 10, 17, 18, 38].

У жінок під час одного природного менструального циклу можна отримати в середньому не більше однієї яйцеклітини. Маніпулюючи з ооцитом, його легко загубити або травмувати, наприклад: в піпетці, в краплі середовища для культивування і т.д. Відповідно, є необхідним резерв клітин [10, 12, 22].

В зв'язку з цим виникла ідея стимуляції супероуляції, отримання великої кількості яйцеклітин (5–10). Однак збільшення кількості яйцеклітин зумовлює негативний фактор: деякі з них можуть виявитися неповноцінними, з порушеннями оогенезу чи з хромосомною патологією, а інші можуть стати на шлях зворотного розвитку в процесі фолікулогенезу. Таким чином, не всі отримані яйцеклітини можуть бути запліднені і нормально розвиватись [10, 12, 18, 19, 22, 24].

Оскільки хромосомний аналіз за матеріально-технічних причин не доступний для більшості лабораторій клінік ДРТ, то візуальну оцінку якісних характеристик ембріона здійснює ембріолог [6, 10].

Ускладнює ситуацію і необхідність переносу в порожнину матки не більше 3 нормальних ембріонів, так як число 3

рекомендовано багатьма конгресами по ДРТ як оптимальне для переносу.

В програмі ЗІВ, на жаль, є можливість виникнення ряду суттєвих ускладнень акушерсько-гінекологічного характеру, які існують й за звичайних умов. Основні з них: позаматкова вагітність, яка може відбутися, навіть якщо маткові труби в жінки непрохідні, а також у випадках, коли вони видалені недостатньо радикально [6, 10].

В процесі стимуляції суперовуляції може виникати ряд ускладнень, а саме – синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) при дозріванні великої кількості фолікулів. СГЯ може мати різні ступені прояву: від легкого, який практично не вимагає терапії, до тяжкого, який потребує хірургічного втручання [10, 12, 18, 19, 22, 24].

Також програма ЗІВ та ПЕ дає змогу здійснити перенос ембріонів від жінки, яка за своїм соматичним статусом не може виносити дитини, жінці-реципієнту для виношування та народження цієї дитини з подальшим поверненням її генетичним батькам [10, 18, 20].

Отримання хороших показників настання вагітності при лікуванні безпліддя в програмі ДРТ ще не означає, що народжуваність в цій групі буде такою ж високою, як часто-та імплантування ембріонів. Це пояснюється рядом причин: складний медичний статус пацієнтів (тривале безпліддя, порушення ендокринного фону репродуктивної системи, яка потребує відповідної корекції, значне інфікування подружжя). Одним із ускладнюючих факторів цієї групи пацієнток є вік, особливо старше 30 років [6, 9, 11].

Серед спеціалістів даної галузі не завжди прийнято аналізувати кінцеві результати народжуваності після лікування безпліддя з допомогою методик ДРТ. Вагітна жінка часто випадає з поля зору спеціалістів, які здійснювали ДРТ. Всі пацієнтки, які лікувались від безпліддя, потребують детального спостереження з подальшим лікуванням, якщо виникає така потреба [5, 6, 9, 10].

**ВИСНОВКИ.** В останні роки більшість фахівців, аналізуючи показники народжуваності в жінок після лікування від безпліддя з допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), приходять до висновку, що поки що не вдається отримати ідеальних результатів в прослідковуваних процесів, пов'язаних з вагітністю в таких пацієнток, тому, на перспективу, ці питання повинні розглядатися більш детально та скрупульозно [6, 10].

Це пояснюється тим, що показник народжуваності здорової дитини в популяції в звичайних умовах при одній спробі завагітніти протягом одного місяця складає близько 20 % для подружніх пар віком 20 років. Цей показник знижується до 15 % в 30-літнього подружжя, а в 40-літнього – до 10 % [10].

Технології допоміжних репродуктивних технологій вдосконалюватимуться, так що бажані результати не заставлять себе чекати.

Обнадійливим, але майже науково-фантастичним напрямком є застосування в числі допоміжних репродуктивних технологій методу клонування. Це цікаве питання, яке зумовлює багато дискусій і потребує ґрунтовного підходу у перспективі [6, 10].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Головачев Г.Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель. – М., 1983. – С. 290.
2. Голубовская И.Н. Генетический контроль поведения хромосом в мейозе // Онтогенез. – 1975. – Т. 6. № 2. – С. 127-139.
3. Груздев В.С. Опыт с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих // Врач. – 1897. – Т. 42. – С. 1199-1203.
4. Дыбан А.П., Баранов В.С. Цитогенетика развития млекопитающих. – М., 1978. – 390 с.
5. Заданими інтернет –сайта клініки «Вікторія». – Київ., 2008.
6. Корсак В.С., Исакова Э.В. Как зачать ребенка: борьба с бесплодием. – М., 2003. – С. 57-115.

7. Красовская О. В. Оплодотворение яйца кролика *in vitro* // Арх.анат., гистол., эмбриол. – 1934. – Т. 13, № 2. – С. 327-342.
8. Красовская О. В. Трансплантация яйца кролика в матку другого животного // Арх. анат., гистол., эмбриол. – 1936. – Т. 15, № 2. – С. 135-145.
9. Кулаков В.И., Кузьмичев Л.Н., Мососова Ю.Е. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит: современное состояние. – М., 2007. – С. 5-8.
10. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. – М., 2000. – С. 5-14.
11. Никитин А. И. Старение гамет и врожденная патология // Акуш. и гин. – 1981. – № 3. – С. 6-9.
12. А.И. Никитин, Г.А. Савицкий, Э.М. Китаев и др. Фолликулярные ооциты человека // Онтогенез. – 1982. – Т. 13. – № 2. – С. 123-129.
13. Светлов П. Г. Эмбриологические исследования как теоретическая база проблемы охраны антенатального периода жизни человека // Ежегодник ИЭМ АМН СССР. – Л., 1963. – Вып. 7-8. № 1. – С. 151-157.
14. Angell R., Templeton A, Aitken R. Chromosome studies in human *in vitro* fertilization // *Ibid.* 1986. – Vol. 72. No. 3. – P. 333-339.
15. Balkan W., Martin R. // Cell Biology rev. / Ed.: J. Egoran. – 1987. – Vol. 13, No. 13. – P. 44-72.
16. Chang M.C. Fertilization and normal development of follicular oocytes in the rabbit // Science. – 1955. – Vol. 121. – P. 867-869.
17. Edwards R.G., Steptoe P.C., Purdy J.H. Fertilization and cleavage *in vitro* of preovulatory human oocytes // Nature. – 1970. – Vol. 227, No. 5265. – P. 1307-1309.
18. Fleming A.D. Developmental capability of superovulated ova // *In vitro* fertilization and embryo transfer / Ed. E. Hafez, K. Semm. MTP Press Limited, 1984. – P. 277-286.
19. Gougeon A. Follicular growth to ovulation // Successful establishment of a human pregnancy / Ed.: R. Edwards. Raven Press, 1990. – P. 48-59.
20. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother // Proc. Roy. Soc. – 1890. – Vol. 48. – P. 457-458.
21. Hodgen G. The dominant ovarian follicle // Fertil Steril. – 1982. – Vol. 38, No. 3. – P. 281-300.
22. Kaufman M.H. Non random segregation during mammalian oogenesis // Nature. – 1972. – Vol. 238, No. 2. – P. 465-466.
23. Leridon H. Human fertility // The Basic Components. Chicago: Chicago University Press, 1977. – P. 98-107.
24. Luckett D.C., Mukherjee A.B. Embryonic characteristics in super-ovulated mouse strains // J. Hered. – 1986. – Vol. 77, No. 1. – P. 39-42.
25. McGregor A. H., Johnston J.E. Bundt C.A. Further clinical experience with clomiphene citrate // Fertil. Steril. – 1968. – Vol. 18, No. 4. – P. 616-622.
26. Oakley G.P., Flynt J.W. Increased prevalence of Down's syndrome among the offspring of women treated with ovulation – inducing agents // Teratology. – 1972. – Vol. 5, No.1. – P. 264-269.
27. Peters H., Me Naffy K. The ovary. Granada publishing, 1980. – 490 p.
28. Pieters M.H., Dumoulin J.C., Einhelhart C.M., et al. Immaturity and aneuploidy in human oocytes after different stimulation protocols // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 56, No. 2. – P. 306-310.
29. Plachot M., Crozet N. Fertilization abnormalities in human *in vitro* fertilization // Hum. Reprod. – 1992. – Vol. 7, Suppl.1. – P. 89-94.
30. Plachot M., De Grouchy J.I., Junca A., et al. From oocyte to embryo: a model, deduced from *in vitro* fertilization, for natural selection against chromosome abnormalities // Ann. Genet. P. 1987.
31. Raoul Otival A., Bcrlrand-Servais M., Letur-Konirsch H., Frydman K. Physiological, follow-up of children born after *in vitro* fertilization // Hum. Reprod. – 1994. – Vol. 9, No. 6. – P. 1097-1101.
32. Rock J., Menkin M. *In vitro* fertilization and cleavage of human ovarian eggs // Science. 1944. – Vol. 100, No.1. – P. 105-108.
33. Sakai N., Endo A. Potential teratogenicity of gonadotrophin treatment for ovulation induction in the mouse off spring // Teratology. – 1987. – Vol. 36, No.12. – P. 229-233.
34. Steptoe P.C., Edwards R.G. Birth after the reimplantation of a human embryo // Lancet. – 1978. – Vol. 2, No.8085b. – P. 366.
35. Tejada M., Mendoza ft, Corcosteguy ft, Bcnito J. Chromosome studies in human unfertilized oocytes and uncleaved zygotes after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 56, No. 5. – P. 874-880.
36. Tsuji K., Nakano H. Chromosome studies of embryos from induced abortions in pregnant women age 35 and over // Obstet. Gynecol. – Vol. 52, No. 3. – P. 542-548.
37. Winston N.J, Braude P.R., Picnehg S.J., et al. The incidence of abnormal morphology and nucleocytoplasmic ratios in 2,3 and 5-day human pre-embryo // Hum. Reprod. – 1991. – Vol. 6, No. 1. – P. 17-24.
38. Zcnzcs M., Betkicn L., Bordt J., et al. Cytologic investigation of human *in vitro* fertilization failures. Fertil. Steril. 1985. – Vol. 43, No. 6. – P. 883-891.
39. Zcnzcs M., Wang P., Casper R. Chromosome normality of IVF patients spare embryos correlates with pregnancy // Abstr. 8th meet. ESHRE 1992. Hague. – P. 182.

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.126.3-008.9-092

Мисула І.Р.<sup>1</sup>, Сусла О.Б.<sup>1</sup>, Смачило І.В.<sup>1</sup>, Гоженко А.І.<sup>2</sup>  
**ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ БАЛАНС І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ**

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського<sup>2</sup>Державне підприємство “Український НДІ медицини транспорту МОЗ України”

ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ БАЛАНС І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ – В статті наведена характеристика кальцифікації клапанного апарату серця у хворих на програмному гемодіалізі з урахуванням змін мінерального метаболізму, з'ясовано роль гіперпаратиреозу в механізмах цих ушкоджень, визначено патогенетичний взаємозв'язок кальцинозу клапанів серця і мінеральної щільності кістки, показано, що клапанна кальцифікація поєднується з більш вираженою артеріальною жорсткістю.

ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ БАЛАНС І КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У БОЛЬНИХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ – В статті приведена характеристика кальцифікації клапанного апарату серця у больних на програмному гемодіалізі з урахуванням змін мінерального метаболізму, вияснена роль гіперпаратиреозу в механізмах цих ушкоджень, определена патогенетическая взаимосвязь кальциноза клапанов сердца и минеральной плотности ткани, показано, что клапанная кальцификация сочетается с более выраженной артериальной жесткостью.

PHOSPHORUS-CALCIUM BALANCE AND HEART VALVE CALCINOSIS IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS – The article considers the characteristics of cardiac valvular calcification in patients on maintenance hemodialysis with the account of mineral metabolism changes, shows the role of hyperparathyroidism in the process of these damages, indicates pathogenic relationship between heart valve calcinosis and bone mineral density, shows that valve calcification associates with more distinct arterial stiffness.

**Ключові слова:** гемодіаліз, кальциноз клапанів серця, гіперпаратиреоз, мінеральна щільність кістки, артеріальна жорсткість.

**Ключевые слова:** гемодиализ, кальциноз клапанов сердца, гиперпаратиреоз, минеральная плотность кости, артериальная жесткость.

**Key words:** hemodialysis, heart valve calcinosis, hyperparathyroidism, bone mineral density, arterial stiffness.

**ВСТУП** В сучасній нефрології кальциноз клапанів серця (ККС) у хворих на програмному гемодіалізі (ГД) набуває особливого значення, оскільки зустрічається все частіше і відіграє суттєву роль у формуванні, перебігу серцево-судинної патології і виникненні фатальних явищ – розвитку тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності (СН), артеріальних емболій і раптової смерті [15, 23]. В останні роки дослідженнями зарубіжних авторів переконливо доведена важлива роль порушеного мінерального метаболізму в механізмах кальцифікації клапанного апарату (КАС) серця, проте ці повідомлення неоднозначні і суперечливі. Так, у дослідженнях [14, 19] ККС поєднується з гіперфосфатемією, підвищенням фосфорно-кальцієвим добутком ( $Ca \times P$ ), у роботах [4, 10] – з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ). Нарешті, [23] не знаходять у ГД-пацієнтів зв'язку між клапанною кальцифікацією та концентраціями загального кальцію (Ca), неорганічного фосфору (P), середніми значеннями  $Ca \times P$ , рівнем інтактного паратгормону (ПТГ). Залишається нечітко встановленим патогенетичний взаємозв'язок ККС і мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК), хоча домінує думка [7], що кардіоваскулярна кальцифікація і остеопороз – взаємозалежні патологічні процеси. Повідомлення з цього приводу поодинокі і стосуються здебільшого процесів судинної кальцифікації [22, 25].

З огляду на це, метою даної роботи стало визначення характеру кальцинозу КАС у хворих на хронічному ГД, з'ясування ролі порушеного фосфорно-кальцієвого метаболізму

в механізмах його розвитку, а також встановлення зв'язку ККС з параметрами структурно-функціонального стану кістки (СФСК).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідження включено 74 хворих (чол. – 41, жін. – 33), які знаходились на лікуванні програмним ГД у відділенні гемодіалізу Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні. Середній вік пацієнтів становив 47 років (24-66), тривалість ГД – 23,5 міс. (3-110). Хворих із хронічним гломерулонефритом було 51,4 %, хронічним пієлонефритом – 18,9 %, діабетичною нефропатією – 17,6 %, полікістозом нирок – 12,2 %. Стан мітрального, аортального клапанів (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали доплер-ЕхоКС-дослідженням на апараті “Aloka SSD 2000” [1]. УЗДС периферичних артерій проводили на ультразвуковій системі “ESAOTE Megas CVX”. Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) вивчали згідно з методичними рекомендаціями [8]. СФСК поперекового відділу хребта досліджували у 53 хворих методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії за допомогою денситометра DPX-A фірми “Lunar Corp.” Вивчали наступні параметри: МЩК (bone mineral density – BMD) (г/см<sup>2</sup>); Т-критерій (число середньоквадратичних відхилень від пікової МЩК). Значення МЩК більше -1 вважались нормальними, від -1 до -2,5 – остеопенією, менше -2,5 – остеопорозом.

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу і клінічної симптоматики, стандартні лабораторні і інструментальні тести. З метою дослідження мінерального метаболізму визначали сироватковий вміст Ca, P з розрахунком  $Ca \times P$ , активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень іонізованого кальцію ( $Ca^{++}$ ) крові. Концентрацію інтактного паратгормону (ПТГ) і сироватці крові проводили за допомогою набору DRG® Intact-PTH ELISA, застосовуючи ферментнопідсиленний “двоступеневий” сендвіч-тип імуноаналізу.

ГД-хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4 – 4,5 години) на апаратах “Штучна нирка” фірми “Gambro” (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за формулою натурального логарифму [18], складала не менше 1,25.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики (U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах,  $\chi^2$ -критерій Пірсона з поправкою Йетса для порівняння частотних величин). Статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . При описанні кількісних ознак були представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка [25 %; 75 %]. При описуванні якісних ознак представлені проценти.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** ККС виявлено в 44,6 % пацієнтів: ізольований кальциноз мітрального клапана – у 23,0 %, аортального клапана – у 4,1 %, обох клапанів – у 17,6 % хворих. При порівнянні груп пацієнтів за клінічними характеристиками, які



відрізняються за наявністю кальцинозу клапанів, встановлено, що в хворих із ККС був старший вік (52 [43; 57] vs 45 [32; 51] років;  $Z=2,623$ ,  $p=0,009$ ), більша тривалість ГД лікування (44 [8; 65] vs 18 [6; 40] міс.;  $Z=2,238$ ,  $p=0,025$ ), додіалізної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) (30 [24; 48] vs 24 [12; 30] міс.;  $Z=2,709$ ,  $p=0,007$ ); частіше спостерігались ІХС (63,6 vs 31,7 %;  $\chi^2=6,275$ ,  $p=0,012$ ), СН (63,6 vs 36,6 %;  $\chi^2=4,328$ ,  $p=0,038$ ), аритмії (42,4 vs 17,1 %;  $\chi^2=4,601$ ,  $p=0,032$ ), вищий пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) (70 [60; 80] vs 60 [50; 70] мм рт.ст.;  $Z=2,320$ ,  $p=0,020$ ). Кальциноз клапанів частіше поєднувався з периферичною судинною кальцифікацією (84,8 vs 46,3 %;  $\chi^2=10,096$ ,

$p=0,001$ ). Зазначені особливості діалітичних пацієнтів із ККС узгоджуються з літературними даними [3, 14, 23].

Порівняльний аналіз показників фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів обох груп показав, що в хворих із ККС, на відміну від хворих без кальцинозу, були статистично значимі вищі величини ПТГ і ЛФ та тенденція до нижчих значень  $Ca^{++}$  (табл.1). Поряд із цим концентрація  $Ca$ ,  $P$ ,  $Ca \times P$  у згаданих вище групах суттєво не відрізнялась. Зазначена динаміка параметрів мінерального метаболізму вказує на роль ВГПТ в механізмах кальцифікації КАС у хворих на програмному ГД і підтверджується даними [4, 5].

**Таблиця 1. Фосфорно-кальцієвий метаболізм і параметри денситометрії у гемодіалітичних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця**

Параметр	Кальцинозу немає (n=41)	Кальциноз є (n=33)	Z (для U-критерію)	P
$Ca^{++}$ , ммоль/л	1,06 [1,03; 1,17] (n=31)	1,05 [0,99; 1,09] (n=27)	Z=1,522	0,128
Ca, ммоль/л	2,20 [2,14; 2,26]	2,20 [2,16; 2,22]	Z=0,763	0,446
P, ммоль/л	2,0 [1,7; 2,3]	2,1 [1,5; 2,3]	Z=0,044	0,965
Ca Ч P, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	4,41 [3,74; 5,05]	4,58 [3,30; 4,90]	Z=0,517	0,605
ПТГ, пг/мл	390,7 [74,3; 684,9]	689,7 [111,2; 873,0]	Z=2,126	0,034
ЛФ, мккат/л	1,881 [1,539; 2,866]	2,837 [1,987; 3,437]	Z=2,811	0,005
BMD, L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,079 [0,950; 1,198] (n=28)	1,059 [0,931; 1,200] (n=25)	Z=0,552	0,581
T-критерій, L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	-1,0 [-2,1; 0,1] (n=28)	-1,4 [-2,4; -0,2] (n=25)	Z=0,811	0,417

За даними денситометрії поперекового відділу хребта, у ГД-пацієнтів (n=53) нормальна МЩК, остеопенія різних ступенів тяжкості і остеопороз виявлено у 24,5 %, 32,1 % і 30,2 % відповідно. Остеосклероз діагностовано у 13,2 % хворих. У групі пацієнтів з ККС МЩК поперекового відділу хребта (за даними T-критерію) мала тенденцію до зниження порівняно з хворими без кальцинозу клапанів.

Згідно з сучасними уявленнями, патогенез кардіоваскулярної кальцифікації розглядають як активний регуляторний процес, в якому беруть участь генетичні механізми, які здатні як індукувати, так і інгібувати процеси ектопічної кальцифікації [13, 24]. В нашому дослідженні відсутність зв'язку між ККС і рівнями P, Ca,  $Ca \times P$  відповідає зазначеній концепції. Хоча, з іншого боку, виявлення залежності клапанної кальцифікації з параметрами регуляції мінерального метаболізму (ПТГ, ЛФ) не дозволяє повною мірою виключити вплив основних мікроелементів фосфорно-кальцієвого гомеостазу на процеси кальцинозу через механізми пасивної фосфорно-кальцієвої депозиції [20]. Крім того, відомо, що гіперфосфатемія, яка притаманна діалітичній стадії ХХН, відіграє суттєву роль у розвитку ВГПТ, ренальної остеодистрофії, сприяє проліферації і диференціації ендотеліальних клітин до остеобластоподібних [2, 16]. Можливо, в умовах надмірності ПТГ, гіперпаратиреозу, у хворих на хронічному гемодіалізі в зоні пошкодженого ендотелію через різні механізми і під впливом різних факторів відбувається мінералізація гладком'язових клітин і макрофагів, запускаються процеси кардіоваскулярної кальцифікації. Відстежується чіткий зворотний зв'язок між кістковою демінералізацією і васкулярною кальцифікацією [21, 22]. Ми встановили клінічно значимий результат щодо взаємозв'язку МЩК поперекового відділу хребта і ККС, що перекликається з даними [4, 12]. Водночас [4] вказують на суттєву залежність клапанної кальцифікації і МЩК передпліччя, пояснюючи це наявністю спільних факторів ризику: похилого віку, тривалістю ГД-лікування і високим рівнем ПТГ.

Виявлена нами висока частота периферичної судинної кальцифікації в умовах ККС на програмному гемодіалізі вказує на тісний зв'язок кальцинозу клапанів і судин та узгоджується з [3, 17]. Кальциноз інтими і медії артерій, як основа ремоделювання судинної стінки, є фактором ризику

як загальної, так і кардіоваскулярної летальності і поєднується зі збільшенням ШППХ [9]. В нашому дослідженні ШППХ по аорті у групі з ККС була значимо вищою від такого ж параметра у групі без кальцинозу (13,0 [9,9; 16,9] vs 8,7 [6,8; 11,4] м/с;  $Z=3,926$ ,  $p<0,001$ ), що вказує на суттєву залежність клапанної кальцифікації і артеріальної жорсткості і підтверджується даними [9, 11], але цю точку зору поділяють не всі дослідники [15]. Прогресуюча зміна демпферної функції аорти й інших великих судин призводить до несприятливих гемодинамічних зрушень і, зокрема, росту ПАТ, які не лише сприяють гіпертрофії і декомпенсації лівого шлуночка, але й знижують коронарну перфузію, що викликає або поглиблює ішемію міокарда [6].

**ВИСНОВКИ** 1. Кальциноз клапанів серця зустрічається у близько половини пацієнтів на хронічному гемодіалізі. 2. Клапанна кальцифікація тісно пов'язана з гіперпаратиреозом, частіше спостерігається в хворих старшого віку, з більшою тривалістю гемодіалітичного лікування і додіалітичної стадії хронічної хвороби нирок, а також посилює артеріальну жорсткість. 3. Кальциноз клапанів серця частіше поєднується з низькою мінеральною щільністю кістки.

Виявлені особливості фосфорно-кальцієвого метаболізму у хворих на програмному гемодіалізі з кальцифікацією клапанного апарату серця націлюють на необхідність корекції гіперпаратиреозу, що й стане предметом наших подальших досліджень.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Вилкенсхоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии: Пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2008 – 240 с.
2. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2 – С. 116–126.
3. Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 23–29.
4. Волков М.М., Дегтерева О.А., Шевякова Е.В. Факторы, связанные с кальцификацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 57–63.
5. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики / В.Ю. Шило, Г.Е. Гендлин, Ю.Н. Перекокин и др. // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1 (приложение 1). – С. 58–67.

6. Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы // *Нефрология*. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 28–37.
7. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы // *Кардиология*. – 2002. – № 3. – С. 80–82.
8. Поливода С.М., Черепок О.О., Сичов Р.О. Методи оцінки пружноеластичних властивостей артеріальних судин і біомеханічних сил, що діють на судинну стінку, у клініці внутрішніх хвороб: метод. рекомендації. – К., 2004. – 27с.
9. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики // Ю.Н. Перекокин, В.Ю. Шило, Г.Е. Гендлин и др. // *Нефрология и диализ*. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 62–69.
10. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis / Straumann E., Meyer B., Misteli M., Blumberg A., Jenzer H.R. // *Br. Heart J.* – 1992. – Vol. 67, № 3. – P. 236–239.
11. Aortic stiffness and valvular calcification in patients with end-stage renal disease / Zapolski T., Wysocki A., Janicka L., Grzebalska A., Ksiązek A. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – Vol. 118, № 3. – P. 111–118.
12. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors / Aksoy Y., Yagmur C., Tekin G.O. et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 379–383.
13. Arteriosclerosis, vascular calcification and cardiovascular disease / G.M. London, S.J. Marchais, A.P. Guerin, F. Metvier // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 525–531.
14. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis / Torun D., Sezer S., Baitali M. et al. // *Ren. Fail.* – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 221–226.
15. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients / Raggi P., Bellasi A., Ferramosca E. et al. // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 8. – P. 802–807.
16. Cannata-Andia J.B., Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17 (Suppl. 11). – P. 16–19.
17. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism / Ribeiro S., Ramos A., Brandao A. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13, № 8. – P. 2037–2040.
18. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1993. – № 4. – P. 1205–1213.
19. Heart valve calcification in patients end-stage renal disease: analysis for risk factors / Tarras F., Banjelloun M., Zamd M. et al. // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – Vol. 11, № 6. – P. 494–496.
20. Massry S.G., Smogorzewski M. Management of vascular calcification in CKD patients // *Semin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 38–41.
21. Mineral metabolism, bone histomorphometry and vascular calcification in alternate night nocturnal haemodialysis / Van Eps C.L., Jeffries J.K., Anderson J.A. et al. // *Nephrology (Carlton)*. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 224–233.
22. Moe S.M. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. (Suppl.2). – P. 51–62.
23. Strozec P., Odrowaz-Sypniewska G., Maniatis J. Cardiac valve calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* – 2005. – Vol. 27, № 6. – P. 733–738.
24. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification / Kaden J.J., Kilic R., Sarikoc A. et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 869–872.
25. Vascular calcification, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients / Rodriguez-Garcia M., Gomez-Alonso C., Naves-Diaz M. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 239–246.

УДК 612.235-02:616.24-002.5

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Корнага Н.В.

## САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ – у статті наведені результати визначення насичення крові киснем у хворих з різними типами і клінічними формами туберкульозу легень. Ступінь сатурації кисню крові значно знижується у хворих з більш тривалим і поширеним туберкульозним процесом, передусім у осіб чоловічої статі та курців.

САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСЛОРОДОМ У БОЛЬНИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ – В статтю приведені результати определения насыщения крови кислородом у больных с разными типами и клиническими формами туберкулеза легких. Степень сатурации кислорода крови значительно снижается у больных с более длительным и распространенным туберкулезным процессом, прежде всего у лиц мужского пола и курильщиков.

BLOOD SATURATION WITH OXYGEN AT LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS – The results of determination of blood saturation with oxygen at patients with different types and clinical forms of lung tuberculosis are resulted in the article. The degree of saturation of blood oxygen considerably decreases at patients with the more than protracted and widespread tuberculosis process, foremost at males and smokers.

**Ключові слова:** сатурація крові, туберкульоз легень, серцево-судинна система.

**Ключевые слова:** сатурация крови, туберкулез легких, сердечно-сосудистая система.

**Key words:** blood saturation, lung tuberculosis, cardiovascular system.

**ВСТУП** Біологічні процеси в організмі людини і, зокрема, на рівні окремої клітини здійснюються з використанням енергії, для утворення якої потрібне постійне надходження кисню до мітохондрій клітини. Шляхи надходження кисню, використання його в окислювальних процесах і механізм зворотного транспорту вуглекислого газу залежить від різних чинників, передусім, порушень функціонального стану легенево-серцевого апарату, властивого для хворих на туберкульоз легень. Ці порушення спостерігаються вже на ранніх стадіях розвитку туберкульозу, оскільки сер-

цево-судинна система надзвичайно чутлива до туберкульозної інтоксикації та артеріальної гіпоксемії.

При тривалому впливі різних шкідливих чинників, головним чином гіпоксії, настає дисфункція функції ендотелію з його наслідками – можливим розвитком легеневої гіпертензії і хронічного легеневого серця (ХЛС). Окрім гіпоксії, в розвитку хронічного легеневого серця беруть участь ще й такі фактори, як куріння, запалення, окислювальний стрес тощо [1, 2, 3, 4].

Своєчасне виявлення легеневої гіпертензії, гіпертрофії правого шлуночка і перших проявів легенево-серцевої недостатності у хворих на туберкульоз легень дозволяє запобігти важким наслідкам. Серед усіх причин декомпенсації, дистрофічні порушення в міокарді, недостача надходження кисню є основними. Це спонукало нас до вивчення ступеня насичення гемоглобіну крові киснем – SaO<sub>2</sub> (сатурації крові киснем) у хворих різних за типом і клінічною формою туберкульозу легень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Рівень насичення артеріальної крові киснем (сатурацію) визначали у 170 хворих на туберкульоз легень і у 14 пацієнтів із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу. Контрольну групу склали 27 здорових осіб. Визначення насичення артеріальної крові киснем проводили за допомогою пульсоксиметра «Ютасокси-201». На сьогоднішній день пульсоксиметрія – єдиний широкодоступний спосіб, що дозволяє забезпечити тривале та безпосереднє спостереження за ступенем насичення артеріальної крові киснем [5]. Крім цього, у хворих з різними типами туберкульозного процесу проводили аналіз результатів електрокардіографічного дослідження. Цифровий матеріал піддавався статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Своєчасне зменшення чи усунення туберкульозної

інтоксикації та артеріальної гіпоксемії у хворих на туберкульоз легень є дуже важливим для попередження розвитку ХЛС. Оскільки тривала гіпоксія є домінуючою у виникненні легеневого серця, ми поставили перед собою завдання вивчити сатурацію крові киснем у хворих залежно від типу, клінічної форми туберкульозу легень, статі пацієнтів. Результати дослідження приведені в таблицях 1 і 2.

З наведеної таблиці 1 видно, що у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБЛ), з рецидивами туберкульозу (РТБЛ) і хронічним туберкульозом легень (ХТБЛ), як і у осіб із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень (ЗЗТБЛ), констатована знижена сатурація крові киснем в порівнянні із здоровими особами (контрольна група). У пацієнтів з більш вираженою тривалістю процесу, тобто його хронізацією, насичення крові кис-

нем закономірно знижувалося. Це є потенційною загрозою можливого розвитку хронічного легеневого серця. До цього ж ця закономірність більш характерна для хворих чоловічої статі, з яких понад 65 % були «заядними курцями». Серед осіб жіночої статі курців не було. Отже, хронізація туберкульозного процесу в поєднанні з тривалим курінням сприяє зниженню сатурації крові киснем з відповідними негативними наслідками.

Сатурація крові киснем у хворих на туберкульоз легень, передусім у чоловіків, достовірно нижча, ніж у здорових осіб, відповідно (94,97 ± 0,67) %; (98,59 ± 0,28) %; (P < 0,05).

Результати дослідження знайшли своє підтвердження і при вивченні насичення гемоглобіну крові киснем у хворих з різними клінічними формами туберкульозу, що показано в таблиці 2.

**Таблиця 1. Сатурація крові киснем у хворих з різними типами туберкульозу легень (M ± m), %**

Група		Стать		Загалом
		чоловіча	жіноча	
Контрольна (n = 27)		98,33 ± 0,21 (n = 6)	98,67 ± 0,14 (n = 21)	98,59 ± 0,28
Тип туберкульозного процесу	ВДТБЛ (n = 68)	95,81 ± 0,32* (n = 52)	98,13 ± 0,30 (n = 16)	96,35 ± 0,28*
	РТБЛ (n = 50)	94,40 ± 0,46* ** (n = 35)	96,47 ± 0,50* ** (n = 15)	95,02 ± 0,38* **
	ХТБЛ (n = 52)	92,36 ± 0,92* ** ** (n = 42)	96,40 ± 0,48* ** (n = 10)	93,13 ± 0,78* ** **
ЗЗТБЛ (n = 14)		94,13 ± 1,67* (n = 8)	95,17 ± 1,01* ** (n = 6)	94,57 ± 1,03*

Примітки: \* – показник вірогідно відрізняється від таких контрольної групи;

\*\* – показник вірогідно відрізняється від таких на ВДТБЛ;

\*\*\* – показник вірогідно відрізняється від таких на РТБЛ.

**Таблиця 2. Сатурація крові киснем у хворих при різних клінічних формах туберкульозу легень (M ± m), %**

SaO <sub>2</sub> і частота пульсу	Клінічна форма			
	вогнищева (n = 24)	інфільтративна (n = 42)	дисемінована (n = 33)	фіброзно-кавернозна (n = 31)
SaO <sub>2</sub>	97,00 ± 0,56	94,71 ± 0,41*	93,99 ± 0,40*	92,26 ± 1,18 *
Частота пульсу	74 ± 4,18	79 ± 2,20	81 ± 3,01	90 ± 2,68*

Примітка: \* – показник вірогідно відрізняється від такого при вогнищевому туберкульозі.

Отже, з наростанням тривалості захворювання, поширеності легеневого процесу закономірно знижувалося насичення крові киснем, що зумовлено органічними змінами в легенях і функціональним спазмом легневих судин внаслідок туберкульозної інтоксикації, що проявлялось суб'єктивними і об'єктивними змінами зі сторони серцево-судинної системи.

Для підтвердження функціонального компонента спазму легневих судин і його зворотності у хворих наводимо спостереження.

**Спостереження.** Хворий Б., 32 роки, робітник. Історія хвороби № 161. Поступив у стаціонар зі скаргами на кашель з виділенням харкотиння, загальну слабкість, підвищену пітливість, задишку, неприємні відчуття за грудниною і серцебиття. Пульс 94 удари за хвилину, тони серця чисті, ритмічні, артеріальний тиск 118/80 мм рт. ст. Рентгенологічно – у всіх легневих полях вогнищеві тіні малої та середньої інтенсивності, місцями зливного характеру. Під правою ключицею порожнина розпаду. Рік тому патологічних змін в легенях не було виявлено. Бактеріоскопічно в харкотинні МБТ (+). Діагностовано дисемінований туберкульоз легень у фазі інфільтрації та розпаду, МБТ (+).

Записана ЕКГ до і відразу ж після інгаляції зволоженим киснем тривалістю 20 хвилин. Після інгаляції киснем самопочуття хворого покращилося: пульс 85 ударів за хвили-

ну, артеріальний тиск 125/75 мм рт. ст. На ЕКГ після інгаляції киснем відмічено зростання зубця Т<sub>1</sub> (з 3,2 до 4,7 мм), Т<sub>2</sub> (з 3,0 до 4,8 мм), Т<sub>3</sub> (з -0,7 до -0,4 мм), Т<sub>avF</sub> (з 1,5 до 2,0 мм), Т<sub>v1</sub> (з -1,4 до -1 мм), Т<sub>v6</sub> (з 3,6 до 5 мм) і сумарного Т<sub>1</sub>+Т<sub>2</sub>+Т<sub>3</sub> (з 5,5 до 9,1 мм), підвищення сегмента S-T<sub>2</sub>, S-T<sub>avF</sub>, а також зменшення зубців Р<sub>2</sub> (з 1,6 до 1,1 мм), Р<sub>3</sub> (з 1 до 0,6 мм), Р<sub>avF</sub> (з 1,1 до 0,9 мм). Зникла деформація хвилі Р<sub>2</sub>, зменшився кут α (з +60° до +57°). Дане спостереження підтверджує позитивний вплив інгаляції киснем на функціональний стан серцево-судинної системи, що проявилось покращанням метаболізму в міокарді (зростання зубця Т), полегшенні роботи правих відділів серця (зменшення зубця Р<sub>2-3</sub> і Р<sub>avF</sub>, зміщення електричної осі серця вліво). Отже, це є підтвердженням зворотності функціональних змін (гіпоксії міокарда і спазму судин малого кола кровообігу) під впливом оксигенації.

До речі, зауважимо, що із більш вираженим зниженням сатурації крові киснем у хворих зростала частота пульсу, зокрема при порівнянні між хворими на вогнищевий та фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (P < 0,05), що свідчить про надмірну, але неефективну роботу серця.

Усім хворим трьох типів туберкульозного процесу проводилися електрокардіографічні дослідження, на підставі яких зміни зі сторони серцево-судинної системи зводилися до трьох груп. Це розлади, зумовлені туберкульозною інток-

сикацією і артеріальною гіпоксемією: тахікардія і порушення обмінних процесів в міокарді, які проявляються, в першу чергу, зміною реполяризації серцевого м'язу, кінцевої частини шлуночкового комплексу, тобто інтервала S-T і зубця T. На більш пізніх стадіях захворювання спостерігалася дифузна дистрофія міокарда, що проявлялося деформацією і зменшенням комплексу QRS, зниженням та інверсією зубця T. Це нерідко супроводиться ознаками утруднення кровообігу в малому колі і перевантаженням правої половини серця, що проявляється легеневиими зубцями P<sub>2-3'</sub> правим типом електрокардіограми, а на пізніх стадіях – картоіною хронічного легеневого серця.

З проведених досліджень випливає, що визначення сатурації крові має особливе значення, оскільки ступінь насичення артеріальної крові киснем є дуже важливим параметром життєдіяльності організму. Незначне порушення роботи легень і серця поступово призводить до розвитку хронічної нестачі кисню в організмі (гіпоксії), яка негативно відображається на всіх органах і системах організму.

**ВИСНОВКИ** 1. Сатурація крові киснем у хворих на туберкульоз легень, передусім у чоловіків, достовірно нижча, ніж у здорових осіб. Ступінь насичення крові киснем закономірно знижується залежно від тривалості і поширеності туберкульозного процесу.

2. Зниження оксигенації крові у хворих на поширені хронічні форми туберкульозу легень є наслідком незворотних органічних змін в легеневій паренхімі і функціонального скорочення легеневиих артерій. Своєчасна антимікобактеріальна і адекватна патогенетична терапія, зокрема оксигенотерапія, дозволяє запобігти розвитку хронічного легеневого серця.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Новикова Н. Дисфункція ендотелія – нова мишень медикаментозного впливу при серцево-сосудистих захворюваннях // *Врач.* – 2005. – № 8. – С. 51–53.
2. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.Д. и др. Дисфункція ендотелія у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* – 2005. – № 10. – С. 101–104.
3. Hida W., Tun Y., Kiruch Y. et al. Pulmonary hypertension in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Recent advances in pathophysiology and management // *Respirology.* – 2002. – № 7. – P. 3–13.
4. Lee S.D., Kee D.S., Chun Y.G. et al. Cigarette smoke extract induces endothelin-1 via protein kinase C in pulmonary artery endothelial cell // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – 281. – P. 403–411.
5. Дуров С.Д. Порівняння визначення насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем шляхом пульсоксиметрії та інвазивним методом у пацієнтів з політравмою під час відлучення від респіратору // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява.* – 2007. – № 4. Том 8. – С. 25–28.

УДК 616.36-004-085.272]-

Стародуб Є.М., Олійник Н.М.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ З ВКЛЮЧЕННЯМ ЛОЗАРТАНУ ТА АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ З ВКЛЮЧЕННЯМ ЛОЗАРТАНУ ТА АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ – У статті на основі аналізу обстеження 98 хворих на цироз печінки доведено, що комплексна терапія з використанням лозартану і альфа-ліпоєвої кислоти спричиняє, порівняно з традиційною терапією, статистично достовірно кращу динаміку всіх основних клінічних синдромів, сприяє зменшенню дисбалансу в системі перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту, глибини ендотоксикозу, рівня імунних комплексів, підвищенню протизапального ІЛ-4, зниженню рівня колагену ІV, викликає нормалізацію ліпидограми у хворих на цироз печінки з метаболічним синдромом.

ЭФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛОЗАРТАНА И АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ – В статье на основании анализа обследования 98 больных циррозом печени доказано, что комплексная терапия с использованием лозартана и альфа-липоевой кислоты, по сравнению с традиционной, вызывает статистически достоверно лучшую динамику всех основных клинических синдромов, биохимических показателей, уменьшает дисбаланс в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, выраженности эндотоксикоза, показателей иммунной системы, уровня коллагена IV, нормализацию липидограммы у больных циррозом печени и метаболическим синдромом.

EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY OF LIVER CIRRHOSIS WITH USING LOZARTANE AND  $\alpha$ -LIPIC ACID – Effectiveness of complex therapy with using lozartane and  $\alpha$ -lipoic acid on a course of liver cirrhosis with metabolic syndrome was analysed in this article. Positive dynamics of clinical parameters, laboratory values, normalization in system of lipid peroxidation, decreasing of endotoxycosis, TNF- $\alpha$  and collagen IV were found within this therapy.

**Ключові слова:** цироз печінки, метаболічний синдром, лозартан, альфа-ліпоєва кислота.

**Ключевые слова:** цирроз печени, метаболический синдром, лозартан, альфа-липоєвая кислота.

**Key words:** liver cirrhosis, metabolic syndrome, lozartane,  $\alpha$ -lipoic acid.

**ВСТУП.** Визнаним є той факт, що основними етіологічними факторами формування хронічної патології печінки і прогресування її до стадії цирозу є вплив вірусів гепатитів В, С і D, токсичний вплив алкоголю, у частини хворих ци-

роз формується як наслідок неалкогольного стеатогепатиту, автоімунного гепатиту [2, 3, 7].

Патогенез формування і прогресування цирозу печінки (ЦП) включає декілька факторів, основні з яких – некроз гепатоцитів і прогресуючий фіброз. При цьому печінкові клітини пошкоджуються як внаслідок прямої дії на них етіологічних факторів, так і через дію продуктів клітинних некрозів і запалення [5]. Середні строки формування цирозу печінки при хронічній патології печінки становлять десятироки років, ці терміни значно скорочуються при поєднанні декількох етіологічних факторів. Дослідження останніх років довели, що печінка є органом-мішенню при метаболічному синдромі (МС) [6]. За даними Задіонченко В.С. з співавт., захворювання печінки і біліарного тракту виявляють у 64 % випадків у пацієнтів з МС [4]. Тому МС може відігравати значну роль в прогресуванні хронічної печінкової патології різної етіології, формуванні і прогресуванні цирозу печінки.

При ЦП в зв'язку з порушенням функції печінки страждають процеси обміну в організмі, тому заслуговує на увагу використання альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК). В організмі людини АЛК є коензимом комплексу ферментів, що прискорюють окислювальне декарбоксілювання альфа-кислот. Внаслідок ферментативного і хімічного відновлення з АЛК синтезується дигідроліпоєва кислота (6,8-дитіоктанова кислота), яка регулює процес утворення енергії в клітині, і тому є незамінним компонентом реакцій вуглеводного, білкового, ліпідного і енергетичного обміну, метаболізму холестерину [1]. Отже використання АЛК може бути перспективним при наявності МС. За повідомленнями Yokohama S. et al. (2004-2006 pp.) спостерігався антифібротичний ефект лозартану у хворих на стеатогепатит [8]. Проведені нами дослідження показали ефективність лозартану при ЦП, але не зафіксовано впливу на ліпідний обмін. Тому метою дослідження було проаналізувати характер впливу терапії з включенням лозартану і АЛК на перебіг ЦП залежно від

наявності МС. Були поставлені такі завдання: дослідити та проаналізувати характер впливу лозартану і АЛК на клінічний перебіг захворювання, метаболічні показники, у тому числі ліпідний обмін, динаміку показників інтенсивності перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ), ендогенної інтоксикації (ЕІ), стан імунної системи, колаген ІV (як маркер фіброгенезу печінкової тканини), а також порівняти ефективність схеми терапії з лозартаном і схеми з лозартаном і АЛК у хворих на ЦП залежно від наявності МС.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Для виконання завдань дослідження обстежено 98 хворих на ЦП вірусної, алкогольної етіології і ЦП як наслідок неалкогольного стеатогепатиту, контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО), репрезентативна з основною за віком і статтю. Середній вік обстежених хворих становив  $(56,0 \pm 1,1)$  років. Серед обстежених хворих переважали особи чоловічої статі – 61 (62,2 %), жінок було 37 (37,8 %). Субкомпенсований ЦП було діагностовано у 66,4 % хворих, декомпенсований – у 33,6 %. У 97,0 % пацієнтів було встановлено мінімальну та у 3,0 % – помірну активність ЦП. МС був діагностований у 36 (36,7 %) хворих.

Верифікація діагнозу проводилася на підставі анамnestичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів ультразвукового дослідження печінки. Вивчення стану вільнорадикального окислення ліпідів проводили за рівнем малонового діальдегіду (МДА) (за методом L. Packer), стан системи АОЗ оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази у сироватці крові (за методиками Е.Е. Дубиніної і співавт. (1983), Королюк М.А. і співавт.). Показники ендогенної інтоксикації визначали за вмістом середніх молекул у сироватці крові за методом Н.І. Габрієляна і співавт., еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ) за методикою А. А. Тогайбаєва. Рівень сироваткових ІgА, ІgМ, ІgG визначали в реакції радіальної імунодифузії в гелі. Рівень ЦІК досліджували за С. Хашковою зі співавт. Визначення цитокінів ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 проводили методом імуноферментного аналізу (аналізатор „StatFax 303 Plus”) з використанням тест-систем ІФА для кількісного визначення фактора некрозу пухлин альфа ТОВ «Укрмедсервіс» та інтерлейкіну-4 ТОВ «УкрмедДон», Донецьк.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** З метою проведення дослідження ефективності та порівняння результатів запропонованих програм лікування, відповідно до принципів доказової медицини, була проведена рандомізація груп хворих за віком, статтю, активністю запального процесу в печінці та ступенем компенсації ЦП і

наявності МС. Згідно з принципом рандомізації, хворі на ЦП були поділені на групи і підгрупи: 1 (контрольна) група складалася із 10 хворих на ЦП з МС (1М група), 12 хворих на ЦП без МС (1Ц група), які отримували базисну терапію: дієтичне харчування (дієта № 5); легалон по 2 табл. тричі на добу, панкреатин 1 табл. тричі на добу, дезінтоксикаційну терапію: (0,9 % розчину натрію хлориду 200,0 в/в), сечогінні за потребою. Курс — 30 днів. Всі хворі основної групи отримували базисну терапію, крім цього основна 2 група (13 хворих на ЦП з МС (2М група), 25 хворих на ЦП без МС ( 2Ц група)) одержувала лозартан 50 мг на добу протягом 30 днів; 3 група (13 хворих на ЦП з МС (3М група), 25 хворих на ЦП без МС (3Ц група)) одержувала лозартан 50 мг на добу протягом 30 днів та АЛК, доза якої 600 мг на добу в/в краплинно 10 днів з переходом на вживання по 1 таблетці (300 мг) двічі на добу протягом 20 днів. Оцінку результатів дослідження проводили до лікування та після закінчення курсу терапії.

Під впливом комплексної терапії з використанням лозартану і АЛК у хворих 3 групи спостерігалось покращення самопочуття, зменшення ознак астенизації, диспепсичних і больових проявів вже на 5-6 день від початку лікування, проти 8-10 дня у хворих 2 групи, у хворих 1 групи лише на 12-14 день спостерігалась незначна позитивна динаміка. Зафіксовано нормалізацію АТ у всіх пацієнтів 2М і 3М груп. Явищ гіпотонії в 2Ц і 3Ц групах не відмічалось. У хворих 1М групи фіксували підвищення АТ, що в подальшому вимагало додаткової корекції.

Вірогідні зміни основних показників гемограми у хворих 1 і 2 групи не відмічалися, у хворих 3М групи спостерігалось вірогідне зниження ШОЕ з  $(23,52 \pm 1,98)$  до  $(15,23 \pm 1,68)$  мм/год.

У хворих 2 і 3 груп спостерігалось зниження як загального, так і прямого білірубіну ( $p < 0,05$ ), але у хворих 3М і 3Ц груп показник знизився більш суттєво з наявністю вірогідної міжгрупової різниці з групою 2М і 2Ц відповідно ( $p < 0,05$ ). Таким чином, вплив на прояви печінковоклітинної недостатності більш ефективним виявився при лікуванні з АЛК.

Запропонована схема терапії з використанням лозартану і АЛК привела до вірогідного зниження активності трансаміназ ( $p < 0,05$ ) до контрольних значень через 1 місяць від початку терапії з вірогідною міжгруповою різницею в групах 2М і 3М; 2Ц і 3Ц ( $p < 0,05$ ). Це вказує на можливість ефективного впливу на прояви цитолітичного синдрому у хворих на ЦП.

Під впливом як базисної, так і терапії з лозартаном не відбулося змін рівня ліпідів, при приєднанні АЛК терапія спричинила вірогідне покращення рівнів ТГ і ЛПВЩ у обстежених хворих на ЦП з МС (табл. 1).

**Таблиця 1. Динаміка основних показників ліпідограми у хворих на цироз печінки під впливом комплексної терапії з лозартаном і альфа-ліпоєвою кислотою**

Показник	ПЗО, n=20	Групи	До лікування	Через 1 міс. від початку терапії
ТГ, ммоль/л	1,35 $\pm$ 0,15	1М, n=10	1,48 $\pm$ 0,10*	1,46 $\pm$ 0,15*
		2М, n=13	1,49 $\pm$ 0,12*	1,45 $\pm$ 0,13*
		3М, n=13	1,45 $\pm$ 0,12*	1,34 $\pm$ 0,06**/***
		1Ц, n=12	1,23 $\pm$ 0,10	1,23 $\pm$ 0,08
		2Ц, n=25	1,21 $\pm$ 0,16	1,22 $\pm$ 0,09
		3Ц, n=25	1,27 $\pm$ 0,16	1,22 $\pm$ 0,12
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,32 $\pm$ 0,12	1М, n=10	1,05 $\pm$ 0,08*	1,05 $\pm$ 0,08*
		2М, n=13	1,01 $\pm$ 0,08*	1,06 $\pm$ 0,10*
		3М, n=13	1,03 $\pm$ 0,09*	1,22 $\pm$ 0,08**/***
		1Ц, n=12	1,23 $\pm$ 0,09	1,22 $\pm$ 0,08
		2Ц, n=25	1,21 $\pm$ 0,13	1,24 $\pm$ 0,10
		3Ц, n=25	1,24 $\pm$ 0,11	1,27 $\pm$ 0,12

Примітка: \* - різниця вірогідна порівняно з показником ПЗО ( $p < 0,05$ );

\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником 1 групи ( $p < 0,05$ );

\*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником 2 групи ( $p < 0,05$ ).

У хворих 3 групи значно зменшився дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ. Так в 1 групі МДА/СОД практично не змінилося, в 2М групі після лікування становило 0,12 проти 0,2 до терапії, в 2Ц 0,11 проти 0,16 відповідно; в 3М – 0,07 проти 0,18, в 3Ц – 0,07 проти 0,17.

У пацієнтів 3 групи спостерігали вірогідне зниження маркерів ендогенної інтоксикації (ІЕІЕ і СМП), з вірогідною міжгруповою різницею 3М і 3Ц груп з відповідною 2 групою ( $p < 0,05$ ), при цьому всі показники наблизилися до рівня ПЗО ( $p > 0,05$ ).

Отже комплексна терапія з включенням лозартану і АЛК спричиняє зниження активності ПОЛ, зменшення дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ і глибини ендотоксикозу.

Про зниження мезенхімально-запального синдрому під впливом схеми з лозартаном і АЛК свідчила позитивна динаміка імунoglobulinів і ЦІК. У пацієнтів 3 групи вірогідно зменшилися рівні ІgА і М з вірогідною міжгруповою різницею з групою 2М і 2Ц ( $p < 0,05$ ), але при цьому не досягли показника ПЗО ( $p < 0,05$ ). В групі 2 спостерігалася тільки тенденція до зниження рівня ІgА ( $p > 0,05$ ). Більш значне зниження вмісту ЦІК зареєстровано в 3 групі з наявністю вірогідної міжгрупової різниці відповідно з 2М і 2Ц ( $p < 0,05$ ).

Динаміка рівня про- і протизапальних цитокінів виявилася вірогідною у хворих 2 і 3 груп, проте була зафіксована вірогідна різниця між рівнем цитокінів у хворих на ЦП з МС і без МС. Так у всіх хворих основної групи в результаті місячного курсу лікування зафіксовано вірогідне зниження прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$ , при цьому при включенні в терапію АЛК спостерігалася тільки тенденція до зниження цитокіну. Поряд з цим відмічено вірогідно кращу відповідь на лікування у хворих без МС, наявна вірогідна міжгрупова різниця між 2Ц і 2М; 3М і 3Ц групами ( $p < 0,05$ ). Рівень протизапального ІЛ-4 вірогідно підвищився у всіх 4 групах, при цьому мав найкращу динаміку у пацієнтів 3Ц групи з вірогідною міжгруповою різницею 3Ц групи з 2Ц і 3М групою ( $p < 0,05$ ). Таким чином, лікування з лозартаном і АЛК протягом місячного курсу терапії привело до виражених позитивних зрушень більшості показників, що вивчалися, з найкращою динамікою при ЦП без МС.

Встановлено, що рівень колагену IV, який є маркером фібротичних змін в печінковій тканині, вірогідно знизився в усіх групах, при цьому в 2М і 2Ц групах у 1,64 раза ( $p < 0,05$ ), в 3М – у 1,97 раза, в 3Ц – у 2,07 раза з вірогідною

міжгруповою різницею всіх наведених груп з відповідною 1 групою ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ** Комплексна терапія з використанням лозартану і АЛК спричиняє у хворих на ЦП, порівняно з традиційною терапією, вірогідно кращу динаміку всіх основних клінічних синдромів (нормалізує АТ у хворих з АГ і не впливає на нормальні показники АТ), а також проявів цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, сприяє більш вираженому зменшенню рівня МДА і підвищенню – СОД, дисбалансу ПОЛ-АОЗ, зменшенню глибини ендотоксикозу; ЦІК; сприяє підвищенню протизапального ІЛ-4, більш суттєвому зниженню рівня колагену IV, викликає нормалізацію ліпідограми у хворих на ЦП з МС. При цьому краща відповідь спостерігається у хворих на ЦП без МС, зокрема рівнів про- і протизапальних цитокінів. Таким чином, терапія з лозартаном і АЛК через позитивні зрушення в системі ПОЛ-АОЗ, співвідношення про- і протизапальних цитокінів, зменшення рівня колагену IV може впливати на фібротичні процеси у печінковій тканині. Тому перспективним може бути подальше дослідження ефективності даного лікувального комплексу при хронічних гепатитах.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Альфа-липоєва кислота в гастроентерології: опыт применения при алкогольных и неалкогольных заболеваниях печени // Здоров'я України. – 2008. – № 6/1 – С. 26–27.
2. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6 (32). – С. 4–9.
3. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити і цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика, лікування. – Донецьк: ТОВ "Лебідь", 2002. – 158 с.
4. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Эндокринология. – 2005. – № 9. – /media/consilium/05\_09/725.shtml.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: "Издательство "Диалект"; М.: "Издательство БИНОМ", 2005. – 864 с.
6. Фадеенко Г.Д., Просолонко К.А., Колесникова Е.В. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной болезни печени // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 4–10.
7. Харченко Н.В., Родонезская Е.В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 4 (18). – С. 5–12.
8. Yokohama S. et al. Therapeutic efficacy of an anhiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 1222–1225.

УДК 616.12-008.333.1–039.31]:616–008.9:613.863] – 085.225

Кечин І.Л., Рогачов І.О.

**ВПЛИВ ГЕЛЬ-НИМОДИПИНУ НА ПОРУШЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНИХ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗАХ**

Запорізький державний медичний університет

ВПЛИВ ГЕЛЬ-НИМОДИПИНУ НА ПОРУШЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНИХ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗАХ – Проведено порівняльне вивчення енергетичного метаболізму й ступеня напруги оксидативного стресу у хворих з артеріальною гіпертензією II ступеня зі стенотичним ураженням брахіоцефальних артерій і хворих з гіпертонічною хворобою II ступеня при розвитку церебрального кризу, а також вплив на ці процеси німодипіну у вигляді полімерного ендоназального гелю. Встановлено, що порушення енергетичного метаболізму у хворих із гіпертензивними церебральними кризами з безсимптомним атеросклерозом внутрішніх сонних артерій на рівні синтезу й транспорту макроергічних сполук більш значні, ніж це виявлялося на рівні доплерографії контрлатеральних судин брахіоцефального стовбура. Виявлено, що німодипін при ендоназальному аплікаційному застосуванні ефективно нормалізував виявлені порушення як при однократній аплікації, так і при добовій

терапії, однак його ефект був більш виражений у хворих із церебральними кризами, асоційованими зі стенотично-оклюзивними ураженнями сонних артерій.

ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬ-НИМОДИПИНА НА НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗИСАХ – Проведено сравнительное изучение энергетического метаболизма и степени напряжения оксидантного стресса у больных с артериальной гипертензией II степени со стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий и больных с гипертонической болезнью II степени при развитии церебрально кризиса, а также влияние на эти процессы нимодипина в виде полимерного ендоназального геля. Установлено, что нарушения энергетического метаболизма у больных с гипертензивными церебральными кризисами с бессимптомным атеросклерозом внутренних сонных артерий на уровне синтеза и транспорта макроэргических соединений более значительные, чем это

определялось на уровне доплерографии контрлатеральных соединительных брахиоцефального ствола. Определено, что нимодипин при эндоназальном аппликационном применении эффективно нормализован выявленные нарушения как при однократной аппликации, так и при суточной терапии, однако его эффект был более выражен у больных с церебральными кризисами, ассоциированными с стенозирующими поражениями сонных артерий.

GEL-NIMODIPINE INFLUENCE ON DISTURBANCES OF ENERGETIC METABOLISM AND OXIDATIVE STRESS AT NON-COMPLICATED HYPERTENSIVE STRESS – Comparative study of energetic metabolism and degree of oxidative stress tension at patients with arterial hypertension of the second stage with stenosis lesion of brachiocephal arteries and patients with idiopathic hypertension of the second stage at development of cerebral crisis as well as influence of nimodipine on these processes in the form of polymeric endonasal gel was carried out. It was established that disturbances of energetic metabolism at patients with hypertensive cerebral crises with asymptomatic atherosclerosis of internal carotids at a level of synthesis and transport of macroergic compounds are more significant than it was revealed on a level of dopplerography of contralateral vessels of brachiocephal trunk. It was revealed that nimodipine at endonasal application is effective for normalization of revealed disturbances both at unitary application and at daily therapy, however its effect was more expressed at patients with cerebral crises, associated with stenotic occlusion of carotids.

**Ключові слова:** енергетичний метаболізм, артеріальна гіпертензія, церебральний криз, німодипін, ендоназальний гель.

**Ключевые слова:** энергетический метаболизм, артериальная гипертензия, церебральный кризис, нимодипин, эндоназальный гель.

**Key words:** energetic metabolism, arterial hypertension, cerebral crisis, nimodipine, endonasal gel.

**ВСТУП** При первинній артеріальній гіпертензії (АГ) встановлені численні прояви дисбалансу в енергетичному стані нервових тканин, що вказує на дефіцит синтезу субстратів енергетичного обміну на рівні нейронів [1]. Тому постає питання про значущість дефіциту енергії як фактора патогенезу церебральних гіпертензивних кризів (ГК) на тлі порушень мембранної регуляції розподілу цитоплазматичного кальцію при АГ [2, 3, 4].

За сучасними уявленнями, особливістю енергетичного метаболізму центральної нервової системи є домінування аеробних процесів, що визначає її низьку резистентність до гіпоксемії. При неадекватному кровопостачанні в мозку через 4-5 хв виявляють ознаки структурно-функціональної перебудови, що супроводжуються пресорною реакцією й порушенням метаболізму у всіх системах організму [5].

Відомо, що німодипін – похідне дигідропіридину, блокатор трансмембранного транспорту іонів кальцію – захищає нейрони від ішемічного пошкодження. Це відбувається як за рахунок редукції внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, так і збільшення ішемічної перфузії “пенумбри” [6, 7].

За останній час з'явилися публікації про модифіковані лікарські форми німодипіну як трансмукозні, так і трансдермальні [8, 9, 10].

Мета дослідження – вивчення впливу нової лікарської форми німодипіну (5 % гель для ендоназального застосування) на стан енергетичного метаболізму й оксидативний стрес у хворих на АГ II стадії високої категорії ризику з верифікованим асимптоматичним стенозом брахиоцефальних артерій під час розвитку неускладненого церебрального кризу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Хворих для дослідження відбирали за даними кольорової імпульсно-хвильової доплерографії брахиоцефальних артерій (апарат Vivid-3 Expert фірми General Electric). При наявності сумарної асиметрії лінійної швидкості кровотоку по контрлатеральних сонних артеріях понад 70 %, а також при наявності клінічного та інструментально-лабораторного симптомокомплексу, притаманного для неускладненого гіпертензивного церебрального кризу, хворих на АГ II ступеня високого ризику відбирали в групу обстеження, усього 26 чоловік (16 жінок і 10 чоловіків, середній вік у групі (52,4±4,32) року, АТсер (129,31±17,82) мм рт. ст.).

Контрольну групу склали 24 хворі на АГ I ст. з гіпертензивними церебральними кризами (12 чоловіків і 12 жінок без суттєвої асиметрії лінійної швидкості кровотоку < 30 %, середній вік – (49,7±4,35) року, АТ сер.– (127,84±15,04) мм рт. ст. Стаж АГ в обох групах – 8-10 років. В усіх хворих виключені супутні захворювання.

Дослідження стану енергетичного метаболізму й оксидативного стресу проводили в кризовому стані на 15, 40 хвилинах після аплікації на слизову носової порожнини гелю з німодипіном та через добу терапії гелем на тлі базової терапії еднітом у добовій дозі 10 мг у два прийоми.

Кольорову дуплексну імпульсно-хвильову доплерографію брахиоцефальних артерій виконували на апараті Vivid-3 Expert фірма виготовлювач – General Electric (USA). Добова доза німодипіну складала 90 мг і була поділена на три аплікації через рівні проміжки часу.

Ексфузія крові для біохімічних досліджень проводили з кубітальної вени в попередньо охолоджений шприц та переносили в охолоджені пробірки, оброблені трилоном Б [11].

Для вивчення стану енергетичного обміну в організмі оцінювали показники трьох етапів біоенергетичних процесів у еритроцитах: рівень глюкози, пірвіноградної й молочної кислоти [11]; системи транспорту - активність креатинфосфокінази (КФК) та її ізоферментів. Визначення активності ізоферментів КФК проводили методом колонної хроматографії на ДЕАЕ сефадексі А-50 [12]; пул макроергів - АТФ, АДФ, АМФ вивчали методом тонкошарової хроматографії на платівках силуфолу UV-254 [13]. Глюкозу в крові визначали глюкозооксидантним методом [11]. Активність супероксиддисмутази в еритроцитах досліджували за методикою С. Чевари і співавт. (1986) [14]. Вивчення активності каталази в еритроцитах проводили за методикою М.А. Королюк і співавт. [15], активність глутатіонредуктази (ГР) – спектрофотометричним методом А.Р. Гаврилової (1982) [16]. Уміст α-токоферолу в еритроцитах визначали спектрофотометрично [11]. Дієнові кон'югати вищих жирних кислот у плазмі венозної крові та в еритроцитах визначали за методикою В.С. Когана, О.Н. Орлова (1986) [11]. Малоновий діальдегід (МДА) в еритроцитах визначали за методикою Л.І. Андреевої і співавт. (1988) [17].

Вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду свідчив про ступінь пероксидації ліпідів. Активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази й уміст α-токоферолу відображали рівень активності антиоксидантної системи.

Для перевірки нормальності розподілення варіант виходили коефіцієнт асиметрії вибірки (As) і ексцес (Ex). За рівень а-похибки 1-го рівня приймали значення 0,05, b-похибки 2-го рівня- значення 0,2. Для першої групи As становив – 0,202; Ex= 0,89. У контролі також встановлена негативна асиметрія розподілення, яка дорівнювала – 0,156 при Ex=0, 76.3 урахуванням цих даних статистична обробка проводилась за критерієм парних порівнянь за Вілкоксоном з розрахунком критерія U.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показників енергетичного метаболізму, активації процесів перекисного окислювання ліпідів і активності антиоксидантних ферментів представлені в таблиці 1.

При аналізі даних, які наведені в таблиці, можна твердити, що кризовий рівень глюкози у хворих обох груп вірогідно не різнився. Під впливом німодипіну також не відзначалося статистично вірогідної динаміки втримання глюкози на 15, 40 хвилинах аплікації й через добу терапії. Активність ізоферменту ВВ-КФК у кризових умовах була суттєво вищою у хворих дослідної групи (p<0,001). Динаміка активності ВВ-КФК під впливом препарату у хворих групи контролю практично не спостерігалось, тоді як у хворих з дослідної групи відзначалося вірогідне зниження її активності на 15 хвилині (p<0,05), на 40 хвилині (p<0,01) і через добу терапії (p<0,001) від кризового рівня, що свідчи-

ло про зменшення ступеня тяжкості ішемії мозкової тканини. При аналізі кризового рівня аденолових нуклеотидів відзначався більш низький вміст АТФ в еритроцитах у хворих дослідної групи ( $p < 0,05$ ). При апікації німодипіну у хворих дослідної групи встановлено підвищення вмісту АТФ на 15, 40 хвилині апікації та через добу терапії відповідно ( $p < 0,001$ ). У хворих групи контролю відзначалося помірне збільшення вмісту АТФ на 40 хв ( $p < 0,05$ ) і також через добу лікування – на ( $p < 0,05$ ). Рівень АДФ в еритроцитах хворих з обома типами кризів вірогідно не відрізнявся в кризовому стані. У контролі відзначалась лише тенденція до зниження вмісту АДФ, яка не перевищувала рівня вірогідності, тоді як при церебральних кризах рівень АДФ знижувався на 15 хв ( $p < 0,05$ ); на 40 хв темп зниження не перевищував вірогідного рівня. Через добу лікування рівень АДФ у еритроцитах вірогідно знизився від кризового рівня ( $p < 0,05$ ). Кризовий рівень АМФ був вищий у хворих дослідної групи ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із контрольної групи рівень АМФ мав лише тенденцію до зниження, тоді як у дослідній групі зафіксовано пониження його на 15, 40 хв і через добу лікування ( $p < 0,05$ ). Вміст пірувату в еритроцитах був значно нижчий при кризовому дослідженні у хворих дослідної групи ( $p < 0,05$ ). У динаміці дослідження у хворих контролю не відзначалося підвищення вмісту пірувату під впливом препарату, тоді як у хворих із церебральними кризами відзначалось вірогідне підвищення його вмісту на 40 хв апікації ( $p < 0,05$ ) і через добу лікування виявлено ( $p < 0,02$ ).

Концентрація лактату у вихідному стані не відрізнялась між групами, тоді як у динаміці застосуванні препарату, який досліджувався, встановлені суттєві розбіжності. Так, у хворих з церебральними кризами виявлена лише тенденція до зниження лактату у динаміці лікування ( $p > 0,05$ ), тоді як у контролі встановлено вірогідне зниження його концентрації на 15 хвилині ( $p < 0,05$ ), на 40 хвилині – ( $p < 0,02$ ) і через добу терапії ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні вмісту компонентів оксидативного стресу й антиоксидантних ферментів отримані такі дані: вміст дієнових кон'югатів у кризовому стані був вірогідно вищий у хворих із церебральними кризами ( $p < 0,05$ ), динаміка вмісту в еритроцитах дієнових кон'югатів у хворих обох груп не була однотипною. Під впливом гель-німодипіну вміст дієнових кон'югатів в еритроцитах значно знизився через добу лікування лише в контрольній групі ( $p < 0,002$ ). Концентрація малонового діальдегіду значно знизилася через добу лікування також у контролі ( $p < 0,001$ ). Зниження вмісту малонового діальдегіду в еритроцитах мала тенденцію до зниження, яка не досягала вірогідно статистичного рівня на 15, 40 хв ( $p > 0,05$ ), але через добу лікування її редукція сягала вірогідного рівня ( $p < 0,05$ ). Кризовий рівень антиоксидантів у еритроцитах при порівнянні був нижчий у хворих із церебральними кризами ( $p < 0,05$ ). При ендоназальній апікації німодипіну вірогідне збільшення вмісту  $\alpha$ -токоферолу в еритроцитах відзначалося лише через добу в обох групах ( $p < 0,05$ ). Вміст глутатіонредуктази в кризовому стані вірогідно не відрізнявся між обома групами. У процесі лікування достовірно збільшення його утримання відзначалося при церебральних кризах на 15 хв ( $p < 0,001$ ), на 40 хв – ( $p < 0,002$ ); через добу – ( $p < 0,02$ ). У хворих групи контролю вміст глутатіонредуктази значно збільшувався лише на 15 і 40 хв ( $p < 0,02$ ), у подальшому його концентрація знизилася й вірогідно не відрізнялась від кризового рівня.

При аналізі активності каталази її вірогідне збільшення виявлено у хворих обох груп на 15 хв ( $p < 0,05$ ). У подальшому зафіксовано незначне зниження її активності, яке перебільшувало через добу терапії кризовий рівень приблизно однаково у хворих обох груп ( $p < 0,05$ ). Активність супероксиддисмутази істотно не відрізнялась поміж групами в кризовому стані й вірогідно збільшувалась у хворих дослідної групи тільки на 40 хвилині після апікації ( $p < 0,05$ ). Рівень

її активності був нижчим, ніж у контролі й через добу підвищення активності сягало вірогідного рівня ( $p < 0,02$ ). У хворих контрольної групи відзначалась більш швидке підвищення її активності – на 15 хв ( $p < 0,02$ ) і через добу лікування залишалась на тому же рівні.

Встановлені зміни енергетичного метаболізму у хворих на АГ із церебральними типом гіпертензивних кризів, асоційованих із сумарною асиметрією лінійної швидкості кровотоку по контрлатеральних сонних артеріях пов'язані, на нашу думку, з порушенням енергетичного обміну в клітинах, що підтверджується більш високою активністю церебральноспецифічного ізоферменту ВВ-КФК, більш низьким вмістом субстратів енергетичного метаболізму – АТФ і пірувату, яке поєднувалось з високим рівнем АДФ, АМФ і лактату. Німодипін у вигляді гелю для ендоназального застосування викликає поліпшення енергетичного забезпечення клітин, що підтверджувалось вірогідним зниженням активності ВВ-КФК і лактату, збільшенням вмісту АТФ і піровиноградної кислоти як через 15 і 40 хв, так і після доби лікування.

При аналізі динаміки маркерів оксидативного стресу й активності антиоксидантної системи у хворих обох груп достовірних розходжень встановлено не було, що свідчить про універсальний механізм ініціації процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) при артеріальній гіпертензії будь-якого генезу. Стимуляція ПОЛ пов'язана з порушенням енергетичного метаболізму (пригнічення аеробних процесів, активація анаеробних, розвиток лактат-ацидозу, порушення в трикарбонному ланцюгу циклу Кребса) на тлі пригнічення антиоксидантної системи. Вплив німодипіну на ці процеси виявився істотним зниженням вмісту дієнових кон'югатів та стабільною активацією глутатіонредуктази. Звертає на себе увагу значне зниження вмісту ДК у еритроцитах у групі контролю й через добу терапії, на відміну від хворих дослідної групи. Це, у свою чергу, пов'язано з розходженнями в механізмах, що підтримують артеріальний тиск на високому рівні у хворих на АГ, що асоційована зі стеноочно-оклюзійними процесами в екстракраніальних артеріях.

Отримані дані свідчать про більш глибокі порушення енергетичного метаболізму у хворих із неускладненими церебральними кризами на тлі безсимптомного ураження внутрішніх сонних артерій, яке виявлялось при доплерографії контрлатеральних судин брахіоцефального стовбура на рівні синтезу й транспорту макроергічних сполук. Німодипін при ендоназальному апікаційному застосуванні ефективно нормалізував виявлені порушення у хворих обох груп як при однократному застосуванні, так і при добовій терапії, його ефективність була більш виражена у хворих із церебральними кризами, на тлі безсимптомних стеноочно-оклюзивних уражень сонних артерій.

Раніше нами встановлено, що німодипін при назальному апікаційному застосуванні у вигляді гелю ефективно нормалізує показники, що характеризують кровотік по брахіоцефальних артеріях. Це відбувалось за рахунок усунення асиметрії лінійної швидкості кровообігу по екстракраніальних артеріях, збільшення об'ємної швидкості кровотоку та перебудови турбулентного типу кровотоку в ламінарний у внутрішніх сонних артеріях у всіх хворих із гіпертензивними кризами, але більшою мірою – у хворих зі стеноочно-оклюзійним процесом у брахіоцефальних артеріях [18, 19]. Виявлені поліпшення процесів енергетичного забезпечення клітин, які поєднуються зі збільшення активності антиоксидантних систем, є, очевидно, вторинним щодо покращення перфузії головного мозку під впливом німодипіну при трансмукозному шляху застосування.

Перспективними дослідженнями в цьому напрямку є висвітлення питання первинності чи вторинності поліпшення енергетичного метаболізму в умовах дефіциту кровопостачання нервової тканини на тлі первинної АГ під впливом німодипіну при трансмукозному шляху введення препарату.



Таблиця 1. Динаміка показників енергетичного метаболізму та оксидативного стресу під впливом гель-німодипіну

Показники	Хворі на АГ з асиметрією кровотоку понад 70%				Хворі на АГ без суттєвої асиметрії			
	Вихідні	15 хв.	40 хв.	доба	Вихідні	15 хв.	40 хв.	доба
ВВ-КФК, ммоль/л/год	0,437 ±0,023	0,365±0,01 -16,5%*	0,324±0,03 -25,9%**	0,287±0,04 -34,3%***	0,320±0,02	0,318±0,02 -0,6%	0,274±0,02 -14,4%*	0,291±0,025 -23,4%**
АТФ, мкмоль/г Нв	1,026 ±0,026	1,35±0,03 +31,6%**	1,45±0,031 +41,3%***	1,53±0,035 +49,1%***	1,246±0,03	1,27±0,028 +1,9%	1,42±0,02 +13,9%*	1,37±0,026 +9,95%*
АДФ, мкмоль/Нв	0,821 ±0,053	0,711±0,04 -13,4%	0,754±0,05 -8,2%	0,693±0,05 -15,6%	0,75±0,02	0,745±0,03 -0,7%	0,740±0,05 -1,3%	0,721±0,013 -3,9%
АМФ, мкмоль/Нв	0,412 ±0,039	0,341±0,05 -17,2%	0,351±0,03 -14,8%	0,324±0,04 -21,4%**	0,369±0,04	0,354±0,03 -4,1%	0,342±0,04 -7,3%	0,340±0,05 -7,9%
ПВК, мкмоль/л	0,529 ±0,048	0,607±0,02 +14,7%	0,644±0,05 +21,7%	0,695±0,06 +31,4%**	0,687±0,05	0,715±0,03 +4,1%	0,671±0,04 -2,5%	0,689±0,03 +0,3%
Лактат, мкмоль/Нв	4,03 ±0,031	3,72±0,03 -7,7%	3,41±0,057 -15,4%*	3,52±0,042 -12,7%*	4,56±0,039	3,57±0,05 -21,7%**	3,21±0,071 -29,6%**	3,51±0,026 -23%**
Глюкоза, ммоль/Нв	4,87 ±0,04	5,10±0,03 +4,7%	5,12±0,023 +5,1%	4,84±0,033 -0,6%	4,86±0,032	4,92±0,04 +1,2%	5,11±0,023 +5,1%	5,19±0,022 +6,8%
СОД, мкат/мг·Нв/хв	75,53 ±0,96	78,21±0,76 +3,5%	84,31±0,63 +11,6%*	96,34±0,95 +27,5%**	83,57±2,05	111,9±1,08 +33,9%**	93,76±0,99 +12,2%*	108,66±0,93 +30%**
Каталаза, мкат/мг Нв/хв	6,38 ±0,30	7,71±0,69 +20,8%*	7,26±0,49 +13,8%*	7,16±0,59 12,2%*	6,89±0,51	8,81±0,71 +27,9%**	7,03±0,58 +2,03%	7,85±0,44 +13,9%*
Глутатіонред, мг·Нв/хв.	7,17 ±0,30	10,81±0,63 +50,8%***	9,91±0,39 +38,2%**	10,90±0,49 +52,0%***	7,65±0,21	11,39±0,83 +48,9%***	8,86±0,59 +15,8%*	7,98±0,76 +4,3%
ДК мкм/г-ліпід	3,37 ±0,09	3,36±0,11 -0,3%	3,37±0,08 0%	3,28±0,11 -2,67%	3,37±0,25	3,21±0,15 -4,8%	3,22±0,10 -4,45%	1,75±0,09 -48,1%***
МДА мкм/г-ліпід	0,69 ±0,004	0,63±0,08 -8,7%	0,60±0,03 -13,04%*	0,62±0,06 -10,1	0,63±0,08	0,54±0,06 -14,3%*	0,59±0,07 -6,3%	0,35±0,05 -44,4%***
токоферол, мкм/г-ліпід	1,25 ±0,06	1,31±0,03 4,8%	1,36±0,07 +8,8%*	1,42±0,19 +13,6%*	1,54±0,18	1,63±0,01 +5,8%	1,64±0,09 +6,5%	1,82±0,09 +18,2%**

Примітка: \*— P<0,05;\*\*—P<0,01;\*\*\*—P<0,005.

**ВИСНОВКИ** 1. Проведено порівняльне вивчення енергетичного метаболізму й ступеня напруги оксидативного стресу у хворих із артеріальною гіпертензією II ступеня зі стенотичним ураженням брахіоцефальних артерій і хворих з гіпертонічною хворобою II ступеню при розвитку церебрального кризу, а також вплив на ці процеси німодипіну у вигляді полімерного ендоназального гелю.

2. Встановлено, що порушення енергетичного метаболізму у хворих із гіпертензивними церебральними кризами з безсимптомним атеросклерозом внутрішніх сонних артерій на рівні синтезу й транспорту макроергічних сполук більш значні, ніж це виявлялося на рівні доплерографії контрлатеральних судин брахіоцефального стовбура.

3. Виявлено, що німодипін при ендоназальному аплікаційному застосуванні ефективно нормалізував виявлені порушення як при однократній аплікації, так і при добовій терапії, однак його ефект був більш виражений у хворих із церебральними кризами, асоційованими зі стенотично-оклюзивними ураженнями сонних артерій.

Установлений виражений позитивний вплив німодипіну у вигляді полімерного ендоназального гелю на енергетичний метаболізм і ступінь напруги оксидативного стресу у хворих з артеріальною гіпертензією II ступеня зі стенотичним ураженням брахіоцефальних артерій і хворих з гіпертонічною хворобою II ступеня при розвитку церебрального кризу дозволить оцінити переваги трансмукозного шляху введення кардіотерапевтичних лікарських засобів та в подальшому розширити асортимент ефективних фармакотерапевтичних препаратів для вітчизняної кардіології.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н.В. Верещагин, З.А. Суслина, М.Ю. Максимова // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 4-8.

2. Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий клеток головного мозга крыс со спонтанной гипертензией (SHR) / А.Д. Дорошук, А.Ю. Постнов, Г.В. Афанасьева и др. // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 64–66.

3. Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий печени спонтанно-гипертензивных крыс (SHR): роль кальциевой перегрузки митохондрий / Е.Ю. Будников, А.Д. Дорошук, Г.В. Афанасьева и др. // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 47-50.

4. Постнов Ю.В. О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе первичной артериальной гипертонии // Арх. патологии. – 2001. – № 3 – С. 3-12.

5. Frykholm P. et al. Relationship between cerebral blood flow and oxygen metabolism, and extracellular glucose and lactate concentration during middle cerebral artery occlusion and reperfusion: a microdialysis and positron emission tomography study in nonhuman primates // J. Neurosurg. – 2007.– Vol. 102, № 6. – P. 1076-1084.

6. Ichihara S. et al. Nimodipine improves brain energy metabolism and blood rheology during ischemia and reperfusion in the gerbil brain // J. Neurol. Sci. – 1996. – Vol. 144, № 1-2. – P. 84-90.

7. Goodnik P.J. The use of nimodipine in the treatment of mood disorder // J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 55, № 2. – P. 165-173.

8. Fogelholm R. et al. Blood pressure, nimodipine, and outcome of ischemic stroke // Acta Neurol. Scand. – 2004. – Vol. 109, № 3. – P. 200-204.

9. Ge Hi et al. Preparation, characterization and drug release behaviors of drug nimodipine-loaded poly (L-caprolactone)-poly(ethylene oxide)-poly L-caprolactone) amphiphilic triblock copolymer micelles // J. of Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 91. – P. 1463-1473.

10. Krishnaiah Y.S. et al. Effect of carvone on the permeation of nimodipine from a membrane-moderated transdermal therapeutic system // J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 58, № 8. – P. 559-563.

11. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.

12. Яровая Г.Я. Разделение изоферментов методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках / Г.Я. Яровая, В.Л. Доценко, Н.И. Заболотский // Методы разделения и микроанализа в биохимии. – М.: РИОЦОЛИУВ, 1982. – С. 33-50.

13. Захаров Н.Б., Рубин В.Н. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках "Силуфол" // Лабораторное дело. – 1980. – № 12. – С. 735-738.

14. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1986. – № 11. – С. 678-681.

15. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело – 1988. – № 1. – С. 16-19.

16. Гаврилова А.Р. Метод определения активности глутатионредуктазы / Под ред. М.И. Прохоровой // Современные методы биохимических исследований: липидный и энергетический обмен: Сб. науч. стат. – Л.: Ленинградский Университет, 1982. – 272 с.

17. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-46.

18. Пат. 31897 А UA, 98116067 6 А61К9/00. Судинорозширююча булажна лікарська плівка / В.О. Головкін, В.В. Нагорний, І.Л. Кечин; заявник і патентовласник Запорізький держмедінститут; заяв. 17.11.1998; опубл. 15.12.2000, Бюл. №7-11.

19. Визир В.А., Кечин И.Л. Клинико-фармакодинамические эффекты гелимодипина у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией, по данным амбулаторного мониторинга артериального давления // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С.5-9.

УДК 612.281+616-071.3-037:616.12-008.331.1]-053.82

Вадзюк С.Н., Цибульська Л.С.

## АНТРОПОМЕТРИЧНІ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У МОЛОДИХ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

АНТРОПОМЕТРИЧНІ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У МОЛОДИХ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ – Як відомо, студенти, поєднані специфічними умовами навчання і способом життя, складають особливу соціальну групу. У теперішній час, у зв'язку з прискореним темпом життя і підвищенням психоемоційних навантажень на організм, зростає кількість стресових ситуацій, особливо у молодих людей, що призвело до значного помолодшення захворювань серцево-судинної системи [9]. З метою оцінки рівня ризику розвитку АГ визначали середній гемодинамічний тиск, відповідно до показників якого ( $\leq 90$  і  $> 90$  мм рт.ст.) студенти-медики були поділені на 2 групи [1]. У процесі дослідження встановлювали особливості антропометричних показників (зросту і маси тіла) та індивідуально-типологічних властивостей нервової системи (коефіцієнт сили нервової системи (КС), функціональний рівень системи (ФРС), рівень функціональних можливостей (ФФМ), швидкість простої сенсорної реакції (ПСР), середня швидкість реакції вибору (РВ), швидкість реакції вибору для правої (РВП) і лівої (РВЛ) рук, функціональна рухливість нервових процесів).

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У МОЛОДЫХ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – Как известно, студенты, связанные специфическими условиями учебы и образом жизни, составляют особую социальную группу. В настоящее время, в связи с ускоренным темпом жизни и повышением психоэмоциональных нагрузок на организм, возросло количество стрессовых ситуаций, особенно у молодых людей, что привело к значительному омоложению заболеваний сердечно-сосудистой системы [9]. С целью оценки степени риска развития АГ определяли среднее гемодинамическое давление, в соответствии с показателями которого ( $\leq 90$  и  $> 90$  мм рт.ст.) студенты-медики были разделены на 2 группы [1]. В процессе исследования устанавливали особенности антропометрических показателей (роста и массы тела) и индивидуально-типологических свойств нервной системы (коэффициент силы нервной системы (КС), функциональный уровень системы (ФУС), уровень функциональных возможностей (УФВ), скорость простой сенсорной реакции (ПСР), средняя скорость реакции выбора (РВ), скорость реакции выбора для правой (РВП) и левой (РВЛ) рук, функциональная подвижность нервных процессов).

ANTHROPOMETRIC AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES IN YOUNG PRACTICALLY HEALTHY PEOPLE WITH DIFFERENT RISK LEVELS OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT – As it is known, the students, connected by the specific terms of studies and way of life, form the special social group. Today, in connection with the speed-up rate of life and increasing the psychoemotional loadings on an organism, the amount of stress situations grew, especially for young people, that caused considerable rejuvenation of diseases of cardio-vascular system [9]. With the purpose of estimation of risk level of arterial hypertension development determined middle haemodynamic pressure in accordance with the indexes of which ( $\leq 90$  and  $> 90$  mm Hg) students-physicians were divided into 2 groups [1]. In the process of research were set the peculiarities of anthropometric indexes (growth and weight of the body) and individually-typological properties of the nervous system (coefficient of nervous system strength (KS), functional level of the system (FLS), the level of functional possibilities (LFP), the rate of the simple sensorimotoric reaction (SSR), the middle rate of the choice reaction (CR), the rate of the choice reaction for right (CRR) and left (CRL) hands, the functional mobility of the nervous processes).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, середньогемодинамічний тиск, психофізіологічні особливості, антропометричні показники.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, среднее гемодинамическое давление, психофизиологические особенности, антропометрические показатели.

**Key words:** arterial hypertension, middle haemodynamic pressure, psychophysiological features, antropometric indexes.

**ВСТУП** У вищих навчальних медичних закладах процес навчання на перших курсах налагоджується непросто, оскільки потребує особливої динамічності психічних процесів. Інтенсифікація навчального процесу, порівняно із середньою школою, обумовлює підвищення вимог до функціонального стану організму студентів молодших курсів. Внаслідок цього можуть виникати різні зміни, які характеризуються напруженням регуляторних систем, що призводить до розвитку функціональних розладів. Відомо, що найбільш чутливою до впливу несприятливих факторів є серцево-судинна система. Їй належить роль індикатора адаптаційно-приспосувальних реакцій організму [10].

У теперішній час спостерігається значне помолодшення захворювань серцево-судинної системи [9]. Тому все більша увага зосереджується на оцінці стану здоров'я студентської молоді, адже саме в цей віковий проміжок розпочинають реалізуватися численні патогенні чинники розвитку АГ [4]. Як наслідок, зростає частота інвалідності та ранньої смертності [2]. Одним із напрямків подолання цієї проблеми є пошук факторів ризику розвитку АГ, рання діагностика і своєчасне лікування [3]. Водночас слід зауважити, що питання про психосоматичні особливості осіб молодого віку з різним рівнем ризику розвитку АГ на даний час у літературі не розкриті.

Мета дослідження – вивчити антропометричні показники та психофізіологічні особливості у студентів-медиків з різним рівнем ризику розвитку АГ.

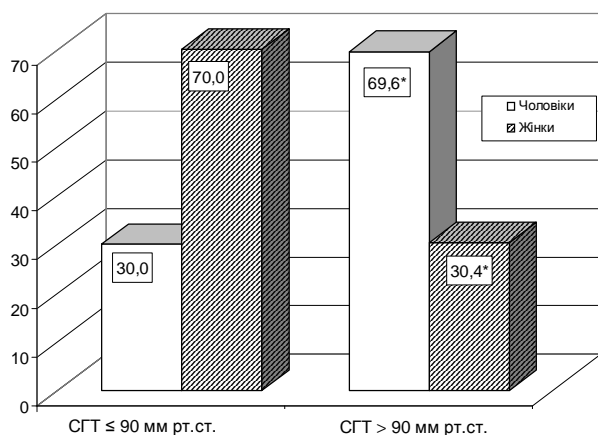
**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 38 практично здорових студентів-медиків II курсу віком 18-25 років. Серед них чоловіків було 21, жінок 17. Одним із критеріїв скринінгового відбору людей з ризиком розвитку АГ є середній гемодинамічний тиск (СГТ), рівень якого більше 90 мм рт.ст. свідчить про зростання ризику серцево-судинних ускладнень і є підставою для детальнішого вивчення [1,8]. Обстеження виконували у положенні сидячи о 10 годині ранку через 2 год після прийому їжі з виключенням чинників, здатних впливати на стан серцево-судинної системи (кави, чаю, куріння, будь-яких ліків). Визначали систолічний і діастолічний артеріальний тиск (відповідно САТ і ДАТ) за методом Короткова, вимірювали частоту серцевих скоро-

чень (ЧСС) за 60 с, після чого вивчали психофізіологічні особливості за показниками швидкості сенсомоторного реагування на навантаження різного ступеня складності (в мс), максимальної швидкості переробки інформації в режимі зворотний зв'язок (в мс) із використанням комп'ютерної програми, розробленої на кафедрі фізіології людини і тварин Київського національного університету імені Тараса Шевченка [5]. У кінці обстеження студентів зважували і вимірювали зріст.

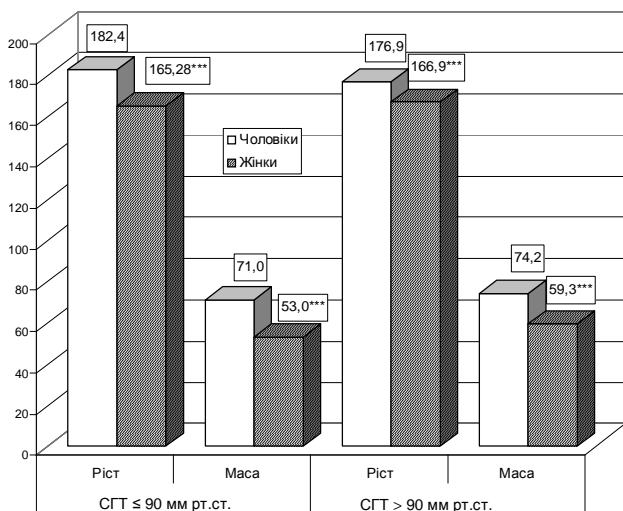
Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики із використанням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

З рис. 1 видно, що серед осіб з низьким ризиком виникнення АГ більше ніж удвічі переважали жінки ( $p < 0,05$ ), у групі з високим ризиком АГ – навпаки, чоловіки.



**Рис. 1. – Статевий розподіл осіб з різним ризиком виникнення АГ.**



**Рис. 2. Особливості зросту (см) і маси тіла (кг) молодих здорових осіб з різним рівнем ризику АГ.**

Як серед осіб з низьким, так і високим ризиком виникнення АГ (рис. 2) у чоловіків статистично достовірно більшими були зріст і маса тіла (відповідно на 10,4 і 6,0 %,  $p < 0,001$  та 34,0 і 25,1 %,  $p < 0,001$ ). В осіб з підвищеним ризиком АГ відмічалася тенденція до більшої маси тіла. Зріст істотно не відрізнявся серед жінок з різним рівнем ризику АГ, а в чоловіків виявився статистично достовірно меншим в осіб з підвищеним ризиком АГ ( $p < 0,05$ ).

Дані, наведені в табл. 1, свідчать, що вік статистично достовірно переважав серед жінок з підвищеним ризиком

АГ ((24,6±1,2) року) порівняно з чоловіками аналогічної групи ( $p < 0,01$ ) і жінками групи зі зниженим ризиком АГ ( $p < 0,01$ ).

Істотно вищими виявилися показники систолічного та діастолічного артеріального тиску серед чоловіків і жінок з підвищеним ризиком виникнення АГ, порівняно із особами з низьким ризиком виникнення АГ. Привертає увагу той факт, що серед осіб з низьким ризиком розвитку АГ у чоловіків на 10 мм рт.ст. САТ виявився більшим ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок.

Аналіз основних нейродинамічних властивостей обстежених студентів показав, що в осіб з низьким ризиком розвитку АГ серед чоловіків і жінок не відмічалася статистично достовірних відхилень досліджуваних показників. У чоловіків спостерігали тенденцію до менших величин функціонального рівня системи (ФРС) і рівня функціональних можливостей (РФМ). В осіб з підвищеним ризиком АГ статистично достовірно меншою виявилася функціональна рухливість нервових процесів (ФРНП) у чоловіків, ніж у жінок (на 27,7 %,  $p < 0,01$ ). Також у чоловіків відмічалася виражена тенденція до меншої величини швидкості реакції вибору для правої руки (РВП) ( $p < 0,10$ ). Інші показники між групами порівняння вірогідно не відрізнялися.

Порівнюючи досліджувані показники чоловіків і жінок з різним рівнем ризику розвитку АГ, ми з'ясували, що у жінок не відмічалася статистично значущих відмінностей за основними нейродинамічними властивостями. У чоловіків із підвищеним рівнем ризику розвитку АГ статистично достовірно більшими виявилися функціональний рівень системи (ФРС) (на 16,3 %,  $p < 0,05$ ) і рівень функціональних можливостей (РФМ) (на 31,8 %,  $p < 0,05$ ). Також відмічалася тенденція до менших величин показників середньої швидкості реакції вибору (РВ), швидкості реакції вибору для правої (РВП) і лівої рук (РВЛ).

Одержані результати свідчать, що в осіб чоловічої статі ризик виникнення АГ є вищим, ніж у жінок. Ці дані підтверджують існуючі уявлення про роль статі у формуванні АГ [6], проте наші результати показали, що цей процес починається вже з 18-річного віку. Так само відповідає сучасним уявленням і виявлена тенденція до більшої маси тіла в осіб чоловічої і жіночої статі з підвищеним ризиком виникнення АГ. Статистично достовірні відхилення величини зросту в чоловіків і віку в жінок з різним рівнем ризику АГ дозволяють припустити істотний вплив на формування АГ конституційних особливостей чоловіків і віку в жінок. Ці дані також знаходять своє підтвердження в ряді публікацій [7].

Таким чином на тлі низького АТ у чоловіків, порівняно із жінками, відмічається тенденція до меншого функціонального рівня нервової системи і зниження рівня її функціональних можливостей. На тлі підвищеного АТ у чоловіків, порівняно із жінками, істотно меншою була функціональна рухливість нервових процесів, а також помірне зниження швидкості реакції вибору для правої руки. З іншого боку, у чоловіків з підвищеним ризиком АГ, порівняно із групою з низьким ризиком, суттєво більшим є функціональний рівень нервової системи, рівень її функціональних можливостей і менша швидкість реакції вибору для обох рук. Ці дані вказують на те, що у чоловіків у спокої із збільшенням АТ, яке ще не досягає рівня АГ у більшій мірі відбувається акцентуація на процесах збудження нервової системи, що, ймовірно, має компенсаторний характер для забезпечення відповідності стану нервової системи умовам потенційно більш жорсткого існування, порівняно із жінками.

**ВИСНОВКИ** 1. У практично здорових чоловіків віком 18-25 років ризик розвитку артеріальної гіпертензії за величиною середнього гемодинамічного тиску удвічі більший, ніж у жінок.

2. У жінок з підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії істотно вищою є функціональна рухливість нервових

Таблиця 1. Гемодинамічні та психофізіологічні показники у студентів з різним ризиком розвитку АГ

Показник	СГТ d 90 мм рт.ст.		СГТ > 90 мм рт.ст.	
	Жінки n=10	Чоловіки n=5	Жінки n=7	Чоловіки n=16
Вік, роки	19,7±0,2	20,0±0,6	24,6±1,2 p<0,01	20,0±0,2** p>0,05
САТ, мм рт.ст.	106,0±1,6	116,0±1,9**	124,3±4,8 p<0,01	125,6±2,9 p<0,05
ДАТ, мм рт.ст.	66,5±2,1	69,0±1,0	84,3±3,0 p<0,001	82,2±1,0 p<0,001
СГТ, мм рт.ст.	79,7±1,5	84,7±1,0*	97,6±3,2 p<0,001	96,7±1,5 p<0,001
ЧСС, удхв <sup>-1</sup>	71,6±2,2	72,0±5,2	70,8±4,9 p>0,05	72,0±2,2 p>0,05
КС	0,96±0,04	1,06±0,11	1,01±0,07 p>0,05	1,00±0,03 p>0,05
ФРС, с <sup>-2</sup>	4,91±0,28	4,41±0,26	4,87±0,37 p>0,05	5,13±0,18 p<0,05
РФМ, с <sup>-2</sup>	4,30±0,38	3,46±0,40	4,26±0,44 p>0,05	4,56±0,22 p<0,05
ПСР, мс	258,5±10,0	264,1±12,6	251,6±21,0 p>0,05	246,1±5,8 p>0,05
РВ, мс	408,3±20,6	421,7±17,7	418,7±25,6 p>0,05	387,5±9,0 p>0,05
РВП, мс	393,4±18,1	420,1±23,8	426,4±20,2 p>0,05	381,9±8,5 p>0,05
РВЛ, мс	424,4±24,4	430,4±17,4	410,3±31,9 p>0,05	393,3±11,4 p>0,05
ФРНП, мс	574,4±44,6	571,6±63,4	663,6±39,1 p>0,05	479,5±33,2** p>0,05

Примітки: 1. \* вірогідність відмінностей між показниками чоловіків і жінок p<0,05;  
 2. \*\* p<0,01;  
 3. \*\*\* p<0,001;  
 4. p – вірогідність відмінностей між показниками окремо чоловіків і жінок груп з різним рівнем СГТ.

процесів, у той час, як в чоловіків – функціональний рівень нервової системи і рівень її функціональних можливостей.

3. Перспективним напрямком дослідження видається пошук додаткових чинників, які формують схильність до розвитку гіпертонічної хвороби у молодих осіб, для глибшого розуміння механізмів її розвитку та здійснення профілактичних заходів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Тихомирова Л.М., Усольцев А.Н., Гусев А.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с умеренно выраженной артериальной гипертензией // Кардиологический журнал. – 1988. – Т.28, № 3. – С. 66-69.  
 2. Kulbertus H.E. et al. Experience with Community Screening Program for Hypertension Results on 24.462 individuals. Europ. J. Cardiol. 1978; Vol. 7: 478 – 497.  
 3. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2004. – С. 53.

4. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией // Педиатрия. – 2003. - № 2. - С. 16-20.  
 5. Філімонова Н.Б. Комп'ютерна експрес-методика для визначення психофізіологічного стану людини // Культура здоров'я як предмет освіти: Збірник науково-методичних праць. – Херсон.: Олді, 2000. – С. 204-209.  
 6. Докина Е.Д., Кукушкин А.Л., Алексеева Л.А. Возможности диагностики начальной стадии гипертонической болезни в поликлинических условиях // Клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 47-51.  
 7. Горопчин В.И., Потапенко И.И., Бабицкий В.Л. и др. Влияние избыточной массы тела на показатели внутрисердечной гемодинамики у практически здоровых лиц // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 41-43.  
 8. Тихомирова Л.М., Усольцев А.Н., Гусев А.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с умеренно выраженной артериальной гипертензией // Кардиологический журнал. – 1988. – Т. 28, № 3. С. 66-69.  
 9. Артеменков А.А. Изменения вегетативных функций у студентов при адаптации к умственным нагрузкам // Гигиена и санитария. – 2007. - № 1 – С. 62-64.  
 10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 235

Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О., Мельник А.В., Андрушко І.І.  
**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ** – Розроблено чутливий метод визначення рівня сульфід-аніона в сироватці крові, заснований на реакції між сульфід-аніоном та пара-фенілендіаміном в присутності іонів заліза (III). Вміст сульфід-аніона в сироватці крові практично здорових осіб складав  $72,4 \pm 1,48$  мкмоль/л. У хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця відмічається зниження рівня сульфід-аніона в сироватці крові, а у хворих з цирозом печінки – його зростання.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ** – Разработан чувствительный метод определения уровня сульфид-аниона в сыворотке крови, основанный на реакции между сульфидом и пара-фенилендиамином в присутствии ионов железа (III). Содержание сульфид-аниона в крови практически здоровых людей составляет  $72,4 \pm 1,48$  мкмоль/л. У больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца отмечается снижение уровня сульфид-аниона в сыворотке крови, а у больных циррозом печени – его повышение.

**DETERMINATION OF HYDROGEN SULFIDE IN BLOOD SERUM** – The sensitive method of determination of sulfide ion in blood serum was devised. The method was based on the reaction of sulfide ion and p-phenylenediamine in the presence of iron (III). The blood level of sulfide ion was  $72,4 \pm 1,48$  micromol/l in blood serum of healthy individuals. The hypertensive patients and patients with ischemic heart disease have a low blood level of sulfide ion, but the patients with liver cirrhosis have a high level of sulfide ion.

**Ключові слова:** гідроген сульфід, пара-фенілендіамін, тіонін, сироватка крові.

**Ключевые слова:** гидроген сульфид, пара-фенилендиамин, тионин, сыворотка крови.

**Key words:** hydrogen sulfide, p-phenylenediamine, thionine, blood serum.

**ВСТУП** В останні роки накопичились численні факти про причетність порушень обміну гомоцистеїну та цистеїну до формування серцево-судинної патології та інших захворювань [1], а також з'ясувалось, що ці амінокислоти слугують джерелом високоактивних продуктів [3], таких як гідроген сульфід ( $H_2S$ ) та діоксид сірки ( $SO_2$ ). Ці молекули утворюються за участі піридоксальзалежних ферментів цистатіонін- $\beta$ -синтетази (КФ 4.2.1.22), цистатіонін- $\gamma$ -ліази (КФ 4.4.1.1) та цистеїнамінотрансферази (КФ 2.6.1.3) практично в усіх тканинах, а особливо в ендотелії судин [4]. Доведена причетність  $H_2S$  до регуляції судинного тонуусу та нейромодуляції, що ставить їх в один ряд з оксидом азоту та монооксидом вуглецю [6].  $H_2S$  має здатність розширювати судини, гальмувати агрегацію тромбоцитів, доведено його участь в запальних реакціях тощо [4].

Цілком очевидно, що дослідження рівнів  $H_2S$  в сироватці крові може мати певне діагностичне значення. Знайдено зміни рівня  $H_2S$  в крові тварин з моделями різних патологічних станів, включаючи гіпертензію та запальний синдром [4, 6]. Для визначення вмісту  $H_2S$  в плазмі крові та тканинах тварин використовується спектрофотометричний метод, заснований на утворенні барвника метиленового синього в реакції між сульфідом та N,N-диметил-пара-фенілендіаміном в кислому середовищі в присутності іонів заліза (III) [2]. Ще одним аналітичним підходом до визначення вмісту  $H_2S$  є реакція утворення тіоніну (барвника фіолетового кольору, здатного до флюоресценції) в реакції між сульфід-аніоном та пара-фенілендіаміном в кислому середовищі в присутності хлориду заліза (III) [5]. На сьогодні ще немає достатньої інформації щодо відтворюваності та чутливості цих методів, а також змін рівнів  $H_2S$  при патології. В цій роботі представлено накопичений авторами досвід визначення вмісту  $H_2S$  в біологічних рідинах та запропоновано удосконалений варіант методу його визначення, заснований на реакції між сульфід-аніоном та пара-фенілендіаміном.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Забір крові для дослідження у людей проводився з 8 до 9 години ранку натщесерце. Кров набирали з ліктьової вени в пластикові пробірки вакуетейнер. Кров у щурів отримували шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, у кролів кров набирали з вушної вени. Одразу після взяття кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 20 хв, отриману сироватку негайно використовували для аналізу. За варіантом 1 рівень сульфід-аніона в сироватці крові визначали за реакцією утворення метиленового синього [2], за варіантом 2 - за реакцією утворення тіонінового барвника.

**Варіант 1.** В пробірку, що містила 2,5 мл дистильованої води та 0,5 мл 1% розчину ацетату цинку (для зв'язування сульфідів), додавали 0,1 мл сироватки крові. Після перемішування додавали 0,5 мл 20 мМ розчину N,N-диметил-пара-фенілендіаміну в 7,2М HCl, 0,4 мл 30 мМ розчину  $FeCl_3$  в 1,2М HCl. Інкубували 20 хв при 18-25°C. Потім додавали 1 мл 20 % трихлороцтової кислоти (ТХО) та центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Оптичну щільність надосадової рідини вимірювали при довжині хвилі 670 нм в кюветі з довжиною оптичного шляху 1,0 см проти контрольної проби, в якій замість сироватки крові брали 0,1 мл води.

**Варіант 2.** В пробірку з 0,5 мл 1% розчину ацетату цинку додавали 0,1 мл сироватки крові (на цьому етапі проби можна зберігати не менше 3-х годин), а потім 2,5 мл дистильованої води. Після перемішування додавали 0,5 мл 50 мМ свіжовиготовленого водного розчину пара-фенілендіаміну гідрохлориду, 0,4 мл 30 мМ розчину  $FeCl_3$  в 1,2М HCl. Інкубували 5 хв при 18-25°C і після додавання 1 мл 20% ТХО центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Не пізніше 40 хвилин оптичну щільність надосадової рідини вимірювали при 590 нм в кюветі на 1,0 см проти контрольної проби, в якій замість сироватки крові брали 0,1 мл 7,5% розчину альбуміну.

Вміст сульфід-аніона розраховували за формулою:  $C_d = (E_d / E_{ст}) \times C_{ст}$  мкмоль/л, де  $C_d$  – концентрація сульфід-аніона в сироватці крові,  $E_d$  – оптична щільність дослідної проби,  $E_{ст}$  – оптична щільність стандартної проби,  $C_{ст}$  – концентрація сульфід-аніона в стандартній пробі. Стандартом слугували водні розчини  $Na_2S \times 9H_2O$  з концентрацією 31,2- 3120 мкмоль/л, які обробляли як дослідні проби.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "MS Excel XP". Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стюдента. В роботі використані N,N-диметил-пара-фенілендіамін (чда, НПФ «Синбиас», Україна), пара-фенілендіамін дигідрохлорид (чда, Шостківський завод хіміктивів, Україна), пара-фенілендіамін («Merck», Німеччина),  $Na_2S \times 9H_2O$  («Sigma», США), альбумін («Sigma», США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На початку роботи ми перевірили аналітичну чутливість варіантів 1 та 2 (табл.1). Виявилось, що мінімальна концентрація сульфід-аніона, яку вдається відкрити за реакцією утворення метиленового синього (варіант 1) зі стандартного розчину, становить 62,4 мкмоль/л. Фактично зазначений метод дозволяє відкривати 6,24 нмоль сульфід-аніона, оскільки об'єм розчину, який береться для аналізу, складає 0,1 мл. В той же час, мінімальна концентрація сульфід-аніона, що відкривалась за утворенням тіонінового барвника, становила 31,2 мкмоль/л (3,12 нмоль в пробі). Залежність між концентрацією сульфід-аніона в пробі та її оптичною щільністю мала лінійний характер до концентрації 624 мкмоль/л в обох варіантах (рис.1). Отже, діапазон визначення сульфід-

Таблиця 1. Показники оптичної щільності проб з різним вмістом сульфід-аніона, визначені за реакціями з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном чи пара-фенілендіаміном

Вміст сульфід-аніона в стандартному розчині, мкмоль/л	Кількість сульфід-аніона в стандартній пробі, нмоль	Оптична щільність, "E (% - коефіцієнт варіації)	
		Реакція з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном	Реакція з пара-фенілендіаміном
15,6	1,56	0,003±0,0008 (23,8%)	0,007±0,0010(13,7%)
31,2	3,12	0,006±0,0008 (12,2%)	0,013±0,0008 (6,12%)
62,4	6,24	0,013±0,0010 (8,39%)	0,024±0,0015 (6,09%)
156,0	15,6	0,035±0,0029 (8,35%)	0,056±0,0031 (5,46%)
312,0	31,2	0,072±0,0042 (5,80%)	0,110±0,0055 (4,98%)
624,0	62,4	0,131±0,0132 (10,1%)	0,215±0,0125 (5,81%)
1248,0	124,8	0,212±0,0271 (12,8%)	0,400±0,0257 (6,42%)

Примітки: 1. Δ E - різниця між оптичною щільністю дослідної та контрольної проб;  
2. Результати вимірювань представлені як середні величини з 4 паралельних проб (M±σ)

аніона становить 62,4-624 мкмоль/л для варіанту 1 і 31,2-624 мкмоль/л для варіанту 2. Виявилось, що за низьких концентрацій сульфід-аніона відтворюваність варіанту 1 була гіршою, ніж варіанту 2, що підтверджується відповідними коефіцієнтами варіації. При збільшенні вмісту сульфід-аніона в пробах варіабельність обох методів зменшувалась. Таким чином, варіант 2 має не лише більшу чутливість, але і кращу відтворюваність (коефіцієнт варіації близько 5-6 %) за низьких концентрацій сульфід-аніона. Цей факт є важливим для аналізу сироватки крові людини, де очікуються низькі рівні сульфід-аніона.

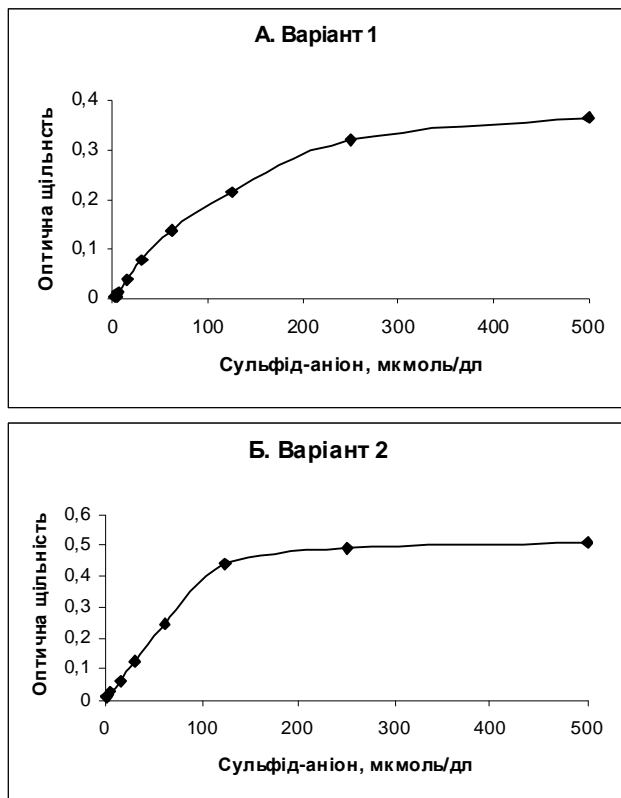


Рис. 1. Залежність між оптичною щільністю та концентрацією сульфід-аніона в розчині в реакціях з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном (А) та пара-фенілендіаміном (Б).

Ми перевірили, як розвивається в часі реакція утворення тіонінового барвника. Виявилось, що оптична щільність як стандартних, так і контрольних проб швидко наростає в перші 5 хв, а далі її приріст значно уповільнюється. При

цьому різниця в оптичній щільності стандартних та контрольних проб починаючи з 5-ї хвилини залишалася стабільною не менше 1 години (рис. 2). Тому подальші дослідження ми проводили в інтервалі часу 5-60 хвилин.

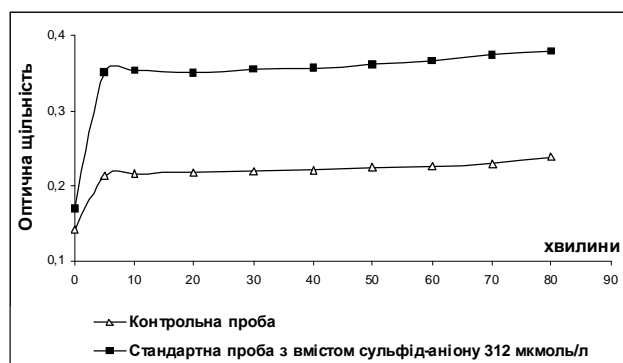


Рис. 2. Динаміка оптичної щільності контрольної та стандартної проб протягом 1,5 год (концентрація сульфід-аніона 312 мкмоль/л).

Реакція утворення тіонінового барвника суттєво залежала від концентрації розчину пара-фенілендіаміну та терміну його виготовлення. Виявилось, що саме 50 мМ розчин пара-фенілендіаміну забезпечує найбільш стабільні результати. При більш низьких концентраціях пара-фенілендіаміну (20 мМ) забарвлення розвивається повільно і не досягає тих значень, як при 50 мМ концентрації пара-фенілендіаміну. При більш високих концентраціях пара-фенілендіаміну (100-200 мМ) забарвлення контрольних проб є занадто інтенсивним, що теж не дозволяє надійно вловити різницю в поглинанні дослідної та контрольної проб. Зауважимо, що лише свіжовиготовлені розчини пара-фенілендіаміну забезпечують мінімальні значення оптичної щільності контрольних проб. При зберіганні реагента в розчині наростає власне забарвлення, що суттєво завищує оптичну щільність контрольних проб. Для отримання стабільних результатів значення також має і кваліфікація пара-фенілендіаміну. Найбільш відтворювані результати дало використання пара-фенілендіаміну дигідрохлориду, гірші результати показав пара-фенілендіамін основа. З огляду на ці моменти, для розрахунку вмісту сульфід-аніона в пробі доцільно кожного разу ставити стандартну пробу, а не застосовувати калібрувальну криву.

Наявність власного забарвлення у розчині пара-фенілендіаміну, яке, до того ж, посилюється в присутності хлориду заліза та соляної кислоти (очевидно, через аутоокисацію пара-фенілендіаміну), створює певні аналітичні проблеми, пов'язані з доволі значним поглинанням контрольних

проб, яке може накладатись на поглинання дослідних проб. Однак забарвлені продукти в контрольній пробі і продукти взаємодії пара-фенілендіаміну з сульфід-аніоном в дослідній пробі відрізняються між собою за максимумами поглинання. Ми встановили, що спектри поглинання забарвлених продуктів в контрольних і дослідних пробах суттєво різняться (рис. 3). Максимум поглинання контрольної проби знаходиться між 530 та 540 нм, а дослідної проби – між 580 та 590 нм. Тому фотометрування контрольних та дослідних проб при 580-590 нм забезпечить максимальну різницю в оптичній щільності між ними.

Придатність варіантів 1 та 2 для визначення вмісту сульфід-аніона в сироватці крові ми оцінювали методом добавок. Для цього до сироватки крові додавали розраховані кількості натрію сульфідіду. Виявилось, що обидва методи відкривають лише близько 50 % внесеної кількості сульфід-аніона (табл. 2). Було помічено, що частина забарвлених продуктів сорбується білками крові і після центрифугування переходить в осад. Цілком очевидно, що контрольні проби також мають містити білок. Ми запропонували в контрольну пробу вносити замість 0,1 мл води 0,1 мл 7,5 % розчину альбуміну (відповідно середньому вмісту білка в сироватці крові). Це дозволило збільшити визначення доданого до сироватки крові сульфід-аніона до 80-90 %.

Ми оцінили можливість застосування обох методів для визначення сульфід-аніона в сироватці крові. Виявилось, що лише тіоніновий метод забезпечує коректне визначення сульфід-аніона в сироватці крові людей та щурів, а чутливості методу, заснованого на утворенні метиленового синього, недостатньо для цієї мети (табл. 3).

Одним із принципових питань були умови зберігання сироватки крові до моменту її дослідження на сульфід-аніон. З'ясувалось, що при зберіганні цільної крові або її сироватки більше 4-6 годин при температурі 18-25°C втрачаєть-

ся більша частина сульфід-аніона. Охолодження сироватки крові до 4°C чи її заморожування (-20°C) також не попереджувало втрат сульфід-аніона. В максимальній мірі вдається зберегти сульфід-аніон за таких умов: а) при максимально швидкому отриманні сироватки крові (в межах 20-40 хвилин); б) при якомога швидшому додаванні отриманої сироватки крові до 1% розчину ацетату цинку. За наявності ацетату цинку проби можна зберігати при температурі 18-25°C протягом кількох годин без відчутних втрат сульфід-аніона (рис. 4).

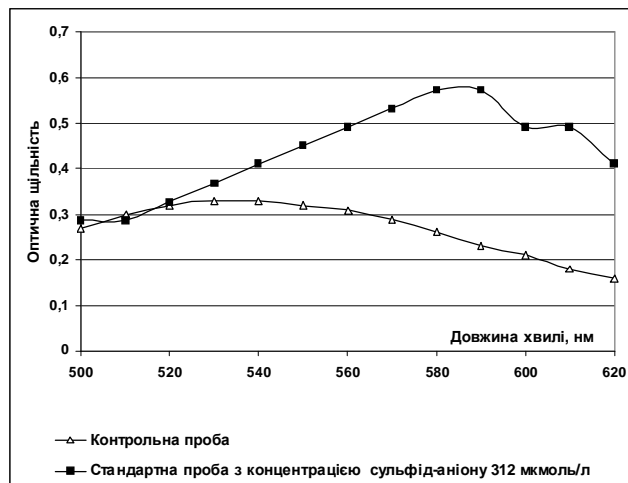


Рис. 3. Спектри поглинання забарвлених продуктів в контрольній та стандартній пробах в реакції з пара-фенілендіаміном (концентрація сульфід-аніона 312 мкмоль/л).

Таблиця 2. Результати визначення сульфід-аніона, доданого до проб сироватки крові людини

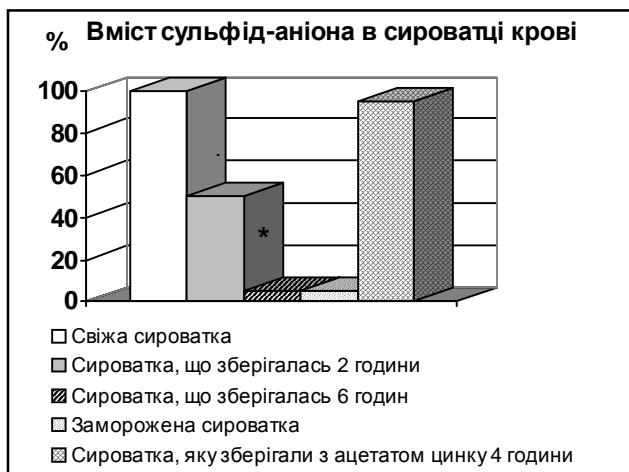
Кількість доданого до сироватки крові сульфід-аніона, нмоль	Кількість сульфід-аніона відкритого в пробі, нмоль (% від доданої кількості)		
	Реакція з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном	Реакція з пара-фенілендіаміном (контрольна проба з 0,1 мл води)	Реакція з пара-фенілендіаміном (контрольна проба з 0,1 мл 7,5% р-ну альбуміну)
	1	2	3
6,24	2,65±0,21 (42,5%)	3,40±0,22 (54,5%)	5,58±0,21* (89,3%)
15,6	8,15±0,17 (52,2%)	8,98±0,26 (57,5%)	14,1±0,17* (90,5%)
31,2	16,7±0,90 (53,4%)	18,5±0,79 (59,1%)	29,4±0,76* (94,3%)

Примітки: 1. Результати представлені як середні величини з 4 паралельних проб (M±σ); 2.\* - p < 0,01 між варіантами 2 і 3.

Таблиця 3. Приклади визначення вмісту сульфід-аніона в сироватках крові людини та тварин за реакціями з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном та пара-фенілендіаміном

№	Проби сироватки крові (та стандарту)	Реакція з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном		Реакція з пара-фенілендіаміном	
		"E <sub>1</sub>	мкмоль/л	"E <sub>2</sub>	мкмоль/л
1	Стандарт	0,068	312	0,127	312
2	Донор 1	0,002	0	0,030	73,7
3	Донор 2	0,006	0	0,028	68,8
4	Донор 3	0,005	0	0,034	83,5
5	Донор 4	0,010	45,8	0,041	100,7
6	Щур 1	0,012	55,0	0,056	137,6
7	Щур 2	0,015	68,8	0,062	152,3
8	Щур 3	0,012	55,0	0,048	117,9
9	Кролик 1	0,011	50,5	0,032	78,6
10	Кролик 2	0,009	41,2	0,034	83,5
11	Кролик 3	0,012	55,0	0,038	93,3

Примітка. ΔE - різниця між оптичною щільністю дослідної та контрольної проб.



**Рис. 4.** Зміна вмісту сульфід-аніона в сироватці крові залежно від умов зберігання досліджуваного матеріалу. За 100 % прийнято вміст сульфід-аніона в свіжоотриманій сироватці крові людини; \* -  $p < 0,05$  відносно вмісту сульфід-аніона в свіжоотриманій сироватці.

Нами оцінений вміст сульфід-аніона в сироватці крові 38 здорових осіб (середній вік - 39,8±2,19 років, чоловіків - 21, жінок - 17), 16 хворих з цирозом печінки (середній вік 51,3±1,48 років, чоловіків - 10, жінок - 6), 25 хворих на ішемічну хворобу серця (середній вік - 56,2±1,65 років, 12 чоловіків та 11 жінок), у 84 жінок з гіпертонічною хворобою II ступеня (середній вік - 54,6±0,97 років). Вміст сульфід-аніона в сироватці крові у практично здорових осіб коливався від 56,9 до 88,4 мкмоль/л і в середньому становив 72,4±1,48 мкмоль/л. У жінок з гіпертонічною хворобою середній вміст сульфід-аніона становив 35,8±1,24 мкмоль/л, а при проведенні ефективної антигіпертензивної терапії спостерігалось його підвищення до 67,1±3,57 мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Подібні закономірності виявлялись і у пацієнтів з ішемічною хворобою серця – середній вміст сульфід-аніона в сироватці крові у них був достовірно нижчим, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ) і становив 41,4±0,98 мкмоль/л.

У хворих на цироз печінки з явищами портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності спостерігалось підвищення рівня сульфід-аніона в сироватці крові порівняно із практично здоровими особами. Його вміст коливався від 72,6 до 118,5 мкмоль/л і в середньому склав 95,7±3,60 мкмоль/л ( $p < 0,01$  відносно здорових осіб). Особливо високий вміст сульфід-аніона реєструвався в асци-

тичній рідині 5 пацієнтів з рефрактерним асцитом (124,3±6,09 мкмоль/л).

Отримані нами результати узгоджуються з даними останніх досліджень щодо причетності  $H_2S$  до регуляції судинного тонуусу [4]. При маніфестному цирозі печінки має місце системна вазодилатація, яка спричиняє гіперкінетичний тип кровообігу з розвитком тяжких порушень органічної гемодинаміки (нирки, легені та ін.). Відомим медіатором таких циркуляторних порушень є оксид азоту, продукція якого зростає в міру декомпенсації цирозу печінки. Цілком імовірно, що  $H_2S$  також може бути залучений в формування системної вазодилатації при цирозі печінки. З іншого боку, при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця превалює вазоконстрикція і відмічається зниження продукції оксиду азоту і, як свідчать наші дані, має місце також падіння рівня  $H_2S$ .

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення змін вмісту  $H_2S$  в сироватці крові при різних патологічних станах та встановлення практичної цінності цього показника як предиктора судинних ускладнень.

**ВИСНОВКИ** 1. Спектрофотометричний метод визначення вмісту сульфід-аніона, заснований на реакції з парафенілєндіаміном, може використовуватись для оцінки рівня  $H_2S$  в сироватці крові. У порівнянні з методом, заснованим на реакції сульфід-аніона з N,N-диметил-парафенілєндіаміном, він є більш чутливим та відтворюваним. 2. Для дослідження слід використовувати лише свіжоотриману сироватку крові і застосовувати в якості стабілізатора 1% розчин ацетату цинку.

3. Визначений тіоніновим методом вміст сульфід-аніона в сироватці крові у здорових осіб коливається в межах 60-80 мкмоль/л, у хворих з гіпертонічною та ішемічною хворобою серця він є відчутно нижчим, тоді як у хворих з цирозом печінки - вірогідно вищим.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології // Укр. біохім. журн. - 2003. - Т.75, №1. - С.5-17.
2. Dombkowski R., Russell M., Olson K. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2004. - Vol.286. - P.678-685.
3. Li L., Moore P.K. An overview of the biological significance of endogenous gases: new roles for old molecules // Biochem. Soc. Trans. - 2007. - Vol.35, № 5. - P.1138-1141.
4. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) – the third gas of interest for pharmacologists // Pharmacological Reports. - 2007. - Vol.59. - P.4-24.
5. Ogasawara Y., Ishii K., Togawa T., Tanabe S. Determination of bound sulfur in serum by gas dialysis/high-performance liquid chromatography // Anal Biochem. - 1993. - Vol.215, №1. - P.73-81.
6. Wang R. Two's company, three's a crowd: can  $H_2S$  be the third endogenous gaseous transmitter? // FASEB. - 2002. - Vol.16. - P.1792-1798.

УДК 613.16-06:616.12-073.97/-072.87]-057.87

Денефіль О.В.

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАМ І ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ МОЛОДІ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАМ І ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ МОЛОДІ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ** – Проведено реєстрацію ЕКГ та психологічне тестування за FPI-тестом у 138 юнаків і 147 дівчат у віці 17-21 рік (відносно здорових і з автономними дисфункціями) при медико-метеорологічній ситуації I і II типів. Виявлено значні статеві відмінності у показниках ЕКГ, які свідчать про порушення процесів де- і реполяризації, електролітного обміну міокарда. У юнаків з автономними дисфункціями при зростанні невротичності та депресивності спостерігається збільшення симпатичних впливів. У здорових дівчат при зростанні невротичності, депресивності та емоційної лабільності порушується обмін іонів у міокарді; у дівчат з

автономними дисфункціями – збільшуються симпатичні впливи, порушуються процеси деполяризації, електролітного обміну.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МОЛОДЕЖИ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ** – Проведено реєстрацію ЕКГ та психологічне тестування по шкалам FPI-теста у 138 юношей і 147 дівчат 17-21 года (относительно здоровых и с автономными дисфункциями) при медико-метеорологической ситуации (ММС) I и II типа. Виявлено значительные половые отличия показателей ЭКГ, которые свидетельствуют о нарушениях процессов де- и реполяризации, электролитного обмена миокарда. У юношей с автономными дисфункциями при уве-



личении невротичности и депрессивности наблюдается увеличение симпатических влияний. У здоровых девушек при увеличении невротичности, депрессивности и эмоциональной лабильности нарушается обмен ионов в миокарде; у девушек с автономными дисфункциями – увеличиваются симпатические влияния, нарушаются процессы деполяризации, электролитного обмена.

**CORRELATION BETWEEN ELECTROCARDIOGRAM DATA AND PSYCHOLOGICAL STATE OF YOURTH AT DIFFERENT WEATHER TYPES** – There were observed by help of electrocardiography and FPI test 138 male and 147 female-students of 17-21 years old (healthy and with autonomic dysfunctions) at the I and II weather types. It was shown, that investigated data of males and females depends on sex, and they prove the disorders of de- and repolarization, electrolytic exchanges in myocardium. Males with autonomic dysfunctions in the case of increase of neurotics and depression have increase of sympathetic influences on heart. Healthy females in the case of increase of neurotics, depression and emotional lability have disorders of ion metabolism; females with autonomic dysfunctions – increase of sympathetic influences on heart, disorders of de- and repolarization, electrolytic exchanges.

**Ключові слова:** студенти, електрокардіографія, погода.

**Ключевые слова:** студенты, электрокардиография, погода.

**Key words:** students, electrocardiography, weather.

**ВСТУП** У хворих часто зустрічаються функціональні розлади серцево-судинної системи (ССС), що виступають в єдиному комплексі з пограничними психічними порушеннями [1, 2, 6, 9]. Виявлено, що провідним психопатогенетичним чинником такої дисфункції є підвищений рівень особистісної тривожності та нейротизму [5], депресивні стани [6, 10], емоційна лабільність [3]. Дослідження взаємозв'язку показників електрокардіограм (ЕКГ) і психологічного стану студентської молоді у віці 17–21 рік не вивчалось.

**Таблиця 1. Показники ЕКГ у відносно здорових юнаків при різних типах ММС**

Показник	Тип погоди	
	I (n=37)	II (n=43)
ЧСС, уд/хв	70,40±1,84	69,79±1,86
Тривалість R-R, мс	869,76±22,66	885,14±22,92
Тривалість зубця Р, мс	108,08±2,62	108,14±1,98
Амплітуда зубця Р, мВ	0,114±0,007	0,099±0,006
Тривалість зубця Q, мс	13,24±1,75	12,33±1,73
Амплітуда зубця Q, мВ	0,042±0,007	0,046±0,009
Тривалість зубця R, мс	52,13±1,78	51,39±1,73
Амплітуда зубця R, мВ	1,14±0,05	1,17±0,07
Амплітуда зубця S, мВ	0,15±0,02	0,18±0,02
Амплітуда зубця T, мВ	0,37±0,02	0,38±0,02
Тривалість P-R(P-Q), мс	148,89±3,32	144,21±3,04
Тривалість QRS, мс	91,81±1,60	94,88±1,89
Тривалість Q-T, мс	375,59±3,99	380,19±3,79
Тривалість Q-Tc, мс	404,35±3,82	406,77±3,53
Положення сегмента S-T, мВ	0,076±0,008	0,080±0,006
Систолічний показник, %	44,35±0,94	43,83±0,87

Виявлено, що ні в юнаків, ні в дівчат двох груп не має достовірної різниці при зміні типу ММС у досліджуваних показниках.

Серед хлопців відмічено вищу амплітуду зубця Р при ММС II типу у групі хворих, порівняно із здоровими, що може свідчити про більше охоплення збудженням передсердь у цих студентів.

У відносно здорових дівчат при ММС II типу порівняно з I більша амплітуда зубця S, що може вказувати на більше охоплення збудженням базальних відділів міокарда. При ММС I типу спостерігаються вищі ЧСС, СП і менші тривалості інтервалів R-R, Q-T у групі хворих порівняно із здоровими, що може свідчити відповідно про зростання симпатичних впливів, важкість проходження імпульсів шлуночками, меншу скоротливу функцію міокарда.

При порівнянні результатів хлопців і дівчат виявлено, що в усіх юнаків незалежно від погоди більші амплітуди

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок значень ЕКГ та психологічних показників у студентської молоді у віці 17–21 рік (відносно здорових і з автономними дисфункціями) за різних типів медико-метеорологічної ситуації (ММС).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 63 юнаки при ММС I тип, 75 – при II і 69 дівчат при ММС I тип, 78 – за II. Студентів розділено на дві групи (за показником % VLF спектрального аналізу серцевого ритму): відносно здорових (без психоемоційного напруження) і з автономними дисфункціями (з високою активністю надсегментарного рівня регуляції). Вивчали показники ЕКГ за допомогою комп'ютерного аналізу серцевого ритму у вихідному стані приладом для оцінювання АНС „ВНС-Микро” (компанія ООО „Нейрософт”, 1996–2008, Иваново, Россия). У II стандартному відведенні аналізували частоту серцевих скорочень (ЧСС), тривалість інтервалу R-R (мс), тривалість (мс) і амплітуду (мВ) зубців Р, Q та R, амплітуду зубців S і T, положення ST відносно ізолінії, тривалості інтервалів P-Q, Q-T, Q-Tc, комплексу QRS, систолічний показник [4]. У тих же студентів проводили психологічне тестування за FPI-тестом [7].

Обстеження проводили за ММС I і II типів. Дані про погоду отримували в обласній метеослужбі [8].

Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента та визначенням критерію r Пірсона [3].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Результати подано у таблицях 1–4.

зубців S, T, тривалість комплексу QRS, відхилення сегмента S-T відносно ізолінії. Частина отриманих даних можна пояснити більшою масою міокарда у хлопців. Серед здорових юнок при ММС I типу більші тривалості зубця R, інтервалу Q-Tc, СП; при ММС II типу більша тривалість інтервалу Q-Tc та СП. Серед хворих дівчат I типу вища ЧСС, менша тривалість R-R (вказують на підвищення симпатичних впливів на серце), менша амплітуда зубця Р; при II – більша тривалість інтервалу Q-Tc, СП (свідчать про зниження скоротливої здатності міокарда чи порушення електролітного обміну в ньому).

Отже, дані ЕКГ вказують на статевої відмінності при розвитку потенціалу дії при різних типах ММС у групі відносно здорових і студентів з автономними дисфункціями.

У здорових юнаків при ММС I типу виявлено залежність між невротичністю і тривалістю інтервалу P-Q ( $r=-0,43$ ;  $t=3,28$ ), при ММС II типу – між депресивністю і тривалістю

Таблиця 2. Показники ЕКГ у хлопців з автономними дисфункціями при різних типах ММС

Показник	Тип погоди	
	I (n=26)	II (n=32)
ЧСС, уд/хв	72,42±2,20	73,25±1,81
Тривалість R-R, мс	847,58±25,23	835,34±20,87
Тривалість зубця Р, мс	107,42±1,58	106,50±1,70
Амплітуда зубця Р, мВ	0,114±0,009	0,124±0,008 $p_{з-хв} < 0,02$
Тривалість зубця Q, мс	13,42±2,09	12,94±1,91
Амплітуда зубця Q, мВ	0,048±0,011	0,044±0,008
Тривалість зубця R, мс	53,15±2,83	53,47±2,57
Амплітуда зубця R, мВ	1,07±0,09	1,13±0,06
Амплітуда зубця S, мВ	0,19±0,04	0,16±0,02
Амплітуда зубця Т, мВ	0,35±0,02	0,38±0,02
Тривалість P-R(P-Q), мс	149,46±3,14	147,47±2,87
Тривалість QRS, мс	97,27±2,70	93,47±2,18
Тривалість Q-T, мс	384,42±8,75	373,25±3,54
Тривалість Q-Tс, мс	419,00±7,30	412,62±3,81
Положення сегмента S-T, мВ	0,091±0,009	0,086±0,008
Систолічний показник, %	47,02±1,64	45,37±0,97

Примітка. Тут і в наступних таблицях з-хв – достовірно значимі результати між групою студентів відносно здорових і з автономними дисфункціями.

Таблиця 3. Показники ЕКГ у відносно здорових дівчат при різних типах ММС

Показник	Тип погоди	
	I (n=37)	II (n=43)
ЧСС, уд/хв	74,19±1,59	73,67±1,50
Тривалість R-R, мс	821,90±18,54	829,12±16,81
Тривалість зубця Р, мс	105,73±1,69	104,49±1,25
Амплітуда зубця Р, мВ	0,111±0,006	0,098±0,006
Тривалість зубця Q, мс	10,32±1,67	9,53±1,57
Амплітуда зубця Q, мВ	0,032±0,006	0,030±0,005
Тривалість зубця R, мс	58,89±1,84 $p_{х-д} < 0,01$	55,63±2,12
Амплітуда зубця R, мВ	1,05±0,04	1,02±0,04
Амплітуда зубця S, мВ	0,05±0,01 $p_{х-д} < 0,001$	0,09±0,01 $p_{I-II} < 0,05$ $p_{х-д} < 0,001$
Амплітуда зубця Т, мВ	0,28±0,02 $p_{х-д} < 0,001$	0,30±0,01 $p_{х-д} < 0,002$
Тривалість P-R(P-Q), мс	144,60±3,40	144,33±3,19
Тривалість QRS, мс	83,92±1,84 $p_{х-д} < 0,002$	85,95±1,35 $p_{х-д} < 0,01$
Тривалість Q-T, мс	382,73±3,71	385,07±5,22
Тривалість Q-Tс, мс	423,51±3,59 $p_{х-д} < 0,001$	424,63±5,71 $p_{х-д} < 0,01$
Положення сегмента S-T, мВ	0,038±0,005 $p_{х-д} < 0,001$	0,047±0,005 $p_{х-д} < 0,001$
Систолічний показник, %	47,16±0,82 $p_{х-д} < 0,05$	47,03±0,92 $p_{х-д} < 0,02$

комплексу QRS ( $r=0,29$ ;  $t=2,04$ ), емоційною лабільністю і амплітудою зубця Т ( $r=0,29$ ;  $t=2,06$ ). У юнаків з високою активністю надсегментарного рівня регуляції при ММС I типу виявлено залежність між невротичністю і ЧСС ( $r=0,39$ ;  $t=2,09$ ), тривалістю інтервалу Q-T ( $r=-0,46$ ;  $t=2,56$ ); депресивністю і тривалістю комплексу QRS ( $r=-0,38$ ;  $t=2,03$ ); емоційною лабільністю і тривалістю зубця Q ( $r=-0,47$ ;  $t=2,61$ ); при ММС II типу – між депресивністю і тривалістю інтервалу Q-T ( $r=-0,38$ ;  $t=2,53$ ).

У здорових дівчат при ММС I типу виявлено залежність між депресивністю і амплітудою зубця Т ( $r=0,40$ ;  $t=2,91$ ),

відхиленням сегмента S-T відносно ізолінії ( $r=0,31$ ;  $t=2,09$ ); між емоційною лабільністю і амплітудою зубця Т ( $r=0,37$ ;  $t=2,65$ ), відхиленням сегмента S-T відносно ізолінії ( $r=0,46$ ;  $t=3,57$ ); при ММС II типу – між невротичністю і відхиленням сегмента S-T відносно ізолінії ( $r=-0,33$ ;  $t=2,43$ ). У дівчат з високою активністю надсегментарного рівня регуляції при ММС I типу виявлено залежність між невротичністю і ЧСС ( $r=0,50$ ;  $t=3,75$ ), тривалістю інтервалу R-R ( $r=-0,57$ ;  $t=4,72$ ), тривалістю зубця Т ( $r=-0,40$ ;  $t=2,69$ ), інтервалів Q-T ( $r=-0,34$ ;  $t=2,17$ ) і Q-Tс ( $r=0,40$ ;  $t=2,69$ ), СП ( $r=0,55$ ;  $t=4,41$ ); між депресивністю і ЧСС

Таблиця 4. Показники ЕКГ у студентів жіночої статі з автономними дисфункціями при різних типах ММС

Показник	Тип погоди	
	I (n=32)	II (n=35)
ЧСС, уд/хв	82,59±2,22 p <sub>з-хв</sub> <0,01 p <sub>х-д</sub> <0,002	78,08±2,00
Тривалість R-R, мс	754,10±21,61 p <sub>з-хв</sub> <0,02 p <sub>х-д</sub> <0,01	785,97±19,71
Тривалість зубця P, мс	104,09±1,53	103,00±1,88
Амплітуда зубця P, мВ	0,112±0,007	0,103±0,007 p <sub>х-д</sub> <0,05
Тривалість зубця Q, мс	13,66±1,86	12,11±1,80
Амплітуда зубця Q, мВ	0,047±0,007	0,046±0,009
Тривалість зубця R, мс	56,78±2,63	54,63±1,96
Амплітуда зубця R, мВ	1,09±0,05	1,12±0,05
Амплітуда зубця S, мВ	0,075±0,015 p <sub>х-д</sub> <0,01	0,090±0,015 p <sub>х-д</sub> <0,02
Амплітуда зубця T, мВ	0,27±0,02 p <sub>х-д</sub> <0,002	0,28±0,02 p <sub>х-д</sub> <0,001
Тривалість P-R(P-Q), мс	146,34±3,40	146,69±3,47
Тривалість QRS, мс	87,69±1,22 p <sub>х-д</sub> <0,002	87,74±1,45 p <sub>х-д</sub> <0,05
Тривалість Q-T, мс	371,75±3,91 p <sub>з-хв</sub> <0,05	377,86±3,59
Тривалість Q-Tс, мс	433,19±3,66	428,17±3,01 p <sub>х-д</sub> <0,002
Положення сегмента S-T, мВ	0,032±0,004 p <sub>х-д</sub> <0,001	0,043±0,005 p <sub>х-д</sub> <0,001
Систолічний показник, %	50,17±1,04 p <sub>з-хв</sub> <0,05	48,79±0,88 p <sub>х-д</sub> <0,01

(r=0,35; t=2,25), тривалістю інтервалів R-R (r=-0,32; t=2,05), P-Q (r=-0,33; t=2,09), СП (r=0,32; t=2,01); емоційною лабільністю і ЧСС (r=0,34; t=2,17); при ММС II типу – між невротичністю і ЧСС (r=0,30; t=1,96), тривалостями інтервалів R-R (r=-0,33; t=2,18), Q-T (r=-0,32; t=2,08), зубця R (r=-0,40; t=2,83), амплітудою зубця S (r=0,38; t=2,64), відхиленням сегмента S-T відносно ізолінії (r=0,38; t=2,62); депресивністю і амплітудами зубців S (r=0,33; t=2,20), T (r=0,39; t=2,71), відхиленням сегмента S-T відносно ізолінії (r=0,59; t=5,32); емоційною лабільністю і амплітудами зубця R (r=-0,37; t=2,56), S (r=0,43; t=3,10), відхиленням сегмента S-T відносно ізолінії (r=0,42; t=3,00).

Отже, у відносно здорових юнаків спостерігається незначна залежність процесів де- та реполяризації від показників психологічного стану. У юнаків з автономними дисфункціями при зростанні невротичності та депресивності збільшуються симпатичні впливи на серце; при зростанні емоційної лабільності пришвидшується охоплення збудженням базальних відділів міокарда. У дівчат при зростанні невротичності, депресивності та емоційної лабільності порушується обмін іонів у міокарді, збільшуються симпатичні впливи, порушуються процеси деполяризації. Очевидно, що дівчата, які скаржаться на болі в серці, мають на те підстави; можливо незначні порушення електролітного обміну створюють умови для зниження у них порогу больової чутливості, порушення психологічного стану.

**ВИСНОВКИ** За результатами аналізу виявлено, що ні в юнаків, ні в дівчат досліджувані показники значно не залежать від типу медико-метеорологічної ситуації. Виявлено значні статеві відмінності у показниках ЕКГ, які свідчать про порушення процесів де- і реполяризації, електролітного обміну міокарда.

2. В здорових юнаків спостерігається незначна залежність процесів деполяризації та реполяризації від показників психологічного стану. У юнаків з автономними дисфункціями при зростанні невротичності та депресивності спостерігається збільшення симпатичних впливів на серце.

3. У здорових дівчат при зростанні невротичності, депресивності та емоційної лабільності порушується обмін іонів у міокарді. У дівчат з автономними дисфункціями при зростанні невротичності, депресивності, емоційної лабільності спостерігається збільшення симпатичних впливів на серце, порушуються процеси деполяризації, електролітного обміну. Очевидно, що у дівчат з автономними порушеннями створюються умови для зниження порогу больової чутливості, і це сприяє різноманітним скаргам.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Боженко Е.А. Эффективность программы санаторно-курортной реабилитации у лиц молодого возраста с синдромом вегетососудистой дистонии // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – № 3. – С. 55–58.
2. Височин Є.В. Морфологічні та функціональні порушення мікроциркуляторного русла у підлітків з соматизованими депресивними розладами // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 23–26.
3. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: "Укр-медкнига". – 2000. – 677 с.
4. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения метода. – Иваново : Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
5. Нагорна Н.В. Немедикаментозна терапія і профілактика вегетосудинної дисфункції у дітей та підлітків : Дис. ... доктора мед. наук : 14.01.10. – Донецьк, 2001. – 459 с.
6. Островерхов В.Г. Кардионеврозы (клиника, диагностика и лечение) // Тер. архив. – 1992. – № 1. – С. 135–139.
7. Розов В.І. Методики оцінки і самооцінки адаптивних індивідуально-психологічних властивостей особистості // Практична психологія та соціальна робота. – 2007. – № 6. – С. 30–48.
8. Руководство по составлению медицинских прогнозов погоды к комплексной профилактике метеотропных реакций / Под ред. И.И. Григорьева. – М.: Рос.гос.мед.ун-та, 1993. – 19 с.
9. Mathew S. Anxiety and depression: leading edge of therapy // J. Med. – 2008. – Vol. 75 (3). – P. 171–173.
10. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects / G. Hasler, S. Fromm, P.J. Carlson, D.A. Luckenbaugh et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 2008. – Vol. 65 (5). – P. 521–531.

## ВТОРИННИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕМОФІЛІЇ (Випадок з практики)

Вінницький національний медичний університет

**ВТОРИННИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕМОФІЛІЇ** – В статті представлено опис випадку вторинного ревматоїдного синдрому на фоні гемофілії А. Розглянуто клінічні та лабораторні особливості випадку. Проведений аналіз можливого терапевтичного впливу.

**ВТОРИННИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ НА ФОНЕ ГЕМОФИЛИИ** – В статті представлено описание случая вторичного ревматоидного синдрома на фоне гемофилии А. Рассмотрены клинические и лабораторные особенности случая. Проведен анализ возможного терапевтического влияния.

**SECONDARY RHEUMATOID SYNDROME AGAINST A BACKGROUND OF HAEMOPHILIA** – The description of a case of secondary rheumatoid syndrome against a background of haemophilia A is represented in the article. Clinical and laboratory features of a case are considered. The analysis of possible therapeutic influence is carried out.

**Ключові слова:** гемофілія А, вторинний ревматоїдний синдром, терапія.

**Ключевые слова:** гемофилия А, вторичный ревматидный синдром, терапия.

**Key words:** haemophilia A, secondary rheumatoid syndrome, therapy.

Гемофілія А – спадкова коагулопатія, яка виникає в результаті дефіциту фактора VIII і проявляється гематомним типом кровоточивості. Основним фактором, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів, є гемартрози, що стійко порушують функцію суглобів і викликають стійку інвалідизацію хворих [1].

Вторинний ревматоїдний синдром (синдром Баркаган-Егорової) вперше описаний в 1969 році, є достатньо частою причиною ураження суглобів у хворих на гемофілію А. Але часто він не діагностується через нашарування клініки ВРС на попередні гемартрози та супутні їм ураження суглобів у вигляді артропатій. Сам процес проявляється хронічним запальним процесом (часто симетричним) дрібних суглобах в кисті та стоп, які не уражаються крововиливами з наступною їх деформацією, не знімаються введенням кріопреципітату, а на фоні введення антигемофілії препаратів навіть посилюються. Також у пацієнтів спостерігається вранішня скутість, безперервне прогресування ураження суглобів без свіжих крововиливів. В лабораторних тестах спостерігається посилення ознак запалення – підвищення рівнів гамма-імуноглобулінів, сіалових кислот, фібриногену, зростання концентрації ЦІК, а інколи і ревматоїдного фактора [2]. Синдром достатньо часто спостерігається у хворих на гемофілію А після 10-14 років і його частота зростає з віком: в 20 років він спостерігається у близько 5,9 % пацієнтів, а в 30 років – у 13 % (2). Прояви ВРС посилюють прояви гемофілії артропатії і відповідно сприяють інвалідизації пацієнтів. Класичним лікуванням ВРС залишається застосування глюкокортикостероїдів в розрахунку на преднізолон 20 - 40 мг на добу протягом місяця з наступним зниженням дози до мінімуму, але таке лікування саме по собі є досить небезпечним через побічні ефекти глюкокортикостероїдів: ультроерогенний ефект, демінералізацію кісток, що може спричинити серйозні ускладнення у пацієнта з гемофілією А.

Тому надзвичайно актуальним є пошук нових терапевтичних засобів для лікування ВРС на фоні гемофілії А, що будуть водночас ефективними та безпечними для пацієнта. Таким новим напрямом є застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 (3), ми наведемо опис власного досвіду лікування ВРС на фоні гемофілії А із успішним застосуванням селективного інгібітора ЦОГ-2.

Хворий С., 25 років перебуває під наглядом гематологів з 1,5 річного віку коли вперше був зафіксований ге-

морагічний прояв у вигляді кровотечі на фоні травми і верифікована гемофілія А. В ранньому дитинстві хвороба проявлялась гематомною кровоточивістю, частіше у вигляді гемартрозів після незначних травм, що супроводжувалось подальшим розвитком гемофілії артропатії. У 6-річному віці було проведено ортопедичне лікування гемофілії артропатії колінних суглобів із застосуванням репозиціонування. В подальшому до 19-річного віку у пацієнта відмічався стабільний перебіг хвороби із 2-3 випадками гемартрозів суглобів протягом року, без подальшого анкілозування. З 20-річного віку у хворого посилюється ураження суглобів, що виникало без видимої причини, супроводжувалось загальними явищами запалення – підвищенням температури тіла і залишали стійкі ураження суглобів після загострення – порушення функції суглобів III ступеня за Arnold WD, Hilgartner MW (4).

В анамнезі: родичі, хворі на гемофілію А, відсутні, типове носійство вірусу гепатиту С без порушень функції печінки, з 16-річного віку зафіксована алергічна реакція на трансфузію антигемофілії плазми. В 19 років відмічено одиничну реакцію на трансфузію кріопреципітату, в подальшому трансфузії кріопреципітату без ускладнень. В ураженні суглобів хворий відмічає певну сезонні залежність: загострення припадають на осінь та весну, і залежать від стану погодних умов.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові блідо рожеві, геморагій на шкірі не виявлено, периферичні лімфовузли не збільшені. Серцево-судинна та система дихання без особливостей. Відмічається гемофіліїна поліартропатія суглобів верхніх та нижніх кінцівок із порушенням функції III ступеня за Arnold WD, Hilgartner MW (4). При пальпації суглобів поза часом гемартрозів виявлена їх болючість та набряк. Інші органи та системи без патологічних змін.

Лабораторні показники: загальний аналіз крові (12.11.2007) Нв 114 г/л, ер.  $4,2 \times 10^{12}$  /л, КП 0,9, тромбоцити  $345 \times 10^9$ /л, лейкоцити  $4,0 \times 10^9$ /л, п/я – 2 %, с/я – 58 %, еозинофіли – 4 %, лімфоцити – 36 %, ШОЕ – 38 мм/год.

Згортання крові за Lee-White перевищує 15 хвилин.

Білірубін та печінкові проби в межах норми.

Враховуючи клініко-лабораторні дані та дані анамнезу ми заіодозрили ВРС на фоні гемофілії А, в зв'язку з чим було проведено поглиблене лабораторне ревматологічне обстеження, яке виявило наступні результати: тимолова проба 2,2 одиниці, С-реактивний білок - +++++, фібриноген 5 г/л, рівень імуноглобуліну G – 14 г/л.

Отримані результати верифікували діагноз ВРС на фоні гемофілії А важкого ступеня. Було вирішено призначити курсове лікування глюкокортикостероїдами – дексаметазоном в дозі 8 мг на добу внутрішньовенно. Курс 7- 10 днів щомісячно. На фоні призначеного лікування у пацієнта зменшились больові відчуття в суглобах, зменшилось число суглобових атак від 1-2 щомісяця до 1-2 на 3 місяці, що свідчило про ефективність лікування.

Але після 6 курсів лікування дексаметазоном у хворого з'явилась осалгія в стегнових кістках, що не коригувалась стандартними знеболювальними. При обстеженні на рентгені виявлено остеопороз стегнових кісток, в біохімічних аналізах – рівень Ca – 2,0 ммоль/л., С-реактивний білок – ++, фібриноген – 4 г/л, тимолова проба – 1.0.

Призначення дексаметазоном було відмінене, до лікування додані препарати кальцію та біфосфонати, але в зв'язку із збереженням ознак системного запалення та помірних

запальних явищ в суглобах було вирішено призначити цеlexоксид – по 100 мг на добу тривалим курсом – 15 днів кожного місяця, 3 курси, а потім оцінити результати.

На фоні застосування цеlexоксиду після 3 місячного курсу терапії були зафіксовані такі результати. Болі в суглобах зменшились суттєво – за візуальною шкалою болю (5) з 5-6 см до 3-4 см. Напади суглобового болю за час лікування зафіксовані не були.

В аналізі крові (12. 12. 2008) Нв 124 г/л, ер.  $4,4 \times 10^{12}$  /л, КР 0,9, тромбоцити  $212 \times 10^9$ /л, лейкоцити  $4,5 \times 10^9$ /л, п/я – 1 %, с/я – 57 %, еозинофіли – 2 %, лімфоцити – 36 %, моноцити – 4 %, ШОЕ – 18 мм/год.

Згортання крові за Lee-White перевищує 15 хвилин.

Ревматологічні дослідження: тимолова проба 1,0 одиниці, С-реактивний білок -, фібриноген 3,5 г/л, ревматоїдний фактор -, рівень імуноглобуліну G – 11 г/л.

За час лікування можна відмітити стійке клініко-лабораторне покращення, на що вказують зменшення больових суглобових проявів і запальних маркерів, та зменшення ШОЕ в загальному аналізі крові. Хворий продовжує періодичний прийом цеlexоксиду з профілактичною метою.

Також варто відмітити, що при тривалому застосуванні цеlexоксиду у хворого не відмічалось жодного побічного ефекту, що є взагалі характерним для цієї групи препаратів і підтверджено в інших дослідженнях у пацієнтів з гемофілією А [3]. Застосування даної групи препаратів відкриває нові перспективи в лікуванні хворих з ВРС, особливо враховуючи потенційно небезпечні побічні дії глюкокортикоїдів: ульцерогенний ефект, демінералізація кісток, зниження імунітету.

Особливістю даного спостереження є також розвиток остеопорозу на фоні застосування дексаметазону, що стало лімітуючим фактором подальшого застосування глюкокортикоїду у пацієнта.

Привертає увагу алергологічний анамнез пацієнта: алергічні реакції на антигемофіліну плазму та кріопреципітат. Зокрема, можна припустити, що саме така реактивність є предиктором розвитку ВРС на фоні гемофілії А. Також сприяючим фактором, можливо, є інфікування вірусом гепатиту С, що, безсумнівно, змінило імунну реактивність організму і часто є причиною розвитком аутоімунних ускладнень [6].

Враховуючи частоту ВРС на фоні гемофілії А ми можемо рекомендувати до стандартного обстеження пацієнтів поглиблене ревматологічне обстеження, яке дозволить вчасно оптимізувати лікування пацієнтів.

В лікуванні ВРС на фоні гемофілії А обґрунтованим та безпечним є застосування препаратів – селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення ВРС на фоні гемофілії А із розробкою раціональних схем діагностики та лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mannucci P.M. Ham-Wasserman lecture: hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success // Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). – 2002. – P. 1–9.
2. Barkagan Z.S. Rheumatoid factor and secondary rheumatoid disturbances in patients with haemophilia // Vox. Sang. – 1987. – Vol. 52, № 4. – P. 335-336.
3. Tsoukas C., Eyster M.E., Shingo S., Mukhopadhyay S., Giallella K.M., Curtis S.P., Reicin A.S., Melian A. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 1785-1790.
4. Arnold W.D., Hilgartner M.W. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management // J. Bone Joint Surg. Am. – 1977. – Vol. 59. – P. 287–305.
5. Rodriguez-Merchan E.C. Methods to treat chronic hemophilic synovitis. Haemophilia. – 2001. – Vol. 7. – P. 1–5.
6. Mariani G., Siragusa S., Kroner B. Immune tolerance induction in hemophilia A: a review // Semin. Thromb. Hemost. – 2003. – Vol. 29. – P. 69–75.

УДК 616.33/34-085.242]-053.2

Лобода В.Ф., Шульгай О.М., Кінаш М.І.

### ЗАСТосування пробіотику “СІМБІТЕР” для корекції порушень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЗАСТосування пробіотику “СІМБІТЕР” для корекції порушень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку – Було досліджено вплив пробіотику “Сімбітер” на стан кишкової мікрофлори при порушенні шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку. Включення до комплексної терапії патологічних станів, що ведуть до дисбіозу кишечника, протирецидивних курсів “Сімбітеру” кожних 3 місяці або “Сімбівіту” дозволить наблизити показники кишкової мікрофлори до цих показників у здорових дітей.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКА “СІМБІТЕР” для корекции нарушений желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста – Было исследовано влияние пробиотика “Сімбітер” на состояние кишечной микрофлоры при нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Включение в комплексную терапию патологических состояний, которые приводят к дисбиозу кишечника, противорецидивных курсов “Сімбітера” каждые 3 месяца или “Сімбівита” позволит приблизить показатели кишечной микрофлоры к этим показателям у здоровых детей.

IMPLEMENTATION OF PROBIOTIC “СІМБІТЕР” FOR CORRECTION OF GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY IN CHILDREN OF EARLY AGE – Influence of probiotic “Сімбітер” on the state of intestinal microflora at gastrointestinal tract pathology in children of early age was investigated. Including to the complex treatment of pathological states, which lead to intestinal dysbiosis, antirecurrent courses of “Сімбітер” every 3 months or “Сімбівит”, will allow to normalize these indexes of intestinal microflora.

**Ключові слова:** кишечна мікрофлора, дисбіоз, пробіотик “Сімбітер”.

**Ключевые слова:** кишечная микрофлора, дисбиоз, пробиотик “Сімбітер”.

**Key words:** intestinal microflora, disbiosis, probiotic “Сімбітер”.

**ВСТУП** Стан здоров'я дітей раннього віку, подальший розвиток їх організму має надзвичайно велике соціальне значення, оскільки мова йде про здоров'я майбутніх поколінь. За декілька останніх десятиріч здоров'я дитячого населення значно погіршилося, що пов'язано із цілою низкою різноманітних несприятливих факторів. Це поганий стан екології довкілля і забруднення навколишнього середовища, погіршення соціального рівня життя населення та низький рівень культури харчування, використання генетично-модифікованих продуктів і поширення таких шкідливих звичок, як алкоголізм, куріння та наркоманія. Всі ці причини мають негативний вплив на весь організм людини в цілому і на стан здоров'я теперішніх і наступних поколінь. Кожен із перерахованих факторів негативно впливає на стан здоров'я батьків, а саме матерів, що безпосередньо пов'язано із функціональними та адаптаційними можливостями організму майбутньої дитини [1].

Насамперед, ці негативні фактори впливають на функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у малюків, викликаючи значну кількість функціональних порушень, які у свою чергу ведуть до виникнення різноманітних органічних змін та формування хронічної патології. Значна кількість захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку супроводжується виникненням кишкового дисбіозу. Дисбіоз кишечника проявляється мікробіологічним дисбалансом кишкової флори із місцевими симптомами, а згодом – загальними порушеннями, що обтяжують перебіг різних захворювань [3]. Дисбіоз, як правило, не є основним діагнозом, це переважно вторинний процес, який не має патогномонічних специфічних клінічних проявів. Саме тому ми повинні говорити не про лікування, а про корекцію цього стану, про призначення комплексної терапії основного захворювання.

З метою корекції порушень ШКТ у дітей раннього віку застосовують низку бактерійних препаратів, серед яких особливої уваги заслуговують пробіотики – група препаратів, що містять у своєму складі живі клітини корисних для мікрофлори кишечника мікроорганізмів [4]. Але пробіотики, які застосовувались раніше (біфідумбактерин, лактобактерин тощо) переважно є монопрепаратами, що ефективні лише при дисбіозі легкого ступеня баз яскравих клінічних порушень. При більш виражених клінічних змінах та значних дисбіотичних порушеннях, особливо викликаних асоціаціями мікроорганізмів, застосування даних препаратів веде лише до нормалізації кількості біфідум- і лактобактерій, а решта умовно-патогенної флори залишається без змін.

Виятком є вітчизняний пробіотик “Симбітер”, який випускає науково-виробнича компанія “О.Д.Пролісок”. Він є мультипробіотиком, тобто містить в собі високу концентрацію живих клітин значної кількості бактеріальних штамів (14 і більше бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *Propionibacterium*). Ці бактеріальні штами мають цілу низку позитивних лікувальних ефектів, які можуть бути використані у терапії різноманітних порушень. Вони є резистентними до дії шлункового соку і жовчі, травних ферментів і лізоциму, що дозволяє проходити всі відділи ШКТ, не руйнуючись і позитивно впливаючи; мають значну антагоністичну активність до більшості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів; здатні синтезувати цілу низку вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолієву кислоту, РР, К); містять набір ферментів, які беруть участь у метаболізмі основних харчових нутрієнтів (жирів, білків, вуглеводів), а також розщеплюють основні бактеріальні і харчові алергени; сприяють підвищенню місцевого імунітету. Нами в комплексній терапії порушень з боку ШКТ було використано препарат «Симбітер ацидофільний» із концентрацією в одній дозі 10<sup>10</sup> живих клітин пробіотичних бактерій, який як раз і рекомендується виробниками новонародженим, дітям грудного і раннього віку [5].

Метою дослідження було вивчення ефективності пробіотика “Симбітер” у комплексній терапії порушень ШКТ у дітей раннього віку.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням знаходилося 30 пацієнтів, які перебували на стаціонарному обстеженні і лікуванні у гастроентерологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної дитячої лікарні (ТОКДЛ). Серед обстежених переважали дівчатка – 18 (60 %), хлопчиків було 12 (40 %). Вік хворих – від 1 місяця до 1 року, з них діти від 1-го до 3-х місяців склали 67 %, з 3-х до 6-ти місяців – 20 %, з 6-ти місяців до 1-го року – 13 %. Тривалість захворювання була від 1 тижня до 2-3 місяців. Залежно від отриманої терапії всі діти були поділені на три групи. Основну групу склали 20 хворих, решта 10 – групу контролю. Розподіл хворих за віком представлений на рисунку 1.

Більшість пацієнтів (93,3 %) була переведена з інших відділень ТОКДЛ (хірургічного, інтенсивної терапії, діаг-

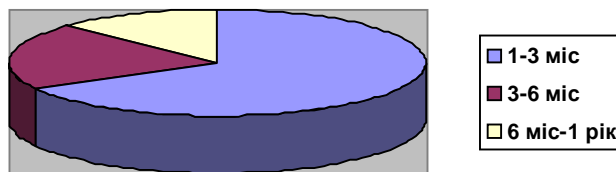


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих за віком.

ностично-інфекційного), де вони перебували з приводу основної патології. Причиною поступлення дітей в хірургічне відділення було порушення випорожнень і наявність зригувань у значній кількості, що вимагало виключення пілоростенозу. У відділенні інтенсивної терапії хворі знаходились після отруєння нітратами і грибами. Декілька пацієнтів були переведені в гастроентерологічне відділення з інфекційно-діагностичного, де лікувались з приводу гострого вірусного захворювання, ускладненого бронхітом та пневмонією. Двоє малюків (6,7 %) поступили на обстеження для виключення вродженого синдрому мальабсорбції у зв'язку із проблемами із випорожнення від народження.

Скарги у матерів щодо стану дитини були надзвичайно різноманітними: порушення сну, подразливість, зниження апетиту чи відмова від їжі, здуття живота, зригування, іноді у досить великій кількості. Зміни з боку випорожнень: їх відсутність протягом декількох діб або часті випорожнення після кожного приймання їжі, з неперетравленими рештками їжі, зі слизом. Анамнестично була виявлена низка сприяючих факторів ризику, що вели до згасання лактаційної функції у годуючих матерів та проблем з кишковою мікрофлорою у новонароджених малюків. Групи факторів ризику виникнення проблем з кишковою мікрофлорою відображені на рисунку 2.

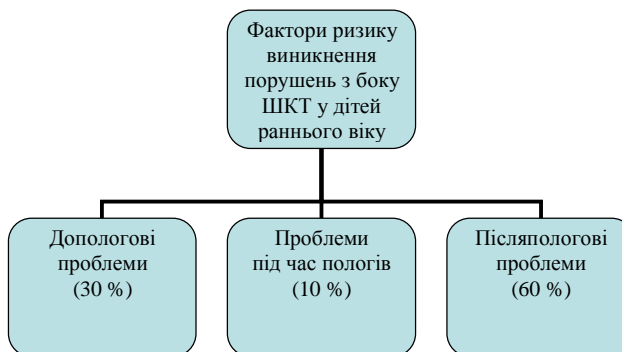


Рис. 2. Фактори ризику виникнення порушень з боку шлунково-кишкового тракту у дітей.

Допологові проблеми у матерів під час вагітності – це загроза переривання у різні терміни, ускладнений перебіг вагітності, такий як багатовідддя чи маловідддя, стан здоров'я вагітних жінок та супутня екстрагенітальна патологія, порушення матерями гігієнічного догляду, недотримання режиму і якості харчування. Під час пологів – це ускладнений перебіг пологів, в тому числі хірургічне втручання (кесарів розтин). Післяпологові проблеми в анамнезі – це вживання антибіотиків широкого спектра годуючими матерями у післяпологовому періоді, невчасне прикладання до грудей, перинатальна патологія.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У основній групі (20 дітей раннього віку) пацієнти отримували препарат “Симбітер” у складі комплексної терапії (як базисна терапія – прокінетики, препарати для зменшення газотворення, лактулоза, ферменти; за показаннями – антибактеріальні препарати протягом 5–7 днів). Перша контрольна група (5 дітей) взагалі не отримувала, крім базисної терапії, препаратів для нормалізації мікрофлори. Друга контрольна група (5 дітей) на фоні базисної терапії як препарат для по-

кращання мікрофлори отримувала бактерійний препарат "Йогурт" по 1/2 капсули двічі на добу за 40 хвилин до їди.

У комплексній терапії пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію, був використаний препарат "Симбітер ацидофільний", який призначався таким чином: дітям 1-3 місяців 1/2 дози в два прийоми протягом доби через 2 години після прийому антибактеріального препарату; від 3 до 6 місяців – 1 доза на добу; від 6 місяців до 1 року – 1-2 дози відповідно. Пробиотик використовувався протягом усього курсу антибактеріальної терапії (це в середньому 7-10 днів). Динаміка ліквідації деяких клінічних симптомів у дітей різних груп спостереження представлена на рисунку 3.

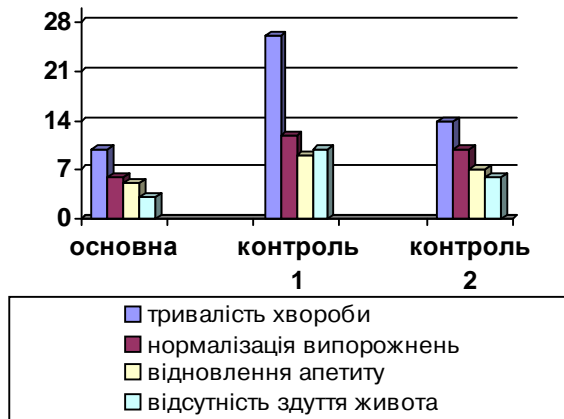


Рис. 3. Динаміка зникнення основних клінічних симптомів в різних групах спостереження.

Як видно із рисунка 3, зворотна інволюція клінічних симптомів у дітей основної групи була швидшою, ніж у дітей контрольних груп. Найгірші показники відмічалися в 1 групі контролю, де препарат для покращання мікрофлори кишечника взагалі не призначався, дещо кращі результати відмічалися в 2 групі контролю. Так, вже на 6-й день відбулася нормалізація характеру і частоти випорожнень у дітей основної групи, що отримували "Симбітер", тоді як в 1 групі контролю це відбулося на 12-й, а в 2 групі – на 10-й день перебування в стаціонарі. Схожою була динаміка інших клінічних симптомів, причому найкращі показники відмічалися саме в основній групі у пацієнтів, які в комплексній терапії отримували "Симбітер". Тривалість захворювання була найдовшою у дітей 1 групи контролю і склала 26 днів, а найкоротшою – в основній групі (10 днів).

Для корекції дисбіозів різного ступеня кратність і тривалість застосування препарату "Симбітер" залежала від

ступеня порушення мікрофлори кишечника. При дисбіозі I-II ступеня у віці від 1 до 3 місяців пробиотик призначався по 1/2 дози в два прийоми протягом 10 днів, від 3 до 6 місяців – по 1 дозі на добу протягом 10-15 днів, від 6 місяців до 1 року – по 2 дози на добу протягом 10-15 днів. При дисбіозі III-IV ступеня у віці від 1 до 3 місяців "Симбітер" застосовували по 1/2 дози в два прийоми протягом 15-30 днів, від 3 до 6 місяців – по 1 дозі на добу протягом 15-30 днів, від 6 місяців до 1 року – 2 дози на добу протягом 15-30 днів, а при необхідності – довше.

У двох пацієнтів із підтвердженим вродженим синдромом мальабсорбції (гіполактазією) також було використано в комплексній терапії препарат "Симбітер" по 1/2 дози двічі на добу протягом 10 днів. Застосування даного препарату не супроводжувалося погіршенням стану малюків, навпаки, спостерігалось покращання загального стану й апетиту, зменшення частоти випорожнень і кількості неперетравлених решток їжі у калових масах.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, слід відзначити, що терапія цілої низки патологічних станів у дітей раннього віку, які супроводжуються диспепсичними порушеннями та змінами кишкової мікрофлори, повинна бути комплексною і включати препарати пробіотичної дії [3]. Застосування цих препаратів є патогенетично обґрунтованим, вони не викликають стресової дії на організм дитини та сприяють швидшому видужанню. Але для підтримання нормального балансу мікрофлори в подальшому у багатьох випадках недостатньо одноразового курсу лікування, особливо при наявності затяжних чи хронічних захворювань. Включення до комплексної терапії протирецидивних курсів «Симбітеру» кожних 3 місяці або «Симбівіту» дозволить наблизити показники кишкової мікрофлори до цих показників у здорових дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г., Шадрін О.Г., Муквіч О.М. Порушення мікробіоценозу кишечника та його корекція при гастроентерологічних захворюваннях у дітей раннього віку // Збірник праць сателітного симпозиуму «Сучасні аспекти застосування пробіотиків в педіатрії». – Київ, 2008. – С. 22–26.
2. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии / Е.М.Лукьянова, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент и др. // Современная педиатрия. – 2006. – № 3(8). – С. 230–240.
3. Шунько Є.Є., Краснова Ю.Ю. Сучасні підходи до формування мікробіоценозу, профілактики та лікування інфекцій у новонароджених // Збірник праць сателітного симпозиуму «Сучасні аспекти застосування пробіотиків в педіатрії». – Київ, 2008. – С. 27–30.
4. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков // Современная педиатрия. – 2006. – № 3 (14). – С. 184–194.
5. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Современное состояние проблемы получения и клинического применения пробиотиков // Современная педиатрия. – 2007. – № 2 (15). – С. 136–146.

УДК 616.12-008.331.1+616.233-002]-085.37-097

Мазур О.П.

## ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОФАНУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОФАНУ – З метою вивчення клініко-функціональних особливостей артеріальної гіпертензії у хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень, порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету залежно від стадії тяжкості хронічних обструктивних захворювань легень та ефективності застосування імуно-

фану обстежено 48 хворих на артеріальну гіпертензію II-III стадії у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень II-III ступенів тяжкості.

Встановлено, що у хворих із поєднаною патологією відмічається зниження рівнів CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-хелперів, зростання CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-супресорів та дисімуноглобулінемія, яка проявляється зниженням рівнів Ig A та Ig G при зростанні рівня Ig M, що свідчить про наявність вираженої запальної реакції у обстежуваних хворих та обґрунтовує доцільність програми їх лікування.

Включення в комплексну терапію імуномодуючого препарату "Імунофану" приводило до покращання параметрів імунної резистентності, яке проявлялося зростанням показників CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-хелперів, Ig A та Ig G, зниженням CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-супресорів і рівня Ig M.

**ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОФАНА** – С целью изучения клинико-функциональных особенностей артериальной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, нарушений клеточного и гуморального звена иммунитета в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ и эффективности использования иммунофана обследовано 48 больных на АГ II-III степени в сочетании с ХОЗЛ II-III степени тяжести.

Установлено, что у больных с сочетанной патологией отмечается снижение уровней CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-хелперов, увеличение CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-супрессоров и дисиммуноглобулинемия, которая проявляется снижением уровней Ig A, Ig G при увеличении уровня Ig M, что указывает на присутствие выраженной воспалительной реакции у обследованных больных и обуславливает целесообразность программы их лечения.

Включение в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата "Имунофана" привело к улучшению параметров иммунной резистентности, которое проявлялось увеличением показателей CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-хелперов, Ig A и Ig G при снижении CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-супрессоров и уровня Ig M.

**PECULIARITIES OF DYNAMICS OF PARAMETERS OF CELLULAR AND HUMORAL LINKS OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH BLOOD HYPERTENSION COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES AGAINST A BACKGROUND OF IMMUNOFAN USAGE** – With the aim to study clinical and functional peculiarities of blood hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary diseases, disturbances of cellular and humoral links of immunity, depending on the severity stage of chronic obstructive pulmonary diseases and efficacy of immunofan usage were examined 48 patients with blood hypertension of II-III severity stages combined with the chronic obstructive pulmonary diseases of II-III stages.

It was founded that in patients with combined pathology develops decrease of CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-helpers levels, increase of CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-supressors, and disimmunoglobulinaemia, with decreasing of IgA and IgG at increasing of IgM which proves the presence of expressed inflammatory reaction in examined patients and substantiates the usage of the program of their treatment.

Inclusion of immunomodulatory medicine immunofan into complex therapy resulted in the improvement of parameters of immune resistance which was manifested in increase of parameters of CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-helpers, IgA and IgG, decrease of CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-supressors and level of IgM.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічні обструктивні захворювання легень, імунна резистентність, імунофан.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хронические обструктивные заболевания легких, иммунная резистентность, иммунофан.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary diseases, immune resistance, immunofan.

**ВСТУП** Артеріальна гіпертензія (АГ) та ускладнення, до яких приводить це захворювання, є однією із найбільш важливих медичних та соціальних проблем не лише в Україні, але й в усьому світі. Результати епідеміологічного обстеження чоловіків та жінок свідчать про досить значну поширеність АГ серед міського населення України, стандартизований за віком показник її складає 29,3 % (32,5 % серед чоловіків і 25,3 % серед жінок). Поширеність АГ зростає з віком – від 15,8 % у 25-34 роки до 69,2 % у 55-64 роки серед чоловіків і від 2,9 % у 18-24 роки до 61,4 % у 55-64 роки серед жінок [2]. ХОЗЛ, а насамперед хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ), є важливою медико-соціальною проблемою, яка зумовлена їх великою поширеністю та значною інвалідизацією працездатного населення.

Згідно з останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні близько 210 млн осіб хворіють на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), а щороку ХОЗЛ та його ускладнення приводять до смерті більш ніж 2,75 млн людей. Тож захворювання стає четвертою провідною причиною смерті в усьому світі, поряд із ВІЛ/СНІД. Ці ж дані свідчать, що у 2005 році внаслідок цього захворювання померло 3 млн осіб: більше, ніж від раку молочної залози та діабету, разом узятих. За прогнозами фахівців, ХОЗЛ у 2020 році посядуть третє місце серед причин смертності в світі, а на сьогодні вони мають

вищий показник летальності, ніж рак легень, і викликають більше смертей, ніж серцево-судинні хвороби [2, 3].

Хронічне запалення дихальних шляхів, яке притаманне ХОЗЛ, обумовлено комплексом морфологічних та імунопатологічних змін. Встановлено, що порушення в імунному статусі є одними із основних факторів, які визначають характер захворювання та особливості його клінічного перебігу [9]. За даними багатьох авторів, для ХОЗЛ характерним є переважаєння CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лімфоцитів (цитотоксичних). Окрім того, зростає рівень нейтрофілів, макрофагів та підвищується експресія молекул судинної адгезії [7].

Важливу роль порушення імунної резистентності відіграють і у патогенезі АГ. Останнім часом з'явилося багато повідомлень про роль запального процесу у розвитку даного захворювання. Характерним є підвищення активності Т та В-лімфоцитів, внаслідок чого відбувається продукція прозапальних цитокінів, що приводить до прогресування патологічного процесу [1].

Проте у літературі немає достатньо інформації щодо проведення ефективної імунокорегуючої терапії у хворих із поєднанням АГ та ХОЗЛ. Тому потрібний пошук нових, ефективних, патогенетично обґрунтованих засобів лікування.

Імунофан – це синтетичний препарат, який є модифікованим фрагментом біологічно активної ділянки молекули гормону тимопоєтину. Препарат володіє імунорегулюючою, дезінтоксикаційною, протизапальною та гепатопротекторною дією. Інактивує вільні радикали та процеси перекисного окиснення ліпідів. Ефективність цього пептидного імунооксиредуктанта обумовлена нормалізацією функціонального стану імунної та окисно-відновної систем організму. Важливою характеристикою препарату є його здатність здійснювати імунорегулюючу дію на клітини периферичної імунної системи без залежності від продукції простагландинів. Активація проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів під дією імунофана здійснюється альтернативним способом, шляхом включення інших факторів, які контролюють ріст та розвиток клітин.

Метою нашого дослідження було вивчити особливості динаміки показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень на фоні застосування імунофана.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Показники імунного профілю досліджено у 44 хворих (26 чоловіків та 18 жінок) на АГ II-III ступенів тяжкості у поєднанні із ХОЗЛ II-III ступенів тяжкості, які отримували стандартну терапію із застосуванням антигіпертензивного препарату "Кандесартану". 38 хворих (22 чоловіків та 16 жінок) з цією ж патологією отримували комплексну терапію із включенням імуномодуючого препарату – "Імунофану". Обстеження проводилося до лікування, через 4 тижні та через 6 місяців після лікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Середній вік обстежуваних становив (53,4±2,6) року, тривалість захворювання – (15,65±1,15) року.

Стан імунної реактивності визначали за показниками лімфоцитів та їх субпопуляцій, рівнів імуноглобулінів А, G, М, ЦІК та активності комплементу.

Вивчення вмісту CD<sub>3+</sub>-лімфоцитів і їх субпопуляцій – CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-хелперів і CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-супресорів, а також CD<sub>72+</sub> і CD<sub>16+</sub> лімфоцитів проводили імуноферментним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл виробництва ТОВ НВЛ "Гранум", м. Харків.

Вміст в сироватці крові імуноглобулінів А, G та М характеризували за Manchini – методом радіальної дифузії в гелі. При цьому досліджувану сироватку поміщали в агар, який містив антитіла проти вказаних Ig, внаслідок чого утворювались кільця преципітації, розмір яких корелював з концентрацією Ig.

Визначення ЦІК проводили за методом селективної преципітації у 3,75 % етиленгліколі з наступним фотометруванням.



Активність комплементу визначали за 50 % гемолізом при інкубації з попередньо сенсibiliзованими еритроцитами барана.

Імунофан застосовувався у вигляді 0,005 % розчину 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу через день, 7 ін'єкцій на курс лікування. Лікування проводилося на фоні застосування кандесартану для корекції артеріального тиску. Ефективність проведеної терапії оцінювалась за клінічними проявами та станом імунного профілю за даними імунограми.

Кандесартан призначали як засіб комбінованої антигіпертензивної терапії. Добова доза препарату становила 8 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів, з наступним титруванням дози до 16 мг/добу. Оцінювали динаміку показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), клінічних симптомів та побічних ефектів, які виникали під час лікування.

Статистичну обробку матеріалу проведено на персональному комп'ютері із застосуванням електронних таблиць Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA). Результати вважалися статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При аналізі імунологічних досліджень обстежених хворих наявні виражені порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунного захисту. Для хворих із поєднанням АГ та ХОЗЛ у період загострення останнього є характерним гіперергічний тип імунодефіциту, який вказує на виснаження імунної відповіді та проявляється зниженням загальної фракції лімфоцитів ( $CD_{3+}$ ). Так, до лікування у обстежува-

них хворих спостерігалось достовірне зниження вмісту  $CD_{4+}$ -хелперів в порівнянні із контролем ( $28,15 \pm 1,76$ ) %. Рівень  $CD_{8+}$ -супресорів корелював із тяжкістю захворювання. Визначено достовірне їх збільшення у групі обстежених хворих відносно контрольної групи ( $28,36 \pm 1,82$ ) %. Враховуючи кількісні зміни  $CD_{4+}$  та  $CD_{8+}$  при даній патології, спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу до ( $0,81 \pm 0,06$ ) %.

Також були відмічені виражені зміни  $CD_{22+}$ -лімфоцитів, які полягали у достовірному їх зростанні відносно групи контролю ( $13,72 \pm 1,14$ ) %. Разом із тим спостерігалось незначне зменшення рівнів натуральних кілерів  $CD_{16+}$  ( $11,86 \pm 0,79$ ) %, що зумовлювало ослаблення захисту від мікроорганізмів на стадії ранньої імунної відповіді.

Спостерігалось також значне зростання циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у обстежених хворих в період загострення, яке відповідало ступеню тяжкості захворювання ( $159,12 \pm 8,17$ ) ум.од.

Зауважимо, що одночасно зі змінами клітинного імунітету в обстежених нами хворих виявлена виражена дисімуноглобулінемія з достовірним зниженням рівня Ig A ( $0,83 \pm 0,05$ ) г/л на фоні помірного зниження Ig G ( $9,16 \pm 0,65$ ) г/л та зростання Ig M ( $2,68 \pm 0,16$ ) г/л, що достовірно відрізнялося від контрольної групи.

Слід також відмітити, що у хворих із поєднанням АГ та ХОЗЛ розвиваються порушення неспецифічних факторів захисту, які проявляються зниженням активності комплементу ( $175,83 \pm 8,38$ ), що достовірно відрізняється від контрольної групи ( $285,11 \pm 16,61$ ) гем.од. (табл.1).

**Таблиця 1. Показники стану імунної системи у обстежуваних хворих до та після лікування (M±m)**

Показники		Контроль, n=20	Хворі на АГ+ХОЗЛ до лікування	Хворі на АГ+ХОЗЛ ч/з 4 тижні лікування	Хворі на АГ+ХОЗЛ ч/з 6 місяців лікування	p1	p2	p3
CD3+ лімфоцити, %	1 (n=44)	65,23±4,82	46,12±2,54	59,16±3,11	48,87±3,23	<0,05	<0,05	<0,05
	2 (n=38)		47,18±3,14	49,34±3,28	48,22±3,21	>0,05	<0,05	<0,05
CD4+ хелпери, %	1 (n=44)	41,11±3,22	28,15±1,76	38,41±2,12	32,75±2,73	<0,05	<0,05	<0,05
	2(n=38)		27,34±1,95	27,12±1,93	26,68±1,95	>0,05	<0,05	<0,05
CD8+ супресори, %	1 (n=44)	23,07±2,12	28,36±1,82	24,56±2,04	26,15±1,63	<0,05	<0,05	<0,05
	2(n=38)		29,77±2,12	27,45±1,96	28,32±2,02	>0,05	<0,05	<0,05
CD4+/CD8+, %	1 (n=44)	1,52±0,11	0,81±0,06	1,12±0,08	0,96±0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	2(n=38)		0,79±0,07	0,92±0,10	0,88±0,08	>0,05	<0,05	<0,05
CD22+ лімфоцити, %	1 (n=44)	22,04±1,46	33,72±2,41	24,45±1,74	29,55±2,11	<0,05	>0,05	<0,05
	2 (n=38)		31,66±2,63	30,89±2,57	33,46±2,78	>0,05	<0,05	<0,05
CD16+ лімфоцити, %	1 (n=44)	13,32±1,12	11,86±0,79	12,15±0,88	12,03±0,92	>0,05	>0,05	>0,05
	2(n=38)		12,86±1,07	12,69±1,05	11,13±0,92	>0,05	>0,05	<0,05
Ig A, г/л	1 (n=44)	1,83±0,09	0,83±0,05	1,13±0,09	0,98±0,07	<0,05	<0,05	<0,05
	2(n=38)		0,86±0,07	1,02±0,09	0,98±0,08	>0,05	<0,05	<0,05
Ig M, г/л	1 (n=44)	1,46±0,08	2,68±0,16	1,65±0,12	1,92±0,15	<0,05	<0,05	<0,05
	2(n=38)		2,78±0,23	1,89±0,15	1,85±0,14	<0,05	<0,05	<0,05
Ig G, г/л	1 (n=44)	10,34±0,37	9,16±0,65	9,87±0,52	9,25±0,56	>0,05	>0,05	>0,05
	2 (n=38)		9,02±0,69	9,11±0,71	9,14±0,73	>0,05	>0,05	>0,05
ЦІК, ум.од.	1 (n=44)	60,91±10,52	159,12±8,17	109,47±5,65	131,64±6,14	<0,05	<0,05	<0,05
	2(n=38)		157,34±9,83	134,12±8,38	132,18±8,26	>0,05	<0,05	<0,05
Комплемент, гем.од.	1 (n=44)	285,11±16,61	175,83±8,38	241,27±12,34	200,85±10,89	<0,05	>0,05	<0,05
	2(n=38)		164,22±10,26	166,13±10,38	167,91±10,49	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- 1) p1 – достовірність різниці між параметрами у хворих на АГ II-III ст. у поєднанні із ХОЗЛ II-III ст. тяжкості до та через 4 тижні після лікування;
- 2) p2 – достовірність різниці між параметрами у хворих на АГ II-III ст. у поєднанні із ХОЗЛ II-III ст. тяжкості через 4 тижні після лікування та контролем;
- 3) p3 – достовірність різниці між параметрами у хворих на АГ II-III ст. у поєднанні із ХОЗЛ II-III ст. тяжкості через 6 місяців після лікування та контролем;
- 4) 1 – пацієнти, в комплексне лікування яких був включений корвітин;
- 5) 2 – пацієнти, які отримували стандартну терапію.

При вивченні змін імунної резистентності залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ та АГ виявлено суттєве погіршення усіх ланок імунітету при III ступені тяжкості захворювання порівняно із хворими із II ступенем тяжкості.

Також відмічено більш виражені порушення показників імунограми пацієнтів чоловічої статі у порівнянні із жінками, ймовірно це пов'язано із більшою кількістю пачко-років серед чоловіків.

Таким чином, згідно з отриманими результатами, при поєднанні АГ та ХОЗЛ виникають зміни клітинної і гуморальної (з розвитком дисімуноглобулінемії) ланок імунної системи та неспецифічних факторів захисту, що вкладається в синдром вторинного імунодефіцитного захисту.

При аналізі імунограм у групі хворих, які отримували стандартну терапію, відсутня тенденція до нормалізації субпопуляційного складу лімфоцитів. Окрім того, не зменшувалась вираженість дисімуноглобулінемії та не покращувались показники неспецифічного захисту.

При проведенні комплексного лікування із включенням імунорегулюючого препарату "Імунофану" у хворих на АГ у поєднанні із ХОЗЛ виявлено його суттєву імунокорегуючу дію (табл.1). Через 1 місяць після курсу проведеного лікування досягнуто значного покращання параметрів клітинної, гуморальної ланок та неспецифічних факторів імунної резистентності. Відмічено суттєве зростання рівнів CD<sub>3+</sub>-лімфоцитів (59,16±3,11) % за рахунок CD<sub>4+</sub>-хелперів (38,41±2,12) % та зменшення CD<sub>8+</sub>-супресорів (24,56±2,04) %, внаслідок чого покращувалося співвідношення CD<sub>4+</sub>/CD<sub>8+</sub>-лімфоцитів (1,12±0,08) %. Одночасно із тим відмічалось достовірне зниження CD<sub>22+</sub> (20,45±1,13) % на фоні незначного підвищення кількості CD<sub>16+</sub>-лімфоцитів (12,15±0,88) %.

Зауважимо також значне покращання параметрів гуморального імунітету з нормалізацією вмісту імуноглобулінів. Так, через один місяць після проведеного лікування відмічалось зростання Ig A (1,13±0,09) г/л та Ig G (9,87±0,52) г/л на фоні достовірного зниження Ig M (1,65±0,12) г/л.

Потрібно зазначити, що у обстежуваних хворих суттєво покращувалися показники неспецифічної імунної реактивності. При аналізі результатів імунологічного обстеження через 4 тижні лікування відмічено покращання параметрів активності комплементу (241,27±12,34) гем.од., які досягли рівнів контрольної групи. Відмітимо, що вміст ЦІК за достовірного зниження у обстежуваних хворих після терапії не досягав параметрів контролю (109,47±5,65) ум.од.

Нормалізація імунограми супроводжувалась ремісією ХОЗЛ у 72,6 % хворих, тривалість якої у хворих із поєднаною патологією на фоні лікування імунофаном перевищувала тривалість у групі, яка його не отримувала на (2,3±0,3) міс., зниженням АГ і стабільним перебігом АГ.

Аналізуючи віддалені результати застосування комплексної терапії з імунофаном, зауважимо повторне погіршення імунного захисту у хворих на АГ у поєднанні із ХОЗЛ через 6 місяців, рівні параметрів імунограми були достовірно вищими від контрольної групи.

В цілому зауважимо, що застосування комплексної терапії з імунофаном було однаково ефективним як у чоловіків, так і у жінок, хворих на АГ у поєднанні із ХОЗЛ. Слід відмітити, що більш виражена ефективність імунокорегуючої дії імунофану була відмічена у пацієнтів у період загострення ХОЗЛ.

На сьогодні немає однозначної думки про значення порушень імунної реактивності у патогенезі розвитку та прогресування захворювань при поєднанні АГ та ХОЗЛ [7].

Запалення відіграє основну роль в розвитку ХОЗЛ. Експресія різноманітних молекул адгезії на поверхні нейтрофілів та на ендотелії є одним із значних етапів патогенезу ХОЗЛ [4, 13]. Деякі автори визнають, що запалення при ХОЗЛ носить не лише місцевий, але й системний характер [4, 12, 13]. Так, встановлено підвищення концентрації циркулюючих CD<sub>8+</sub> інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лейкоцитарних молекул адгезії, Е-селектину та гострофазових білків, включаючи С-реактивний білок (С-РБ), у хворих не лише в період загострення, але й у стабільному стані [12]. Однак можна припустити, що запальні та ремодуляційні фактори при поєднанні АГ та ХОЗЛ ускладнюють перебіг АГ, можуть спричиняти ураження органів-мішеней і виникнення гострих незворотних порушень мозкового, місцевого та ниркового кровообігу. Зокрема було доказано, що в розвитку уражень органів-мішеней при АГ важливу роль відіграють запальні механізми, збільшення лейкоцитів, моноцитів, CD<sub>8+</sub>-лімфоцитів і зростання кількості прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин-α (α-ФНП) та С-РБ [5].

Окрім того, на думку багатьох авторів, хронічні вогнища запалення у внутрішніх органах та потенціюють порушення системи прозапальних цитокінів, ліпідного обміну, спричиняють приєднання та розвиток атеросклерозу. Внаслідок такого поєднання патологічних процесів відбувається пошкодження ендотелію, який втрачає прозапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, що зумовлює порушення перфузії крові та розвиток гіпоксії тканин [5].

Таким чином, за результатами проведених нами досліджень підтверджено, що у пацієнтів з міст-патологією (АГ+ХОЗЛ) виявлено суттєву імунокорегуючу дію курсу комплексного лікування з включенням імунорегулюючого препарату імунофану, з переважною нормалізацією параметрів клітинної, гуморальної ланок імунної резистентності та факторів неспецифічного захисту. Вказаний курс лікування забезпечував клінічну ремісію ХОЗЛ та АГ протягом 4-6 місяців.

**ВИСНОВКИ** 1. Особливістю динаміки показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень є розвиток вторинного імунодефіциту, який проявлявся достовірним зниженням вмісту CD<sub>3+</sub> при дисбалансі CD<sub>4+</sub> та CD<sub>8+</sub>-лімфоцитів та зростанням кількості CD<sub>22+</sub>-лімфоцитів із формуванням дисімуноглобулінемії: достовірне зниження IgA, зростання Ig M та незначне зниження Ig G. Характерними також були зміни неспецифічних факторів захисту: зростання рівнів циркулюючих імунних комплексів та зниження активності комплементу.

2. Зміни імунної реактивності, які виникають у хворих із даною міст-патологією, не корегуються засобами стандартної терапії, тому у таких пацієнтів зберігається ризик ураження органів-мішеней, прогресування хвороби та виникнення ускладнень.

3. Імунофан є безпечним та клінічно ефективним засобом корекції імунних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Проблема поєднання хронічних обструктивних захворювань легень і артеріальної гіпертензії стає все більш актуальною, оскільки розповсюдженість даної патології в популяції зростає, а часте поєднання цих захворювань сприяє взаємообтяженості перебігу і прогресуванню. Тому перспективним є дослідження безпосередніх факторів та механізмів прогресування і взаємообтяження патологічного процесу при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії, а також розробка диференційованих, патогенетично обґрунтованих програм лікування хворих з даною поєднаною патологією.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Амосова К.М., Гавриленко Т.І., Січінава Д.Ш., Корніліна О.М. Вплив супутнього обструктивного захворювання легень на сироватковий вміст маркерів імунного запалення у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця // Серце і судини. – 2007. – № 4. – С. 98–103.
- Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 13–18.

3. Ільницький Р.І., Дудка П.Ф., Бичкова Н.Г., Ільницька М.Р. Типи імунних порушень та їхня корекція антигемотоксичними препаратами у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 2. – С. 99–103.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 87–93.
5. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В., Запорожська Н.М. Прозапальні фактори у хворих на артеріальну гіпертензію як об'єкт медикаментозного втручання // Український медичний часопис. – 2008. – № 2/64. – С. 51–53.
6. Лисенко Г.І., Сипок Т.О. Зміни клітинного та гуморального імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень до та після комплексної медикаментозної терапії з застосування препарату "Арбідол" // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 46–49.
7. Родионова В.В. Иммунотропные препараты в лечении хронического обструктивного бронхита // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 25–28.
8. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
9. Чернушенко К.Ф. Иммунокорректирующая терапия заболеваний легких // Журнал практичного лікаря. – 2007. – № 2. – С. 38–41.
10. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом / К.Ф. Чернушенко, Ю.И. Фещенко, И.Ф. Кругловаи др. // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 1. – С. 12–15.
11. Эффективность фенспирида (Эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита / Л.А. Яшина, Ю.И.Фещенко, М.А. Полянская и др. // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 30–37.
12. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – № 343. – С. 269–280.
13. Noguera A., Busquets X., Sauleda J. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – № 158. – P. 16645–1668.

УДК 616-092.19-02:616.155.194.2

Романюк Л.Б., Климяк С.І., Калатай Н.Р.

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТІ** – Вміст заліза в організмі відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи, оскільки, з одного боку – вільне залізо сприяє підвищенню вірулентності бактерій, а з іншого – зв'язане з білками залізо є необхідним для нормального функціонування імунітету.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИМУНОЛОГИЧЕСКИХ РАСТРОЙСТВ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТЕ** – Содержание железа в организме играет важную роль в функционировании иммунной системы, поскольку, с одной стороны – свободное железо способствует повышению вирулентности бактерий, а с другой – связанное с белками железо необходимо для нормального функционирования иммунитета.

**PATHOGENETIC ASPECTS OF IMMUNOLOGICAL VIOLATIONS AT DEFICIENCY OF IRON** – The content of iron in the organism plays an important role in functioning of the immune system, free iron increases the bacterial virulent properties, and protein binding iron is a necessary for the normal functioning of immunity.

**Ключові слова:** залізо, імунітет, анемія.

**Ключевые слова:** железо, иммунитет, анемия.

**Key words:** iron, immunity, anemia.

**ВСТУП** З давніх-давен вчені приділяли багато уваги вивченню ролі металів у функціонуванні макроорганізму. Залізо належить до біометалів, які надзвичайно важливі для нормальної роботи практично всіх біологічних систем. Близько 60 % заліза входить до складу гемоглобіну еритроцитів, головного постачальника життєво важливого кисню до тканин організму [3, 4, 7, 8, 9].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Залізо входить до складу ферментів, які забезпечують процеси дихання клітин, їх протоплазми та ядер. Щодобово відмирає приблизно 1 % наявних в організмі еритроцитів, для відновлення яких і виконання інших функцій до організму потрібно доставляти з їжею від 5 до 25 міліграмів заліза (добова потреба у ньому для дітей першого року життя становить 5-10 мг, 1-5 років – 10-15 мг, 7-17 років – 18 мг, дорослих чоловіків – 10-15 мг, дорослих жінок – 15-18 мг, вагітних – 20 мг; жінок, які годують груддю – 25 мг) [1, 2, 10, 11, 16]. Оцінюючи харчові джерела заліза, слід врахувати, що в деяких з них містяться речовини, які є перешкодою всмоктуванню заліза. До таких речовин відносять деякі харчові кислоти, таніни, фосфати, надлишок інших металів. Послаблює засвоєння заліза і нестача білка в їжі. Тому, вживаючи лише продукти

рослинного походження, людина засвоює тільки від 1 до 8 % заліза, яке в них міститься, тоді як з продуктів тваринного походження засвоюється 12-20 % вихідного його вмісту. Більш як 5 мг заліза на 100 мг продукту містять квасоля (12,4 мг), гречані крупи, просо, горіхи. У кількостях від 0,3 до 3,5 мг залізо міститься в інших злакових, овочах та фруктах. Відносно більше (враховуючи краще його засвоєння) заліза у печінці, нирках та інших м'ясопродуктах [3, 8]. Оскільки наш раціон харчування, в силу багатьох причин, далекий від ідеального, то нерідко виникає аліментарний дефіцит заліза, що веде до розвитку дефіцитних анемії.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зважаючи на розповсюдженість залізодефіцитної анемії, що коливається від 33-44,5 % у дітей грудного віку до 4-35 % у дошкільнят і школярів, та беручи до уваги, що сідеропенія розглядається як фоновий стан, котрий спричиняє більш високу захворюваність і тяжкий, іноді несприятливий перебіг інших недугів, можна розглядати дефіцит заліза як причину свого роду імунодефіциту [1]. Встановлено, що при дефіциті заліза знижується фагоцитарна активність нейтрофілів, вміст Т- і В-лімфоцитів, рівень Ig A. Усе це спричиняє більшу чутливість дітей до інфекцій. При дефіциті заліза у дітей зменшується інтенсивність його всмоктування, що ще більше посилює його нестачу. Клінічний розвиток залізодефіцитної анемії має досить чітку стадійність. Спочатку спостерігається виснаження запасів заліза в тканинах і печінці. Жодних ознак цього стану при огляді хворого не відмічається. Дослідження крові, що використовуються у звичайних клінічних лабораторіях, також здебільшого показують нормальні показники гемоглобіну, еритроцитів і навіть вмісту сироваткового заліза. Ця стадія визначається лише при застосуванні методів дослідження, що характеризують тканинні засоби заліза. У клініці це називають прелатентним дефіцитом заліза. Власне, він небезпечний тим, що при зменшенні тканинних запасів заліза засвоєння його з їжі не збільшується, а навіть зменшується, як наслідок зниження активності ферментів кишечника. В сучасній літературі широко коментується проблема залізодефіциту як фонові патології для інфекційних хвороб, зокрема, пневмонії, ГРВІ, гострого отиту, хронічного та рецидивуючого бронхіту.

Залізодефіцит може бути як однією з причин інфекційних захворювань, так і наслідком тих же хвороб. Особливо часто анемії розвиваються у дітей раннього віку, як результат перенесених інфекцій. Впродовж всього захворювання (інкубаційного періоду до реконвалесценції) в організмі хворої дитини існує порушення в обміні заліза, що в першу чергу відображається на рівні сироваткового заліза. Воно відкладається в клітинах ретикулоєритроцитарної системи в якості гемосидерозу. Окрім того, через регенерацію еритропоезу в кістковому мозку підвищується потреба в даному елементі. Одночасно збільшується потреба в аскорбіновій кислоті, тому її рівень в сироватці крові знижується. Диспротеїнемія, що розвивається при інфекційних захворюваннях у дітей, супроводжується прискоренням транспорту заліза з сироватки крові до тканин. Внаслідок всіх цих процесів зменшується кількість заліза в клітинах еритробластного ряду.

У дітей середнього та старшого віку анемії мають полідефіцитний характер і перебігають на тлі одного чи кількох вогнищ хронічної інфекції. Такі стани супроводжуються нормальними чи підвищеними ферокінетичними показниками. Зростання вмісту заліза в організмі дітей із запальними процесами може бути зумовлено розпадом клітин макрофагально-моноцитарної ланки та деяких залізовмісних ферментів, характерним для цих патологій. Крім того, існує думка, що підвищення вмісту заліза в організмі супроводжується активним утворенням вільних радикалів, наслідком якого є каскад несприятливих реакцій.

Краще зрозуміти роль залізодефіциту у механізмах імунітету допоможе з'ясування місця іонів заліза у структурі мононуклеарної системи. Бактерицидна активність фагоцитів є наслідком двох типів хімічних реакцій: кисень-залежних та кисень-незалежних, в результаті яких утворюються речовини з антибактеріальними властивостями. У першому випадку перекис водню, реагуючи з радикалом супероксиду, за наявності заліза спонукає до утворення іонів гідроксиду та кисню, що мають бактерицидну дію. Обидва радикали нестабільні, сполучаючись з ліпідами, утворюють гідропероксиди, які згубно діють на мікроорганізми.

З іншого боку кисень-незалежні реакції еволюційно значно старіші, хоча продукти, що утворюються в результаті цих перетворень мають менш виражені бактерицидні властивості. У деяких випадках вони відіграють вирішальну роль у захисті макроорганізму від інфекційних агентів. У реакціях цього типу вільне залізо стимулює продукцію каталази у фагоцитах, яка нейтралізує перекис водню, таким чином запобігаючи включенню останнього у реакції із міємопероксидазою чи супероксидом.

Вільне залізо не лише нейтралізує захисні властивості фагоцитів, але й стимулює ріст мікроорганізмів. Одноклітинні організми з метою засвоєння вільного заліза «навчилися» продукувати сидерогени, які зв'язують атоми заліза, а спеціальні транспортні системи доставляють його для внутрішньоклітинного вжитку.

Боротьба за залізо змусила мікроорганізми до різних форм співжиття і конкуренції, оскільки вільного його в організмі дуже мало, а основна маса знаходиться у вигляді лактоферину та трансферину. На відміну від бактериостимулюючої ролі вільного заліза, лактоферин у вторинних гранулах нейтрофілних лейкоцитів чи трансферин крові зв'язують його і тим самим пригнічують ріст мікроорганізмів.

Отже, вільне залізо має ряд можливостей знижувати імунні функції організму: по-перше – стимулює ріст мікроорганізмів, які використовують його для своєї життєдіяльності; по-друге – стимулює в клітинах макроорганізму продукцію каталази, що інактивує перекис водню і не дає можливості утворюватись продуктам з бактерицидними властивостями; по-третє – вільне залізо приймає електрон, продукований у клітинних оболонках дією нікотинаміда-

диніннуклеотидфосфатної оксидази, і тим перешкоджає утворенню токсичного для бактерій супероксиду.

З іншого боку, у наукових дослідженнях доведено участь заліза у забезпеченні процесів клітинного імунітету, а саме: мітотичної активності Т-клітин за рахунок зменшення при сидеропенії проліферативної відповіді Т-клітин на мітогени; контролю за диференціюванням клітин, який забезпечується достатнім надходженням заліза через трансферинові рецептори; повноцінного фагоцитозу; підтримання високої активності природних кілерів, підтриманням бактерицидної здатності сироватки [14, 23].

Враховуючи ряд перерахованих вище факторів, слід зазначити, що для імуногенезу макроорганізму важливе значення має вміст білків, з якими зв'язується залізо і таким способом інактивується, залучаючись до метаболізму всередині організму людини. Білковий дефіцит може мати як екзогенне, так і ендогенне походження. Анемії здебільшого є полідефіцитними, тому поряд з нестачею заліза спостерігається і нестача білків. Оскільки вирішальну роль у обміні і синтезі протеїнів відіграє печінка, то патологія гепатобілярної зони також має вплив на імунність, пов'язану із використанням заліза.

**ВИСНОВКИ** Таким чином залізодефіцит, з одного боку, є причиною частих інфекційних хвороб, а з іншого – наслідком тієї ж групи захворювань, замикаючи при цьому коло причинно-наслідкових зв'язків, розірвати яке можна лише корекцією харчування, що забезпечить адекватне поступлення заліза, та правильним лікуванням як основного захворювання, так і медикаментозною корекцією залізодефіциту при інфекційній патології. Зважаючи на це, очевидно стає необхідність дослідження показників крові, що свідчать про забезпеченість залізом, у осіб з частими інфекційними захворюваннями, особливо у дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія. – К.: Науковий світ, 2001. – 131 с.
2. Левина А.А. Цветасва Н.В., Колошейнова Т.И. Клинические, биохимические и социальные аспекты железодефицитной анемии // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 3. – С. 51-55.
3. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. биологии. – 1993. – Т. 113, Вып. 3. – С. 286-296.
4. Погурська С.О. Роль сидеропенічного синдрому у патогенезі і клініці хронічного рецидивуючого бронхіту і методи його корекції: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Тернопіль, 2005. – 19 с.
5. Дворчина Л.Й., Манто І.Ю., Кіш Н.Й. Лікувальне харчування при анеміях. – Ужгород: 2000 – 34 с.
6. Баев В.М. Синдром неспецифических гемолитических нарушений (феномены высокой и низкой вязкости цельной крови). Тромбоз, гемоостаз и реолог. – 2001. – С. 39-42.
7. Погурська С.О. Особливості обміну заліза у дітей із хронічним та рецидивуючим юрэнхітом // Перинатолгія і педіатрія. – 2003. – № 4. – С. 63-8.
8. Воложанин Д.А., Калинина Н.М., Князев П.С. Иммунитет и питание // Рос. биомед. журн. – 2005. – Т. 6 – С. 626-647.
9. Здоров'я населення та діяльність галузі охорони здоров'я України в 2001-2005 роках (статистично-аналітичний довідник). – ЦМС МОЗ України, 2006.
10. Зубаренко О.В., Гуриєнко К.О. Метаболічна корекція залізодефіцитних анемії у дітей // Сучасна педіатрія. – 2006. – № 1 (10) – С. 110-112.
11. Казюкова Т.В. Показатели феррокинетики при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей раннего возраста // Педіатрія. – 2004. – № 3. – С. 42-48.
12. Копина М.Н. Многофакторный анализ развития железодефицитных состояний и изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных железодефицитной анемией // Вестник Новгородского государственного университета. – 2000. – № 14 – С. 34-38.
13. Марушко Ю.В., Лісоченко О.О. Вміст окремих мікроелементів при залізодефіцитних станах у дітей // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2007. – Вип. 16, 3 кн. – С. 207-211.
14. Марушко Ю.В., Лісоченко О.О., Макаров А.С., Московенко О.Д. Особливості мікроелементного статусу у дітей на сучасному етапі // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця «Стоматологічне здоров'я – дітям України». – 2007. – С. 144-145.

15. Марушко Ю.В., Лісоченко О.О., Московенко О.Д. Сучасний стан проблеми залізодефіцитних станів у дітей // Охорона здоров'я України. – 2007. – № 1 (25). – С. 33-34.
16. Нетребенко О.К., Щеплягіна Л.А. Иммунонутриенты в питании детей // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 6. – С. 21-26.
17. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2003-2004 роки. – ЦМС МОЗ України, 2005.
18. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2004-2005 роки. – ЦМС МОЗ України, 2006.
19. Растворимые рецепторы трансферина: значение в диагностике анемий / Карамян Н.А., Казанец Е.Г., Айвазова Д.Х. и соавт. // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 4. – С. 40-42.
20. Синевич О.Ю., Степнов М.И. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: некоторые аспекты метаболических нарушений, их медикаментозная коррекция // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 54-59.
21. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Мир, 2004. – 215 с.
22. Ткаченко С.К., Громнацька Н.М. Залізодефіцитна анемія у дітей – важлива проблема сьогодення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 6 – С. 9-13.
23. Andrews N.C. Iron metabolism and related disorders. – Chavanes-de-Bogis; Geneva, 2002. – P. 1-5.
24. Ibs K.-H., Rink L. Zinc-Altered immune function // J.Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 1452-1456.

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.22-002-056.3

Ковалик А.П.

### ХРОНІЧНИЙ НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНИЙ ЛАРИНГІТ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Російський університет Дружби народів

**ХРОНІЧНИЙ НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНИЙ ЛАРИНГІТ** – Для лікування хронічного набряково-поліпозного ларингіту з I і II ступенем величини поліпів застосовано десенсибілізуючу терапію і електрофорез з дипроспаном на гортань. При III ступені величини поліпів після хірургічного їх видалення в основу голосової складки вводили по 0,5 мл дипроспану.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ОТЕЧНО-ПОЛИПОЗНЫЙ ЛАРИНГИТ** – Для лечения хронического отеочно-полипозного ларингита с I и II степенью величины полипов применено десенсибилизирующую терапию и электрофорез с дипроспаном на гортань. При III степени величины полипов после хирургического их удаления в основание голосовой связки вводили по 0,5 мл дипроспана.

**CHRONIC HYPOSTASIS-POLYPUSIS LARYNGITIS** – For the treatment of chronic hypostasis-polypusis laryngitis with I and II degree of polypuses prevalence the desensibilization therapy is applied and electroforesis with diprospan on the larynx. At the III degree of polypuses spreading after their surgical removal into the basis of the vocal fold was introduced 0,5 ml of diprospan.

**Ключові слова:** ларингіт Рейнке, дипроспан, лікування.

**Ключевые слова:** ларингит Рейнке, дипроспан, лечение.

**Key words:** Reynke laryngitis, diprospan, treatment.

**ВСТУП** Однією з форм обмеженого гіпертрофічного ларингіту є його набряково-поліпозна форма – ларингіт Рейнке. Захворювання зустрічається в основному у віці від 30 до 60 років. В більшості випадків для даної патології характерні загострення процесу 1-2 рази протягом року. Тривалість кожного загострення складає 2 – 3 міс. Основними симптомами при ларингіті Рейнке є хрипота, зміна тембру і сили голосу, швидка його втома, біль в горлі і гортані після голосового перевантаження. Причинами виникнення ларингіту Рейнке більшість дослідників вважає хронічне запалення гортані, куріння, вживання алкоголю, дію несприятливих виробничих факторів (пил, дим, агресивно-хімічні речовини) (В.Ф.Антонив и соавт., 2000; Е.В.Демченко, 2003).

Лікування хворих на хронічний набряково-поліпозний ларингіт пов'язано з великими труднощами, оскільки відсутня патогенетична терапія. За даними багатьох авторів (Л.Б. Дайняк и соавт., 1971; М.Г. Барадулина., 1980) позитивний терапевтичний ефект при лікуванні хронічного набряково-поліпозного ларингіту відмічено при застосуванні аерозольної суміші антибіотиків, кортикостероїдів, антигістамінних препаратів, протеолітичних ферментів. Однак проведене лікування в більшості випадків або не дає позитивного ефекту, або ж в найближчий час виникає рецидив захворювання. Набагато менше досліджень при даній патології присвячено мікрохірургії гортані, відсутні роботи щодо застосування глюкокортикостероїдів в ін'єкціях при їх ендоларингеальному введенні.

Метою нашого дослідження було розробити схему консервативного лікування хронічного набряково-поліпозного ларингіту в комбінації з хірургічним втручанням.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під нашим спостереженням перебувало 57 хворих з ларингітом Рейнке. Із них осіб чоловічої статі було 38 і жіночої – 19. Вік хворих – від 32 до 63 років. Усі пацієнти були курцями з тривалим стажем. У більшості хворих (51) поліпи локалізувались на обох головних складках і лише у 6 – на одній.

На нашу думку, лікарська речовина буде надавати найбільш тривалу і активну дію при введенні її в тканину в ін'єкціях або з допомогою електрофорезу. Електрофорез – метод одночасної дії постійного струму і лікарського препарату. При електрофорезі постійний струм є не лише носієм іонів, але і активним біологічним стимулятором, викликаючи різноманітні фізікохімічні метаболічні реакції в організмі, створює сприятливий фон для специфічної дії лікарського препарату навіть при невеликій його концентрації (А.И.Журавлев и соавт., 1980).

Оскільки вибір методу лікування при поліпах гортані залежить від величини поліпів (а за величиною вони бувають досить різноманітні), то для уніфікації показань до лікування, а також визначення його ефективності необхідно чітко встановити стан патологічного процесу в гортані при даній патології. Виходячи з цього ми запропонували класифікацію визначення величини поліпів гортані при цьому захворюванні. Вона відображає також ступінь їх поширення.

I ступінь (малий поліп) – поліпозно змінений край однієї або обох голосових складок у вигляді крайового набряку, що не перевищує в найширшій його частині 1 – 2 мм.

II ступінь (поліп середньої величини) – однобічний поліп, що виступає в просвіті гортані на 3 – 4 мм.

III ступінь (великий поліп) – поліп, який звужує просвіт гортані, виступає в гортань на 5 – 7 мм і викликає явища стенозу.

Із 57 спостережуваних хворих поліпи I ступеня виявлені у 22 осіб, II – у 23 і III ступеня – у 12 осіб.

Всім хворим, незалежно від поширеності патологічного процесу в гортані, спершу призначали консервативне лікування: електрофорез на гортань з дипроспаном, десенсибілізуювальну терапію тощо. Електрофорез з дипроспаном проводили щоденно 2 рази на день (вранці і ввечері о 17 год) по 10 хв протягом 6 днів, здійснювали його з анода в безперервному режимі при силі постійного струму 1 мА на ділянку гортані (проекція щитоподібного хряща). Лікування хворі перенесли добре, алергійних реакцій не спостерігалось.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В процесі лікування хворим щоденно проводили непряму ларингоскопію. При цьому звертали увагу на колір слизової оболонки гортані, колір поверхні поліпів, визначали їх величину. Після перших 2 – 3 сеансів слизова оболонка гортані ставала більш зволоженою і менш набряклою. Із зменшенням поліпів хворі відмічали покращення тембру голосу, підсилення його гучності. На відчуття строннього тіла в гортані до лікування скаржилось 48 пацієнтів. В процесі лікування (від 6 до 14 днів) вищеназваний симптом зник у 43 хворих. На кашель скаржились всі пацієнти. В процесі лікування зменшення інтенсивності кашлю відмітили 49 осіб. Досить частою скаргою (у 52 хворих із 57) була зміна тембру голосу і послаблення його гучності. Застосування запропонованої терапії сприяло нормалізації цих параметрів голосу у 45 осіб.

Можна відмітити явну динаміку суб'єктивних відчуттів хворих і даних ларингоскопії. Вже на 4-й день від початку лікування у більшості хворих поліпи зменшувалися, набували більш чітких контурів. Межа між набряком і здоровою тканиною у верхній поверхні голосової складки ставала чіткою. У хворих з поліпами I і II ступенів поширення межа ставала чіткою в строк від 4 до 8 днів, а у пацієнтів з III ступенем – значно пізніше (10 – 12 день). Слід відмітити, що в жодному випадку відразу після закінчення курсу лікування поліпи повністю не зникали. У пацієнтів з поліпами I ступеня поширення після лікування залишалась пастозність краю голосової складки, а у пацієнтів з II і III ступенями поширення поліпів – вони значно зменшувались. Вигляд голосової складки нормалізувався протягом 10 – 14 днів після завершення терапії.

Проведене консервативне лікування виявилось ефективним у 20 із 22 пацієнтів з I ступенем величини поліпів і у 17 із 23 – II ступенем. У 12 пацієнтів з III ступенем вели-

чини поліпів хоч і відмічено їх зменшення (голосова щільна розширювалась), проте у жодного хворого вони не зникли повністю, або ж зменшились до такої міри, щоб можна було обійтись без хірургічного втручання. А тому у всіх 12 пацієнтів із III ступенем поширеності поліпів, а також у 3 пацієнтів – з II, проведено хірургічне їх видалення. Двоє пацієнтів з I ступенем величини поліпів і троє – з II ступенем, у яких після консервативного лікування поліпи не зникли, від хірургічного втручання відмовились, оскільки вони після проведеної терапії почували себе добре.

Хірургічне видалення поліпів виконували під операційним мікроскопом при п'ятикратному збільшенні. Розріз проводили по нижній межі прикріплення поліпа до голосової складки, виступаючи на 1 – 2 мм допереду від голосового відростка черпакуватого хряща. Поступово відділяли поліп від голосової складки ззаду наперед. Особливу обережність проявляли при висіченні поліпа спереду (поблизу передньої комісури), щоб не пошкодити або ж не відшарувати від неї слизової оболонки. Тому поліп відсікали, не доходячи до комісури на 2 мм. Аналогічне хірургічне втручання проводили і на протилежній голосовій складці.

Після видалення поліпів з голосової складки в її основу при прямій ларингоскопії проводили ін'єкції суспензії дипроспану. З цією метою використовували спеціальний шприц з довгою голкою. В основу голосової складки вводили 0,5 мл препарату. При одночасному видаленні поліпів з обох голосових складок використовували 1 мл препарату, який вводили по 0,5 мл в основу кожної голосової складки. Всім пацієнтам препарат вводили одноразово. Після операції і ендоларингеального введення дипроспану якихось ускладнень не спостерігалось, на другу добу після операції при мікроларингоскопії реактивних явищ в гортані не спостерігалось, відмічалась нормалізація ларингоскопічної картини, голос покращувався вже на 2 – 3-ю добу.

Із 15 оперованих пацієнтів у віддалений період (через 1 – 3 роки) були оглянуті 12 осіб (з 3 – зв'язок втрачено). Із них у 11 наступило виздоровлення, у 1 виник рецидив захворювання.

**ВИСНОВОК** Запропонована нами методика консервативного лікування (електрофорез дипроспану на гортань і десенсибілізуювальна терапія) хворих на ларингіт Рейнке з I і II ступенями величини поліпів, а також хірургічного видалення поліпів з ендоларингеальним введенням в основу голосової складки дипроспану при III ступені величини поліпів виявилась досить ефективною і може бути рекомендована для застосування в клінічній практиці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антонив В.Ф., Сотникова С.В. Полипозная гиперплазия голосовых складок //Вестник первой обл. клинич. больницы. – Екатеринбург, 2000. - №1. – С. 30 – 32.
2. Барадудина М.Г. Клиника, диагностика и лечение больных с предраковыми поражениями слизистой оболочки гортани //Журнал ушн., нос. и горл.болезн. – 1988. – № 3. – С. 1 – 6.
3. Дайняк Л.Б., Алимов А.Н. Хронический воспалительный отёк истинных голосовых связок //Журнал ушн., нос. и горл.болезн. – 1971. – № 4. – С. 36 – 40.
4. Демченко Е.В. Диагностика и лечение хронического гиперпластического ларингита //Российская оториноларингология. – 2003. – №4, Т. 7. – С. 47 – 50.
5. Журавлев А.И., Акопян В.Б., Куликова О.В. Качественные различия электро- и фонофореза лекарственных веществ в живой ткани. //Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1980. – № 1. – С. 25 – 30.

## ОНИХОГРИФОЗ: ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**ОНИХОГРИФОЗ: ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ** – Проспективно проаналізовано за п'ятирічний період (2003–2007) 427 випадків деструктивного оніхомікозу. Узурування і деструкція центральної частини нігтя були типовими для 67,92 % трихофітійних уражень. Діагностовано 51 випадок оніхогрифозу у хворих 55–83 років; 40 із них асоційовані із вторинним врослим нігтем. Запропоновано два нові методи видалення нігтьових пластин у хворих на оніхогрифоз, ускладнений вросанням нігтя, які враховують клініко-патоморфологічні особливості і менш травматичні, порівняно із стандартними методиками оніхоектомії.

**ОНИХОГРИФОЗ: ХІРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ** – Проспективно проаналізовано за п'ятирічний період (2003–2007) 427 випадків деструктивного оніхомікоза. Узурирование и деструкция центральной части ногтя были типичными для 67,92 % трихофитийных поражений. Диагностировано 51 случай онихогрифоза в больных 55–83 лет; 40 из них – ассоциированные с вторичным вросшим ногтем. Предложено два новых метода удаления ногтевых пластин у больных онихогрифозом, осложненным врастанием ногтя, которые учитывают клинико-патоморфологические особенности и менее травматичны по сравнению со стандартными методиками онихоэктомии.

**ONYCHOGYPHOSIS: SURGICAL ASPECTS OF COMPLEX TREATMENT** – 427 cases of micotical nail destruction for five years period (2003–2007) are analysed. Nail plate usuration and hypertrophia were typical for 67,92 % trichophthal defeats. Onychogryphosis is formed in 51 cases in the 55–83-year-old patients; 40 of them are associated with secondary ingrown nail. There have been offered two new onychectomy methods in the onychogryphosis, complicated ingrowing toenail, which take into account clinical and morphological features and less traumatism in comparison with standard techniques of onychectomy.

**Ключові слова:** оніхомікоз, трихофітія, оніхогрифоз, врослий ніготь, оніхоектомія.

**Ключевые слова:** онихомикоз, трихофития, онихогрифоз, вросший ноготь, онихоэктомия.

**Key words:** onychomycosis, trichophytia, onychogryphosis, ingrown nail, onychectomy.

**ВСТУП** Прояви оніхомікозу характеризуються різноманітністю дистрофічних змін нігтьових пластинок: від поперекових смуг (лінії Бо) до оніхолізісу і атрофії нігтьових пластинок в одних випадках і гіпертрофії нігтів та оніхогрифозу – в інших [5, 6]. Відповідно до макроскопічних змін оніхомікотичне ураження поділяють на поверхневий мікоз, проксимально- та дистально-латеральний оніхомікоз, піднігтьовий гіперкератоз та оніхогрифоз [4, 5, 13]. До деструктивних та ускладнених форм оніхомікозу відносять піднігтьовий гіперкератоз з оніхолізісом або оніхогрифоз з формуванням піднігтьового панариція та вросанням нігтя, а також гнійну мікотичну пароніхію [4, 14]. Оніхогрифоз нерідко виникає внаслідок тотального “термінального” ураження патогенним грибом усіх структур нігтя та його росткової зони [1, 2, 4, 6, 7]; характеризується наявністю деформованої “безформеної”, бурого або сіро-коричневого кольору однорідної консистенції, надзвичайно твердої нігтьової пластини, – тотальний гіперкератоз з кальцинозом та деформацією [2, 4]. Частіше трапляється на великих пальцях ніг [5–7]. Оптимізації комплексного лікування оніхомікозів присвячена значна кількість закордонних [8–12] та вітчизняних публікацій [1, 5–7], проте у жодній із них не представлено клінічно-обґрунтованого алгоритму лікарської тактики та недостатньо охарактеризовано роль хірургічних методик видалення нігтя при “деструктивних” формах – піднігтьовому гіперкератозі та оніхогрифозі.

Мета роботи – вивчити клініко-морфологічні особливості, запропонувати методи видалення нігтьових пластин у хворих на оніхогрифоз.

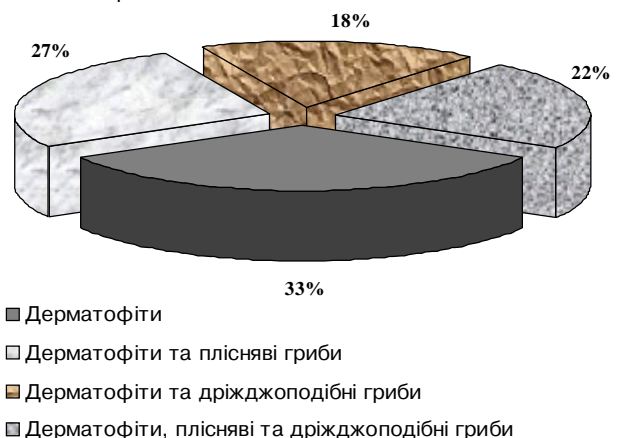
**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Проспективно проаналізовано за п'ятирічний період (2003–2007р.р.) 427 випадків дест-

руктивного оніхомікозу у хворих, прооперованих в хірургічних відділеннях комунальної 4 міської лікарні, клінічних поліклінік №2 і №5 м. Львова. Всі хірургічні втручання виконано адекватно з врахуванням домінуючих нозологічних форм і клінічних варіантів ураження. Проведено комплексне дослідження для ідентифікації окремих варіантів ураження нігтів в порівнянні з нозологічними формами і особливостями клінічної картини.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Для піднігтьового гіперкератозу характерне ураження субоніхеального простору з подальшим формуванням сегментарного чи тотального оніхолізісу [1, 4, 5, 7, 12, 13]. У 29,98 % випадків формується піднігтьова дерматофітома – псевдопухлинний утвір [9, 10, 13, 14], що складається з епітелізованих ділянок кальцинованих гіперкератодних мас і організованих мікотичних мікроабсцесів, що містять друзи патогенних грибів [9, 14]. Піднігтьовий гіперкератоз і дерматофітома викликають припіднімання, деформацію та деструкцію центральної частини нігтя; внаслідок компресії епоніхеальними краями наволокітєвих валиків виникає вторинний врослий ніготь [4]. Відбувається узурування та деструкція центральної частини нігтя [2, 4], – цей процес є типовим для 67,92 % трихофітійних уражень. Нами вивчено особливості клінічного перебігу і патогенетично обґрунтовано на основі даних літератури та власних спостережень доцільність і ефективність деяких методик оперативних втручань на нігтьових пластинах при їх мікотичному ураженні у хворих на оніхогрифоз, асоційований з врослим нігтем 1 пальця стопи [2–4]. Всього виявлено 51 випадок оніхогрифозу у хворих віком 55–83 років; 40 з них – асоційовані з вторинним врослим нігтем. Таким чином, конгломерат нігтьової пластини, піднігтьового гіперкератозу і трихофітоми в 11,94 % загальної вибірки формували оніхогрифоз. При мікологічному дослідженні субоніхеального зскрібка констатовано домінування трихофітії – *tr. rubrum* (рис. 1).

Нами констатовано, що дерматофіти наявні у всіх випадках оніхогрифозу; асоціацію з пліснявими грибами підтверджено у 49 %, з дріжджоподібними грибами – у 40 % парціальної вибірки. Ці дані корелюють з результатами «Ахілес-проекту» [7, 13, 14], згідно з яким у 45,7 % досліджуваних констатовано наявність дерматофітних і пліснявих грибів.



**Рис. 1.** Випадки оніхогрифозу: розподіл за збудниками мікотичних уражень.

Недоліками відомих способів оніхоектомії [4, 6, 9, 13, 14] є неврахування морфологічних особливостей мікотичного оніхогрифозу, що полягає у кальцинозі та деформації нігтьової пластини, наявність високого ризику додаткової контамінації матриксу нігтя патогенною флорою [4, 6]; недостатній візуальний контроль для виконання мобілізації нігтя та парціальної маргінальної матриксектомії в ділянці вrostання, травматичність процедури висічення нігтьової пластини [5, 6, 13].

Для хірургічної корекції оніхогрифозу, ускладненого двостороннім вrostанням нігтя, вважаємо найдоцільнішим виконання його абляції (екстирпації нігтьової пластини з тотальною коагуляцією росткової зони та матриксу) [2-4]. Враховуючи важкість хірургічного лікування оніхогрифозу стандартними методами, ми запропонували спосіб, який може застосовуватися у дерматології для видалення нігтя при мікотичному оніхогрифозі (Патент України N 28591, МПК А 61В 17/00, зареєстр. 10. 12. 2007 р.), коли мобілізація нігтьової пластини іншими способами є неможливою [2]. Вrostання нігтьової пластини у цих пацієнтів має вторинний характер і виявляється як віддалене ускладнення оніхомікозу, зокрема – гіперкератозу як компресійного чинника. В основу запропонованої нами методики поставлено завдання вдосконалити спосіб атипичного видалення нігтьової пластини при оніхогрифозі, ускладненому патологічною компресією епоніхеальних тканин шляхом зміни спрямованості хірургічного доступу і техніки мобілізації та відшарування патологічно зміненого нігтя [2, 3].

Виконували лінійний розтин через ретроніхеальний (позадунігтьовий) валик, який продовжували півмісяцево у дистальному напрямку на епоніхеальний валик, висікаючи останній тотально до візуалізації краю нігтя. Распатором формували канал, тупим шляхом послідовними рухами відділяли оніхогрифозно змінену нігтьову пластину у контрлатеральному напрямку, протилежному стороні вrostання. Нігтьову пластину фіксували затискачем та видаляли. Виконували парціальну матриксектомію. За цією методикою здійснено 12 оніхоектомій. Розширеним латеральним доступом до врослого краю оніхогрифозного нігтя та відсепаруванням нігтя распатором шляхом мобілізації нігтьової пластини не спереду, а збоку (зі сторони вrostання) досягається одномоментна корекція оніхокриптозу та зменшення травматичності [4, 6, 7], а також добрий візуальний контроль усіх маніпуляцій.

У інших 28 хворих з двостороннім вrostанням оніхогрифозного нігтя нами застосовано двобічну блокоподібну епоніхектомію з формуванням ретроніхеального клаптя за Канавелом на ретроградне видалення нігтьової пластини “вилущуванням” тупим шляхом зі сторони росткової зони. Відступивши на 1-2 міліметри медіальніше від краю патологічно зміненого епоніхеального валика, виконували лінійний розтин довжиною 0,7 мм через ретроніхеальний валик. Зі сторони ретрооніхеальних тканин розтин продовжували півмісяцево у дистальному напрямку на патологічно змінений епоніхеальний валик. Останній висікали en bloc (одним блоком) разом з гнійно, некротично, фіброзно зміненими м'якими тканинами, гіпергрануляціями. Аналогічним чином висікали інший контрлатеральний епоніхеальний валик, візуалізуючи вросені краї нігтьової пластини та формуючи ретроніхеальний клапоть. Останній відсепарували дозою, чим забезпечували доступ до основи оніхогрифозно зміненого нігтя та його росткової зони. Здійснювали висічення нігтьової пластини шляхом мобілізації за проксимальний кінець затискачем типу “moskit” та її “вилущування” тупим шляхом зі сторони росткової зони.

Висікали та діатермокоагулювали матрикс нігтя в ділянці вrostання. Усім хворим у післяопераційному періоді проводили системну пульс-терапію ітраконазолом [1, 10-12] та обробку ран місцевим антимікотиком – тербінафіновою маззю (Ламізил) [6, 7, 10, 11]; також за показаннями призначали судинорозширювальну терапію [4, 5, 7, 14], анагетіки. Застосуванням оригінальної послідовності мобілізації оніхогрифозно змінених нігтів ми досягали зменшення інтраопераційної травми неуражених ділянок нігтьового ложа, зниження інтенсивності патологічного процесу та больового синдрому, що детермінувало швидше загоєння ранової поверхні у післяопераційному періоді.

**ВИСНОВКИ** Оніхогрифоз є термінальною формою оніхомікотичного ураження, характеризується не лише потовщенням нігтьової пластини, але й викривленням нігтя (нігті у вигляді кігтів, гіпертрофовані, подовжені, зігнуті), що є причиною його вторинного вrostання та створює технічні труднощі при оніхоектомії. Дерматофітну інфекцію констатовано у всіх випадках оніхогрифозу, асоціацію *tr. rubrum* з пліснявими грибами діагностовано у 49 % та з дріжджоподібними грибами – у інших 40 % хворих. Запропоновано два нові методи видалення нігтьових пластин у хворих на оніхогрифоз, ускладнений оніхокриптозом (вrostанням нігтя), що враховують клініко-патоморфологічні особливості і є менш травматичними у порівнянні з стандартними методиками оніхоектомії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аксенова О.В., Лесницкий А.И., Лесницкий А.А. Пульс-терапия орунгалом больных онихомикозами стоп // Укр. журнал дерматол. венерол. косметол. – 2001. – № 82. – С. 68–69.
2. Вергун А.Р. Спосіб видалення нігтя при оніхогрифозі, ускладненому компресією епоніхеальних тканин та оніхокриптозом. – Патент України № 28591, МПК А 61В 17/00. – (зареєстр. 10. 12. 2007 р.);
3. Вергун А.Р. Спосіб хірургічного доступу для виконання крайової резекції нігтя при ускладненому оніхокриптозі. – Патент України № 28596, МПК А 61В 17/00. – (зареєстр. 10. 12. 2007 р.);
4. Котик В.В., Вергун А.Р. Оніхомікоз стопи: етіологічне та патогенетичне обґрунтування деяких хірургічних аспектів комплексного лікування // Практична медицина. – 2005. – Т. XI, № 3. – С. 27–33.
5. Пути повышения эффективности системной терапии микозов кожи стоп и ее придатков с учетом особенностей жизнедеятельности и патоморфоза патогенных грибов / Коляденко В.Г. и др. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2001. – №2–3. – С. 62–67.
6. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Что такое комбинированная терапия и как ее можно использовать при онихомикозах // Успехи медицинской микологии. – 2004. – №. 4. – С. 339–342.
7. Тарасова И.О., Сергеев А.Ю., Лысенко В.И. Эффективность комбинированной терапии тяжелых форм онихомикоза // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т. 4, № 2. – 94 с.
8. Baran R., Hay R.J. New evidence for the efficacy of combination therapy in onychomycosis // Br. J. Dermat. – 2001. – № 145. – P. 60–61.
9. Burkhart C.N., Burkhart C.G., Gupta A.K. Dermatophytoma: recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – V. 47, № 4. – P. 629–631.
10. Cribrier B., Paul J. Long-term efficacy of antifungal in toenail onychomycosis: a critical review // Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 145. – P. 446–452.
11. Gupta A.K., Gregurek-Novak T. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin, and ketoconazole in the treatment of Scopulariopsis brevicaulis causing onychomycosis of the toes // Dermatology. – 2001. – Vol. 202. – P. 235–238.
12. Gupta A.K., Konnikov N., Lynde C.W. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – P. 479–484.
13. Office-based confirmation of onychomycosis: a U.S. prospective survey / B.E. Elewski et al. // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 2133–2138.
14. Sigurgeirsson B. The L.I.O.N. Icelandic extension study and prognostic factors for the long-term cure of onychomycosis // JEADV. – 2002. – Vol. 16. – P. 98.



**СТАН КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА З СУБ'ЄКТИВНИМ ВУШНИМ ШУМОМ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

СТАН КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА З СУБ'ЄКТИВНИМ ВУШНИМ ШУМОМ – Стаття присвячена вивченню кисневого балансу у хворих з вертебро-базиллярною недостатністю та аурикулярним синдромом. Встановлено достовірне в 1,6 раза (P<0,001) зростання споживання кисню цією категорією пацієнтів. Наголошується на необхідності застосування в їх терапії антидепресантів. Лікування останніми призводило до достовірного зменшення вищезазначеного показника та суб'єктивного покращання стану хворих.

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СУБЪЕКТИВНЫМ УШНЫМ ШУМОМ – Статья посвящена изучению кислородного баланса у больных с вертебро-базиллярной недостаточностью и аурикулярным синдромом. Установлено достоверное в 1,6 раза (P<0,001) возрастание потребления кислорода этой категорией пациентов. Подчеркивается необходимость применения в их терапии антидепрессантов. Лечение последними приводило к достоверному уменьшению вышеназванного показателя и субъективному улучшению состояния больных.

OXYGEN HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH VERTEBRO-BASILAR FAILURE AND TINNITUS – The article is devoted to investigation of oxygen balance of patients with vertebro-basilar and auricular syndromes. It was observed increasing of oxygen consumption in 1,6 times (P<0,001) more than in normal persons. Authors consider that antidepressants should be obligatory used for treatment of such patients.

**Ключові слова:** вертебро-базиллярна недостатність, тинітус, антидепресанти.

**Ключевые слова:** вертебро-базиллярная недостаточность, тинитус, антидепрессанты.

**Key words:** vertebro-basilar failure, tinnitus, antidepressants.

**ВСТУП** Перебіг вертебро-базиллярної недостатності або синдрому вертебральної артерії часто супроводжується аурикулярним синдромом у вигляді суб'єктивного шуму у вухах, або тинітусу [1]. Лікування останнього є значною проблемою, вирішенню якої присвячені численні рандомізовані багатоцентрові дослідження [1, 2]. Тинітус є надзвичайно неприємним симптомом для осіб, що страждають від нього. Зокрема, рівень самогубств серед цих хворих в декілька десятків разів перевищує такий в звичайній популяції [2].

Будь-який стрес викликає зростання споживання кисню, що посилює гіпоксичні процеси. Ймовірно, що у хворих з тинітусом будуть спостерігатись подібні порушення, які потребуватимуть відповідної корекції. Питання дослідження стану кисневого балансу у таких хворих є досить актуальним, оскільки отримані результати дадуть можливість оп-

тимізувати результати їх лікування та підвищити якість життя цих хворих. Наявність хронічного тинітусу, згідно з висновками численних досліджень, прирівнюється за впливом на організм та якість життя з синдромом хронічного болю. Важливість корекції такого стану підтверджується вкрай низькими показниками якості життя хворих на цю патологію.

Метою даного дослідження було вивчення стану обміну кисню у хворих на вертебро-базиллярну недостатність та аурикулярний синдром у вигляді шуму у вухах, або тинітусу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 18 хворих на вертебро-базиллярну недостатність та аурикулярний синдром у вигляді вираженого тинітусу. Діагноз вертебро-базиллярної недостатності встановлено після проведення магнітно-ядерно-резонансного сканування та наявності відповідних критеріїв цього захворювання.

До лікування хворих обстежували за допомогою оксиметрії (оксиметром "Unistat") [3], тетраполярної реографії [4]. Парціальний тиск кисню в артеріальній крові визначали за допомогою полярографа LP7e [5, 6]. На основі даних оксиметрії та показника хвилинного об'єму крові, визначеного реографічно, вираховували величини доставки (DO<sub>2</sub>), споживання (VO<sub>2</sub>) кисню організмом [3], величину внутрішньолегового шунтування крові У [7].

Хворих було поділено на три групи по 6 осіб. В першій групі пацієнтів лікували комбінацією стугерону (0,6 мг/кг/добу), кавінтону (0,1 мг/кг/добу), бетасерку (24 мг/добу). В другій групі крім цієї терапії застосовували афобазол (0,3 мг/кг/добу). Пацієнтів третьої групи лікували комбінацією антидепресантів: ікселу (1 мг/кг/добу) та амітриптиліну (1 мг/кг/добу). Лікування проводили протягом 2 місяців. Всім пацієнтам до та після лікування пропонували оцінити якість життя за 10-бальною системою. Всі вищеприписані дослідження повторювали через 2 місяці від початку лікування. Для контролю були оцінені відповідні показники у 15 здорових осіб віком від 40 до 60 років. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакету програм для персонального комп'ютера STATISTIKA [8].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Ми спостерігали достовірну різницю між деякими величинами обміну кисню у досліджуваних пацієнтів в порівнянні зі здоровими (табл. 1).

**Таблиця 1. Показники кисневого гомеостазу у хворих на вертебро-базиллярну недостатність та тинітус**

Досліджувані параметри	Здорові особи	Вихідні дані	Хворі на вертебро-базиллярну недостатність, тинітус, лікування		
			Стугерон, кавінтон, бетасерк	Стугерон, кавінтон, бетасерк, афобазол	Іксел, амітриптилін
SaO <sub>2</sub> , %	96,0±1,0	96,0±1,0	96,0±1,0	96,0±0,5	96,0±1,0
SvO <sub>2</sub> , %	64,2±2,4	47,9±1,5*	47,3±3,6*	52,5±3,4	62,8 ±3,2**
Проба Штанге, с	35,3±2,2	15,7±2,0*	15,2±2,1*	15,4±2,4*	35,2±2,8**
DO <sub>2</sub> , мл/хв/м <sup>2</sup>	601,0± 14,3	632,0±15,4	620,6±11,4	615,1±24,5	611,0±10,1
VO <sub>2</sub> , мл/хв/ м <sup>2</sup>	140,5± 9,6	267,2±8,8*	276,1±8,3*	210,2±11,1*	158,2±9,6 **
У, л/хв	0,11± 0,01	0,28±0,02*	0,28±0,02*	0,24±0,02 *	0,12±0,01 **
раО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	88,5± 5,6	86,6±7,4	85,6± 3,0	86, 8±3,1	88,5±9,2
Якість життя, бали	9,6±0,5	2,5±0,4*	2,5±0,5*	3,4±0,5*	7,9±0,4**

Примітки: \* – результати достовірні (P<0,001) відносно здорових осіб; \*\* – результати достовірні (P<0,001) відносно вихідних даних



онкологічних захворювань серед населення України в 2007 р. склала 5,1 на 100 тис. населення: серед чоловіків – 8,8, у жінок – 1,9, тобто рівень захворюваності чоловіків у 4,6 раза вищий, ніж у жінок. Занедбаність по Україні склала 48 %, а смертність до 1 року від моменту встановлення діагнозу раку – 47 % [1,5]. Не дивлячись на те, що РСР є візуальною формою локалізації пухлин і доступний лікарському огляду, більшість хворих поступає на лікування з місцево-розповсюдженою формою захворювання в III-IVA стадії [4,9]. В такій ситуації єдиним варіантом радикального лікування є проведення комбінованого лікування, основним етапом якого є операція, під час якої виникає питання не тільки про об'єм оперативного втручання на нижній щелепі, а і про відновлення цілісності резекованої частини щелепи [3,7,10].

Мета роботи – оцінити ефективність реконструктивних операцій на нижній щелепі після її резекції у хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами слизової порожнини рота.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Резекцію нижньої щелепи проведено у 35 хворих з місцево-розповсюдженим раком слизової порожнини рота III-IVA стадії: 30 чоловіків і 5 жінок. Вік хворих коливався від 27 до 73 років. В усіх пацієнтів гістологічно верифіковано плоскоклітинний рак. Кісткова деструкція виявлена у 8 випадках. Найчастіше місцем локалізації пухлини була слизова дна порожнини рота (у 22 пацієнтів), що склало 62,3 %. Відновлення цілісності нижньої щелепи після її резекції проведено у 18 хворих.

Метастази в лімфатичні вузли ший виявлено у 23 пацієнтів (65,7 %), що підтверджено даними патоморфологічного дослідження клітковини, видаленої під час операції, об'єм якої залежав від поширеності процесу: операція Крайля проведена у 5 хворих, операція Ванаха – у 9, і шийна лімфодисекція – у 9 випадках. Частота ураження лімфатичних вузлів ший не залежала від об'єму первинної пухлини. У 15 хворих метастази відповідали символу N1, у 8 – символу N2. Найчастіше ураження лімфатичних вузлів зафіксовано у хворих з рецидивними пухлинами – 14 ви-

падків (42,4%). Розподіл хворих залежно від виду проведеного лікування наведено у таблиці 1.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Оскільки нижня щелепа бере активну участь в функції жування, ковтання і мовоутворення, її резекція, навіть на невеликому протязі, призводить до порушення цих функцій. Крім цього, операція супроводжується вираженим косметичним дефектом і є причиною зміни нижнього контуру обличчя. Виходячи з цього, метою оперативного втручання на нижній щелепі є не тільки радикальне видалення пухлини, але і заміщення видалених тканин для попередження або зменшення можливих функціональних і косметичних дефектів.

Показаннями до виконання сегментарної резекції нижньої щелепи є:

1. Кісткова деструкція, яка займає більше половини висоти тіла нижньої щелепи – до рівня нижньощелепового каналу (виявлена у 8 хворих за даними рентгенографії).

2. Пухлинний інфільтрат в тканинах дна порожнини рота, підщелепової, підборідкової ділянок, що розповсюджується на м'язи діафрагми рота, під'язикову слинну залозу, інтимно прилягає до нижньої щелепи і нерухомий відносно неї (навіть при відсутності кісткової інвазії) – 27 хворих. В цих випадках були відсутні рентгенологічні ознаки ураження кісткової тканини, комп'ютерна томографія виявляла більш щільну ділянку тканини без чітких меж, які прилягали до тіла нижньої щелепи. Проте сегментарна резекція була показана в зв'язку з неможливістю радикального виділення нижньої щелепи з пухлинного інфільтрату.

Ураження передньобокового відділу нижньої щелепи ми зустрічали у 9 хворих (25,7 %). При цьому пухлина поширювалася на всю слизову, м'які тканини передніх відділів дна порожнини рота і бокові відділи по щелепно-язиковому жолобу або альвеолярному виростку нижньої щелепи. В такому випадку дефект нижньої щелепи включав в себе передній відділ і велику частину горизонтального відділу

**Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від виду лікування**

Вид лікування	Абс. к-сть	%
Променева терапія	9	25,7
Хіміотерапія	2	5,7
Хіміопромєневе лікування	6	17,1
Хірургічне лікування	18	51,5
Всього	35	100

(до 7-го зуба або до кута) щелепи. У 22 пацієнтів (62,9 %) пухлина локалізувалася в бокових відділах тіла нижньої щелепи, кута і нижньої частини гілки. В 4 випадках (11,4 %) спостерігався дефект гілки щелепи і суглобового відростка.

Оперативне втручання полягало у видаленні різного за розміром фрагмента нижньої щелепи, а також слизової, м'яких тканин і м'язів дна порожнини рота, язика, ретромолярної ділянки, бокової стінки ротоглотки. Об'єм резекції м'яких тканин коливався залежно від локалізації і розповсюдженості процесу.

В 17 випадках проведено резекцією невеликого бокового сегмента нижньої щелепи (до 3 см) без встановлення її цілісності. Метою пластичного етапу операції в таких випадках є не тільки закриття дефекту тканин дна порожнини рота, але і заповнення проміжку резекованої ділянки за рахунок добре васкуляризованих тканин, особливо у випадку, якщо перед операцією проводилася промєнева терапія. Такий підхід сприяє профілактиці післяопераційного остеомієліту нижньої щелепи.

Об'єм тканини, що видалювався, з одного боку, впливав на вибір варіанта пластики дефекту нижньої щелепи, а з іншого – на вираженість післяопераційних функціональних порушень, що, в свою чергу, впливало на тривалість післяопераційної реабілітації хворого, час видалення назогастрального зонда і трахеостомічної трубки. Необхідно за-

уважити, що об'єм м'якотканинного дефекту мав не менший вплив на ступінь вираженості функціональних порушень, ніж розмір і локалізація кісткового дефекту. Вибір варіанта пластики залежить від локалізації дефекту, його розповсюдженості, попереднього протипухлинного лікування, раніше виконаних операцій, віку і супутньої патології пацієнта. В той же час, нівелювати значною мірою функціональні і косметичні порушення дозволяв правильний вибір пластичного матеріалу і точна адаптація як кісткового, так і м'якотканинного фрагмента до тканин порожнини рота і нижньої лінії обличчя.

Найбільш розповсюдженими методами усунення даних порушень є кісткова пластика з використанням авто – і алотрансплантатів, заміщення дефектів біосумісними матеріалами. Але вказані методи мають цілу низку недоліків:

- одномоментне заміщення дефекту нижньої щелепи після видалення пухлини з використанням біотрансплантата не завжди можливе;
- тенденція трансплантата до відторгнення та інкапсуляції;
- розсмоктування кісткового трансплантата;
- використання автотрансплантата пов'язане з додатковою травмою для пацієнта;
- використання алотрансплантатів передбачає наявність доступного банку тканин і в той же час не знижує проблеми тканинної сумісності.

В нашому дослідженні, у 7 випадках проводили заміщення резекованої частини автотрансплантатом: у 3 – гребенем клубової кістки і у 4 випадках за допомогою ребра. Для встановлення форми нижньої щелепи на трансплантаті робили від 1 до 3 остеотомій. Фрагменти трансплантата в зоні остеотомії фіксували мініпластинами. В 2 хворих ми спостерігали розм'якшення трансплантата, що спричинило його видалення. У 5 пацієнтів функціональність нижньої щелепи після встановлення трансплантата була відносно незадовільна.

Останім часом для реконструктивних операцій досить широко застосовують біологічно інертні конструкції з титану. Показанням для застосування титанових реконструктивних пластин є об'ємні дефекти нижньої щелепи в ділянці кута, тіла і дуги, а також дефекти нижньої щелепи з екзартикуляцією, які зустрічаються при значному поширенні онкопроцесу. Форма пластин допускає можливість їх моделювання в різних площинах. Ангулярні пластини оптимізують проведення оперативного втручання в ділянці кута нижньої щелепи.

Імплатати суглобових голівок дозволяють вирішувати питання ендопротезування скронево-нижньощелепного суглоба. З великою обережністю належить використовувати реконструктивні пластини у хворих, яким проводиться резекція нижньої щелепи з приводу променевого остеомієліту, оскільки в результаті запально-некротичних процесів в м'яких тканинах можлива недостатність тканин навколо титанової конструкції.

У нашому дослідженні у 11 випадках дефект нижньої щелепи був замінений реконструктивною пластиною. При масивній кістковій деструкції з розповсюдженням ракового процесу на гілку нижньої щелепи, коли оперативне втручання передбачало і видалення суглобового відростка, дефект виповнювали реконструктивною пластиною з ендопротезом суглобової голівки (рис. 1). Така реконструкція була проведена у 2 випадках. Встановлення суглобового відростка при екзартикуляції виконували шляхом фіксації кінця трансплантата у суглобовій впадині за рахунок ушивання суглобової капсули і жувальних м'язів. При проведенні згодом лікувальної фізкультури обмеження в рухах нижньої щелепи не виявлено. Функціональна здатність встановленого трансплантата абсолютно задовільна.

В 11 випадках при значному дефекті слизової оболонки і м'яких тканин виконували комбіновану пластику з використанням реконструктивної пластини і шкірно-м'язового клаптя на судинній ніжці (з включенням великого грудного м'яза – 6 випадків або груднино-ключично-шилоподібного м'яза – 5 хворих). Ускладнення, які були зумовлені частковим або повним некрозом шкірного фрагмента переміщеного шкірно-м'язового клаптя і оголенням внаслідок цього пластини, констатовано у 4 хворих.

На наш погляд, найефективнішим є встановлення пластин у хворих з дефектом бокового відділу тіла нижньої щелепи і за умови попередньої променевої терапії не більше 40 Грей. Такі показання зумовлені тим, що у випадку локалізації дефекту щелепи на підборідді, використання реконструктивної пластини навіть зі шкірно-м'язовим клаптем призводить до прорізування пластини (27,8 % випадки). В такій ситуації виникає взаємна протидія сили тяжіння м'яких тканин підборіддя, які тягнуть фіксований до слизової нижньої губи і щоки шкірно-м'язовий клапоть вниз і спричиняють зсув реконструктивної пластини догори під впливом ваги жувальних м'язів на залишені фрагменти нижньої щелепи. Застосування реконструктивної пластини в групі хворих після радикальної дози променевої терапії також призводить до ускладнень: запальним змінам м'яких тканин і шкіри в місці прилягання до пластини, їх потоншенню і прорізуванню пластини через шкіру, зазвичай підщелепної зони (3 випадки).

Вважаємо доцільним виділити такі особливості використання реконструктивних пластин:

- Перед виконанням резекції необхідно змодельювати форму пластини відповідно до форми нижньої щелепи і просвердлити по 2 отвори на кінцях фрагментів щелепи, що залишаються для наступної фіксації пластин в правильному прикусі.
- Пластина розташовується таким чином, щоб встановити в першу чергу нижній край тіла нижньої щелепи, який є більш значущим з косметичної точки зору.
- Щадне ставлення до тканин, які оточують нижню щелепу: якщо це можливо з онкологічної точки зору – не резекувати окістя, а залишати на відсепарованому щічному клапті для профілактики прорізування пластини.
- Фіксація шкірного фрагмента шкірно-м'язового клаптя до медіального краю дефекту слизової оболонки здійснюється до фіксації реконструктивної пластини. Після фіксації пластини необхідно оцінити стан м'язової ніжки

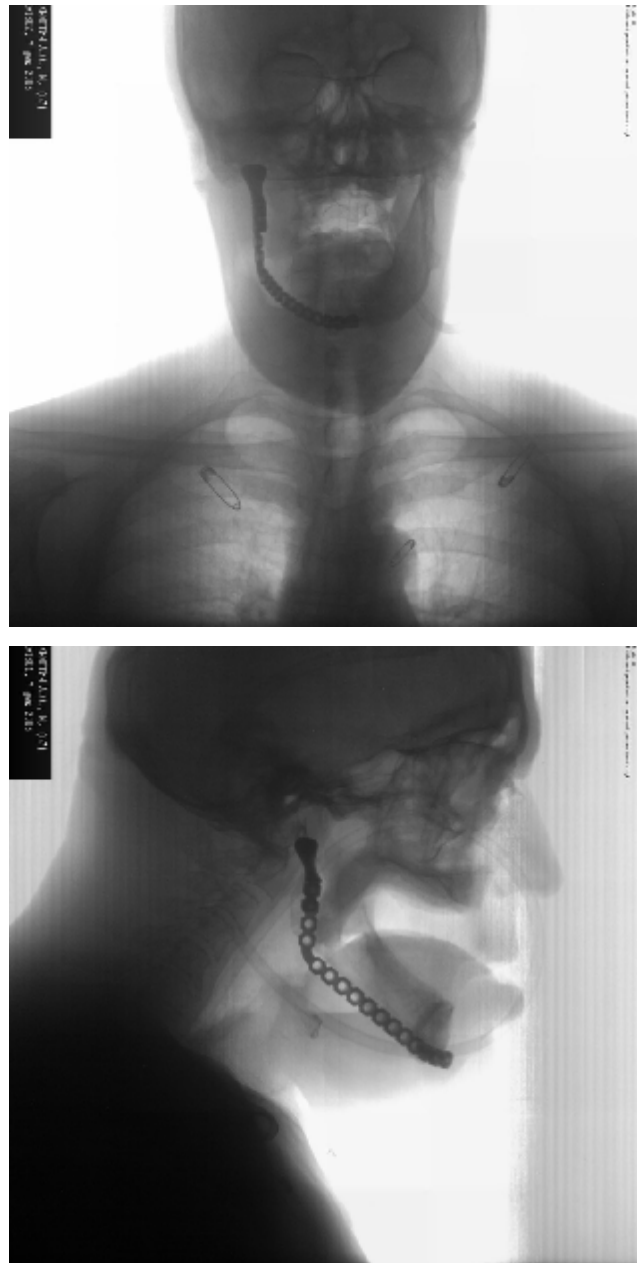


Рис 1. Рентгенограма. Дефект нижньої щелепи, замінений титановою пластиною і суглобом (пряма і бокова проекція).

клаптя, яка проходить під пластиною, з точки зору кровопостачання шкірного фрагмента клаптя.

Остеосинтез пластинами передбачає: анатомічну репозицію фрагментів; стабільну внутрішню фіксацію, яка відповідає місцевим біомеханічним вимогам; збереження кровопостачання фрагментів кістки і м'яких тканин шляхом атравматичної хірургічної техніки.

Перевагою титанових імплантатів є: особлива корозійна стійкість, нетоксичність, відсутність фактора біологічної несумісності (біоінертність); високі механічні властивості (міцність, пластичність, гомогенність); відносна простота виготовлення, зберігання і стерилізації. Вищевказані фактори сприяють запобіганню деформації обличчя, полегшенню догляду за хворими, скороченню тривалості стаціонарного лікування, зменшенню відчуття дискомфорту у пацієнта.

**ВИСНОВКИ** Вибір методу закриття дефекту нижньої щелепи після її резекції в кожному конкретному випадку визначається індивідуально і залежить від багатьох факторів.

2. Застосування титанових пластин дозволяє здійснити заміщення будь-яких дефектів нижньої щелепи.

3. Використання реконструктивних пластин різних конструкцій, з одного боку, є найпростішим методом встановлення цілісності нижньої щелепи, а з іншого – при використанні за правильно і детально констатованими показаннями дозволяє досягнути високих естетичних і функціональних показників.

У перспективі планується провести порівняльний аналіз крайових і сегментарних резекцій нижньої щелепи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні 2006-2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – Київ. – 2008, № 9. – 99 с.
2. Решетов И.В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 9–14.
3. Сдвижков А.М., Финкельштерн М.Р., Кожанов Л.Г. и др. Комплексное лечение местнораспространённых злокачественных опухолей челюстно-лицевой области // Материалы XII Российского онкологического конгресса. – Москва, 2008. – С. 178.
4. Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л., Шаталова В.А., Осинов И.К. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной области // Материалы XII Российского онкологического конгресса. – Москва, 2008. – С. 178.
5. Шепотін І.Б. Рак ротової порожнини: організаційні та епідеміологічні аспекти проблеми // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 4. – С. 2–3.
6. Daniel Knott, Jeffrey D. Suh, Vishad Nabil et al. Evaluation of Hardware-Related Complications in Vascularized Bone Grafts With Locking Mandibular Reconstruction Plate Fixation // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, № 12. – P. 1302–1306.
7. Jonathan M., David Pienkowski, Michele Goltz et al. Biomechanical Evaluation of Fixation Techniques for Bridging Segmental Mandibular Defects // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 130. – P. 1388–1392.
8. Monteiro S., Junior L., Ramos B. et al. Management of mandibular basilar fracture as a complication of tumor surgery // Braz. J. Oral. Sc. – 2005. – Vol. 4, № 15. – P. 929–931.
9. Oleg N., Andreas Werle, Nadia Mohyuddin et al. Comparison of Radial Forearm With Fibula and Scapula Osteocutaneous Free Flaps for Oromandibular Reconstruction // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2005. – Vol. 131. – P. 571–575.
10. Wolff D., Hassfeld S., Hofele C. The outcome of various cements in combination with titanium reconstruction plates after segmental resection of the mandible // British J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 43. – P. 303–308.

УДК 616-003.826-02:616-006.6-036.3-08

Суханова А.А.

## МОНІТОРИНГ ІНДЕКСУ АПОПТОЗУ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ СТАНІВ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ВАГІТНИХ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

МОНІТОРИНГ ІНДЕКСУ АПОПТОЗУ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ СТАНІВ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ВАГІТНИХ – З метою визначення ефективності лікування дисплазій епітелію шийки матки і показань до цілеспрямованої біопсії у вагітних з інфекцією цервіко-вагінального біотопу проведено дослідження індексу апоптозу до та після етіотропного лікування.

Визначено, що зміна індексу апоптозу супроводжується зміною стадій дисплазії. При дисплазіях метapлазованого епітелію нормалізація біоценозу більш активно сприяє позитивним змінам індексу апоптозу, ніж при дисплазіях багат шарового сквамозного епітелію. Доведено, що консервативне етіотропне лікування дисплазій метapлазованого епітелію супроводжується нормалізацією індексу апоптозу і переходом CIN 2-3 в стадію CIN 1 в 30,4 %, а в 56 % обумовлює перехід дисплазії (CIN 1) в доброякісну зону трансформації, яка у вагітних не є показанням для використання біопсії і фізіохірургічного лікування.

При CIN 2-3 багат шарового плоского епітелію, на відміну від дисплазій метapлазованого епітелію, в процесі етіотропного консервативного лікування нормалізація індексу апоптозу і зниження ступеня дисплазії відбувається лише в 7 %; тому консервативне лікування в 93 % необхідно доповнити фізіохірургічним – деепітелізацією вогнища дисплазії.

МОНІТОРИНГ ІНДЕКСА АПОПТОЗА В ПРОЦЕСЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ СОСТОЯНИЙ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ – С целью определения эффективности лечения дисплазий эпителия шейки матки и показаний к прицельной биопсии у беременных с инфекцией цервико-вагинального биотопа проведено исследование индекса апоптоза до и после этиотропного лечения.

Определено, что изменение индекса апоптоза сопровождается изменением стадии дисплазии. При дисплазиях метapлазированного эпителия нормализация биоценоза более активно способствует позитивным изменениям индекса апоптоза, чем при дисплазиях многослойного сквамозного эпителия. Доказано, что консервативное этиотропное лечение

дисплазий метapлазированного эпителия сопровождается нормализацией индекса апоптоза и переходом CIN 2-3 в стадию CIN 1 в 30,4 %, а в 56 % обуславливает переход дисплазии (CIN 1) в доброкачественную зону трансформации, которая у беременных не является показанием для использования биопсии и физиохірургического лечения.

При CIN 2-3 многослойного плоского эпителия, в отличие от дисплазий метapлазированного эпителия, в процессе этиотропного консервативного лечения нормализация индекса апоптоза и уменьшение степени дисплазии наступает лишь у 7 %; поэтому консервативное лечение в 93 % случаев необходимо дополнять физиохірургическим – деепітелізацією очага дисплазии.

MONITORING OF APOPTOSIS INDEX IN THE PROCESS OF TREATMENT OF PRECANCER CONDITIONS OF UTERUS CERVIX EPITHELIUM IN PREGNANT WOMEN – For the purpose of definition of efficiency of treatment of dysplasias of uterus cervix epithelium and indications to aimed biopsy at pregnant women with infection of cervical-vaginal biotop, the apoptosis index was researched before and after etiological treatment. It was defined that apoptosis index change is accompanied with change of dysplasia stages. At dysplasias of methaplasical epithelium normalisation of biocenosis promotes positive changes of apoptosis index more actively than at dysplasia of multilayer squamos epithelium. It is proved that conservative etiological treatment of dysplasias of methaplasical epithelium is accompanied with normalisation of apoptosis index and transition of CIN 2-3 into stage CIN 1 in 30,4 % and in 56 % causes transition of dysplasia (CIN 1) into benign zone of transformation which is not the indication for use of biopsy and physiosurgical treatment at pregnant women.

At CIN 2-3 multilayer flat epithelium, unlike dysplasia of methaplasical epithelium, in the process of etiological conservative treatment, normalisation of apoptosis index and degree of dysplasia reduction takes place only in 7 %; therefore, in 93 % it is necessary to supplement conservative treatment with physiosurgical one – dеепітелізацією of dysplasia focus.

**Ключові слова:** апоптоз, дисплазія метепітелію, дисплазія багатшарового плоского епітелію, біоценоз, дезепітелізація вогнища дисплазії епітелію шийки матки.

**Ключевые слова:** апоптоз, дисплазия метепителиума, дисплазия многослойного плоского эпителиума, биоценоз, дезепителизация очага дисплазии эпителиума шейки матки.

**Key words:** apoptosis, dysplasia of methaplasical epithelium, dysplasia of multilayer flat epithelium, biocenosis, disepithelisations of focus uterus cervix epithelium dysplasia.

**ВСТУП** Дезепітелізація епітелію шийки матки у вагітних є неординарним питанням, що обумовлено складністю діагностики і лікування у зв'язку з обмеженням використання у вагітних інвазивних методів дослідження і фізіохірургічних методів лікування. Роботами багатьох авторів доведено, що неліковані передракові процеси у вагітних призводять до виникнення раку (Роговская С.И., 2000; Вишневецкая Е.Е., 2002 та ін.). Може бути малігнізація як багатшарового сквамозного, так і метепітелію. В етіопатогенезі дисплазій і раку основну роль відіграють онкогенні штами вірусу папіломи людини (ВПЛ) 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73; при цьому найбільш частим при дисплазіях і раку є інфікування типами 16, 18, 31, 33, 35 (Хансон К.П., Імятинов Е.Н., 2002). Роботами авторів доведено, що в етіопатогенезі дисплазій епітелію шийки матки важливу роль відіграють і інші інфекційні чинники, що передаються статевим шляхом, а саме – трихомонади, хламідії, вірус простого герпесу і цитомегалії (Белокрицкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Вологдин Е.В., 2007).

Разом з тим відмічено, що серед здорових жінок досить поширена інфекція, що передається статевим шляхом, а розвиток раку має місце лише у невеликого відсотка інфікованих. Це свідчить про те, що інфекція є недостатньою умовою для розвитку дисплазій і раку шийки матки.

Роботами багатьох вчених (Ярилин А.А., 1998; Роговская С.И., 2000; Hale A.J., 1996; Cuende E., 1998; та ін.) доведено, що роль інфекції в онкогенезі зводиться до запуску багатостадійного процесу клітинної трансформації, але остання значною мірою контролюється різними факторами гомеостазу. В нормі підтримка постійного клітинного складу здійснюється проліферацією (діленням) клітин. В життєвому циклі будь-якої клітини визначають п'ять періодів: фазу росту і розмноження в недиференційованому стані, фазу диференціювання, фазу нормальної активності, фазу старіння, термінальну фазу дезінтеграції і смерть. При цьому більшість епітеліальних клітин не старіють і не вмирають, а закінчують своє життя розділенням. Разом з тим в організмі є органи і системи, клітини яких в нормальних умовах безперервно спонтанно вмирають (еритроцити, клітини епідермісу, клітини ендометрія, слизової оболонки шийки матки, піхви тощо). Продовження життя або смерть цих клітин залежить від їх морфологічної форми і біологічних властивостей. Роботами багатьох авторів доведено існування двох видів смерті клітин – некрозу і апоптозу. За останнє десятиріччя з цього приводу опубліковано роботи більше тисячі авторів (Ярилин А.А., 1998; Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., 2007; Майно G., Iorics I., 1995 тощо).

Визначено, що некроз – це функціонально незворотне скорочення життєдіяльності, яке морфологічно характеризується порушенням цілості мембран, змінами ядра (пікноз, рексіс, лізіс), набряком цитоплазми і руйнуванням клітини; біохімічно – скороченням вироблення енергії, коагуляцію і розщеплення білків, нуклеїнових кислот і ліпідів; генетично – втратою генетичної інформації; процес закінчується аутолізом із запальною реакцією.

Апоптоз – вид смерті клітини, який характеризується наступним: функціонально – незворотне скорочення життєдіяльності, морфологічно – втрата мікроросинки і міжклітинних контактів, концентрація хроматину і цитоплазми, зменшення об'єму клітини (зморщення), утворення

пухирців із плазматичної мембрани, фрагментація клітини з утворенням апоптозних тілець; біохімічно – гідролізом білків цитоплазми і міжнуклеосомним розпадом ДНК; генетично – структурно-функціональною перебудовою генетичного апарату із завершальним поглинанням макрофагами або іншими клітинами без реакції запалення. Апоптоз – активна і результативна загибель клітин – одна із сторін клітинного гомеостазу в нормальному онкогенезі, а також при канцерогенезі, при терапевтично обумовленій регресії дисплазій і новоутворів, атрофії і інволюції тканин і органів (Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., 2007 і ін.). Процеси проліферації, ділення клітин в клітинному гомеостазі є притаманною апоптозу стороною.

Як видно із представленого: некроз і апоптоз – два різновиди загибелі клітини – мають як спільні, так і різні ознаки. Крім описання авторами морфологічних ознак цих двох видів смерті клітин визначають також, що некроз – це смерть, яка не передбачена генетично, вона вражає клітини окремих органів без всякого вибору, хаотично, під впливом переважно онкогенних факторів, а апоптоз – це генетично обумовлена смерть, якій притаманне визначена локалізація клітин, які підлягають загибелі; вона ретельно приурочена даній стадії онтогенезу здорового організму, специфічним, завжди однаковим для даної клітини механізмом загибелі (Уманский С.Р., 1996).

Ярилин А.А. (1998) і ін. підкреслили, що регуляція клітинної загибелі (апоптозу) необхідна і важлива для багатоклітинного організму, як і проліферація клітин.

Проліферація і апоптоз – це два взаємозалежних процеси, що відбуваються також і у вогнищах дисплазії епітелію шийки матки. Клінічні прояви дисплазій, діагностика, тактика спостереження і лікування вагітних з різними формами дисплазій епітелію шийки матки різноманітні і не стандартизовані. В останні роки сформувалась тенденція до крайньої агресивності обстеження і лікування вагітних жінок з патологією шийки матки з необґрунтованим застосуванням біопсії (інколи і повторних) та фізіохірургічних методів лікування (Волошина Н.Н., 2003; Роговская С.И., 2005; Georgala S., 2004). Така тактика в значній мірі призводить до ускладнень вагітності, а саме – до кровотеч, викиднів, інфікування плода і передчасних пологів (Роговская С.И., 2000; Вишневецкая Е.Е., 2002).

Високий рівень захворюваності дисплазіями, а також зростаюча частота раку шийки матки у вагітних (Кулаков В.И., 2000; Прилепская В.Н., 2000; Русакевич П.С., Литвинова Т.М., 2005; Суханова А.А., 2008) свідчать про необхідність удосконалення методології діагностики, моніторингу і лікування патології шийки матки у вагітних з використанням сучасних наукових розробок, які дозволяють враховувати особливості проліферативних процесів і механізмів їх регуляції.

Мета дослідження полягає в визначенні змін індексу апоптозу як критерію ефективності лікування дисплазій епітелію шийки матки у вагітних.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Обстежено 110 вагітних із передраковими процесами шийки матки. Середній вік пацієнтки – (28±6,3) року. Першовагітних було 38 (34,5 %), народжуючих вперше – 62 (56,4 %), повторно народжуючих – 48 (43,6 %).

Комплексне обстеження включало кольпоскопію за допомогою апарату Leisganga з кольоровими світлофільтрами при збільшенні 10-30 разів з використанням проби з 3 % розчином оцтової кислоти, проби Шиллера з розчином Люголя. Оцінку кольпоскопічних тестів проводили за класифікацією Є.В.Коханевич (1984) та за Міжнародною класифікацією (Рим, 1990).

Забір матеріалу для цитологічного дослідження проводили за допомогою цервікобраша. Цитологічне дослідження виконували після фіксації мазків в суміші Нікіфорова і фарбування за Папаніколау в модифікації Руденко А.В.

Інтерпретацію цитологічних висновків проводили за класифікацією, розробленою в м. Бетесда в 1991р. і доповненою в 1995 р. Для визначення апоптозного індексу використовували поліхромне забарвлення за методом Руденко А.В. (Суханова А.А., 2008). Всім пацієнткам проведено обстеження на TORCH-інфекції і ПЛР на наявність ДНК ВПЛ високого і низького онкогенного ризику.

При виявленні ІПСШ всім пацієнткам проводили етіопатогенетичне лікування: в першому триместрі використовували вагінальні супозиторії Гексикон та Йодоксид, в другому триместрі – Гексикон. При міко-, уреоплазмозі та хламідійній інфекції в другому та третьому триместрах вагітності лікування проводили макролідами (вільпрофен, хемоміцин) per os і місцево – “Гексикон” або “Поліжинакс”. При наявності герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекцій в другому і третьому триместрах використовували антигерпетичний і антицитомегаловірусний імуноглобулін за стандартною методикою. При наявності вірусного та іншого лікування, починаючи з другого триместру вагітності призначали “Протефлазид” перорально та місцево за загальноприйнятими методиками.

Результати лікування оцінювали з використанням тих самих методів, що і в процесі діагностики. Цілеспрямовану біопсію і гістологічне дослідження проводили лише у випадках неефективного лікування дисплазій CIN 2-3. При цьому вагітну не госпіталізували і амбулаторно проводили профілактику запальних ускладнень і небажаної скоротливої діяльності матки з використанням спрею “Епіген-інтим” на тлі безперервного вживання Магне-В<sub>6</sub>.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед вагітних з дисплазією епітелію шийки матки виявлено дисплазію легкого ступеня (CIN 1) у 82 (74,5 %). При цьому у 69 (84,1 %) була дисплазія метаплазованого епітелію, яка кольпоскопічно проявлялась доброякісною зоною трансформації у 15 вагітних (21,7 %), передпухлинною зоною трансформації (ацедобільний епітелій) у 18 (26,2 %), полями дисплазії метаплазованого епітелію (мозаїкою) у 21 (30,4 %), папілярною зоною трансформації метаплазованого епітелію (пунктуація) у 15 (21,7 %).

Дисплазію сквамозного епітелію легкого ступеня (CIN 1) було діагностовано лише у 13 вагітних, тобто значно (у 5 разів) менше, ніж на тлі метаплазії циліндричного епітелію. Зважаючи на те, що багатошаровий сквамозний епітелій є ознакою оригінальної слизової оболонки шийки матки, а метаплазований епітелій – ознакою ендоцервікозу, слід визначити, що дисплазії легкого ступеня у зв'язку з інфекцією цервіко-вагінального біотопу утворюються переважно на тлі клінічно вираженої несправжньої ерозії шийки матки.

При визначенні апоптозного індексу у вогнищі дисплазії легкого ступеня метаплазованого епітелію коливання середніх показників були в межах від (1,8±0,65) (при доброякісній зоні трансформації) до (2,9±0,5) (при папілярній зоні трансформації, пунктуації).

При визначенні апоптозного індексу у вогнищі легкого ступеня дисплазії багатошарового плоского епітелію коливання середніх показників були в межах від (2,1±0,3) (при простій лейкоплакії) до (3,0±0,49) при полях дисплазії сквамозного епітелію.

Порівнюючи середні показники апоптозного індексу при дисплазіях легкого ступеня, можна припустити, що легкий ступінь дисплазії багатошарового сквамозного епітелію є більш загрозливим в плані прогресії неоплазії, ніж ідентична форма дисплазії метаплазованого епітелію.

Ці припущення підтвердились результатами лікування. Так, після ідентично проведеного етіотропного лікування дисплазії метаплазованого епітелію легкого ступеня (CIN 1) перейшла в доброякісну зону трансформації у 28 вагітних (40,6 %); при лікуванні CIN 1 на тлі багатошарового сквамозного епітелію позитивний ефект мав місце лише у 2 (15,4 %) вагітних.

При визначенні апоптозного індексу у вогнищі дисплазії середнього ступеня (CIN 2) метаплазованого епітелію (конділоматозно-папіломатозні утвори) показники середнього апоптозного індексу були в межах (3,0±0,4) %, а у вогнищах дисплазії (CIN 2) сквамозного епітелію (папілярна зона дисплазії, пунктуація і проліферуюча лейкоплакція) – в межах дещо вищих – (3,0±0,6) % і (3,3±0,7) %, що також є ознакою агресивності дисплазій багатошарового епітелію.

При важкому ступені дисплазії (CIN 2-3) спостерігали 23 випадки на тлі наступних кольпоскопічних картин – поля атипового сквамозного епітелію, поліморфна мозаїка – 11 і папілярна зона сквамозного епітелію (поліморфна пунктуація) – 8. Апоптозний індекс був значно підвищений і коливався в межах (3,5±0,6) % і (3,6±0,4) %. CIN 2-3 на тлі метаплазованого епітелію шийки матки ми спостерігали в 5 випадках і апоптозний індекс склав 3,7±0,5 %.

Передінвазивний рак (Ca in situ) діагностували на тлі атипової зони трансформації метаплазованого епітелію у 3 вагітних з середнім індексом апоптозу (3,8±0,2) %. Ca in situ на тлі атипової васкуляризації багатошарового сквамозного епітелію діагностували у 2 вагітних із середнім індексом (3,95±0,15) %.

Таким чином, порівняння середнього індексу апоптозу на тлі передракових процесів шийки матки свідчить про наступне: при ідентичних ступенях дисплазії на тлі багатошарового сквамозного епітелію і метаплазованого епітелію, середній рівень апоптозу більш високий на тлі дисплазії сквамозного епітелію, що може бути ознакою його більш вираженої агресивності і підвищеного ризику малігнізації.

Відсутність позитивного ефекту консервативного етіотропного лікування обумовило необхідність деепітелізації вогнища дисплазії у 3 вагітних з дисплазією метаплазованого епітелію і у 19 вагітних із дисплазією багатошарового сквамозного епітелію.

Віддалені позитивні результати комплексного лікування дисплазій метаплазованого епітелію у вагітних склали 100 %. Лікування дисплазій багатошарового сквамозного епітелію з позитивним ефектом на тлі вагітності мало місце лише у 30,4 %; в 29,5 % випадках спостерігали рецидиви захворювання: у 2 вагітних з CIN 2-3 на 13-14 тижні вагітності наступив самовільний викидень, у 64,9 % – лікування закінчилось лише на 8 тижні після пологів з використанням радіохвильової конізації.

**ВИСНОВКИ** 1. Зміна стадії дисплазії супроводжується зміною індексу апоптозу: середній рівень індексу апоптозу зростає в процесі прогресування дисплазії епітелію шийки матки і знижується при ефективному етіотропному лікуванні інфекційного процесу цервіко-вагінального біотопу.

2. При ідентичному ступені дисплазій багатошарового сквамозного і метаплазованого епітелію середній рівень індексу апоптозу вищий на тлі вогнищ дисплазії багатошарового плоского епітелію, що свідчить про вірогідність більш високого ризику малігнізації, ніж при дисплазії метаплазованого епітелію.

3. Етіотропне лікування дисплазій метаплазованого епітелію супроводжується значно більшим зниженням середнього рівня індексу апоптозу, ніж при лікуванні дисплазій багатошарового сквамозного епітелію, що свідчить про більш виражену вірогідність малігнізації дисплазій багатошарового сквамозного епітелію, ніж дисплазій метаплазованого епітелію.

4. Ефективність лікування дисплазій епітелію шийки матки може бути контрольована при визначенні середнього рівня індексу апоптозу за цитологічним аналізом мазків за Руденко А.В.

5. Хворих із дисплазіями легкого і середнього ступеня (CIN 1 і CIN 2) при відсутності позитивного ефекту етіотропного лікування на тлі вагітності необхідно повторно обстежувати один раз на місяць з визначенням ступеня дисплазії і індексу апоптозу при цитологічному дослідженні

мазків. Кінцеве лікування проводити лише через 8-10 тижнів після пологів.

6. Цілеспрямовану біопсію шийки матки і деепітелізацію вогнища дисплазії при дисплазіях тяжкого ступеня (CIN 2-3) із середнім індексом апоптозу в межах від (3,5±0,6) % і вище після етіотропного лікування.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Белоκριцкая Т.Е., Пономорова Ю.Н., Бунина Е.Н., Вологдин Е.В. Роль инфекций, передаваемых половым путем, в неопластической трансформации цервикального эпителия // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя», 2007. – С. 332.  
 2. Вишневакая Е.Е. Рак и беременность. – Мн.: Выш. шк., 2000. – 348 с.  
 3. Волошина Н.Н., Луценко Н.С., Пилипенко Э.В. Дифференцированные подходы к лечению дисплазий шейки матки // Запорожский медицинский журнал. – № 1. – 2003.  
 4. Кулаков В.И., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника. Диагностика. Лечение // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. В.Н.Прилепской. – М.: МЕДпресс, 2000. – С.240-253.

5. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки. – М., 2000. – 435 с.  
 6. Роговская С.И. Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Гинекология. – 2000. – Т.2, №3.  
 7. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. – Мн.: БелМАПО, 2005. – 140 с.  
 8. Суханова А.А. Клинико-эндоскопическая и морфологическая характеристика фоновых патологических процессов шейки матки у беременных // Сборник научных работ співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – Вип.17, книга 6. – Київ, 2008. – С. 185-199.  
 9. Хансон К.П., Имятинов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – № 3 (3). – С. 145-155.  
 10. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патология, физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – № 2. – С. 38-48.  
 11. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C., Stoneman V.E.A., Longthorne V.L., Culhane A.C., Williams G.T. Apoptosis: molecular regulation of cell death // Eur. J. Biochem. – 1996. – Vol. 236 (1). – P. 26.  
 12. Krueger E., Sokolova I., Kamradt M., Khodarev N.N., Vaughan A.T. Multiple forms of endonuclease activity linked with radiation induced apoptosis in C4-1 cervical carcinoma cells // Anticancer Res. – 1998. – Vol. 18 (2A). – P. 983-988.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

УДК 611.447.013

**Олійник І.Ю., Ахтемійчук Ю.Т., Александрович \*Т.А.  
 МОРФОГЕНЕЗ ВАРІАНТІВ ФОРМИ НАВКОЛОЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ**

**Буковинський державний медичний університет, Чернівці**

**\*НПО “Реабілітація” Ужгород**

МОРФОГЕНЕЗ ВАРІАНТІВ ФОРМИ НАВКОЛОЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ – На 199 трупах зародків, передплідів і плодів людини вивчено індивідуальну анатомічну мінливість навколощитоподібних залоз. Результати дослідження доповнюють відомості про варіантну анатомію залоз внутрішньої секреції.

МОРФОГЕНЕЗ ВАРИАНТОВ ФОРМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ – На 199 трупах зародышей, предплодов и плодов человека изучена индивидуальная изменчивость околощитовидных желез. Результаты исследования дополняют сведения о вариантной анатомии желез внутренней секреции.

VARIANT OF PARATHYROID GLANDS FORM IN MORPHOGENESIS – The authors have studied the individual changeability of the parathyroid glands on 199 corpses of human embryo, prefetuses and fetuses. The reseach findings supplement the information as to the variant anatomy of the gland.

**Ключові слова:** навколощитоподібні залози, варіантна анатомія, морфогенез.

**Ключевые слова:** околощитовидные железы, вариантная анатомия, морфогенез.

**Key words:** parathyroid gland, variant anatomy, morphogenesis.

**ВСТУП** Ми раніше описували [1] ефект послідовного перерозподілу лектин-рецепторних систем у цитоплазмі та цитолемі клітин зачатків і позаклітинних тканинних структурах у процесі раннього ембріонального гістогенезу навколощитоподібних залоз людини. Акцентовано увагу на вивченні репресії і дерепресії глікополімерів – рецепторів лектинів на поверхні і в цитоплазмі клітин у ході дослідження пренатального онтогенезу бранхіогенної групи залоз [2].

Використовуючи результати проведеного дослідження, узагальнено особливості експресії вуглеводних детермінант зачатків бранхіогенної групи залоз людини в ранньому пренатальному періоді онтогенезу з подальшим трактування походження бранхіогенної групи залоз [3]. Водночас мікро- і ультрамікроскопічна анатомія не розкривають сутності багатогранної анатомічної мінливості.

Вивчення варіантів форми органів – актуальне завдання сучасної анатомії [4-6]. Значне зростання захворювань навколощитоподібних залоз (НЩЗ), особливо після Чорнобильської катастрофи, визначає підвищену зацікавленість дослідників до подальшого вивчення їх структури і функції за умов норми та патології [7-10], а відомі наукові дані з анатомії, гістології та ембріології НЩЗ не задовольняють запити практичної хірургії. Різноманітність топографо-анатомічних взаємовідношень органів і тканин шії потребують нових даних про їх варіантну анатомію [11].

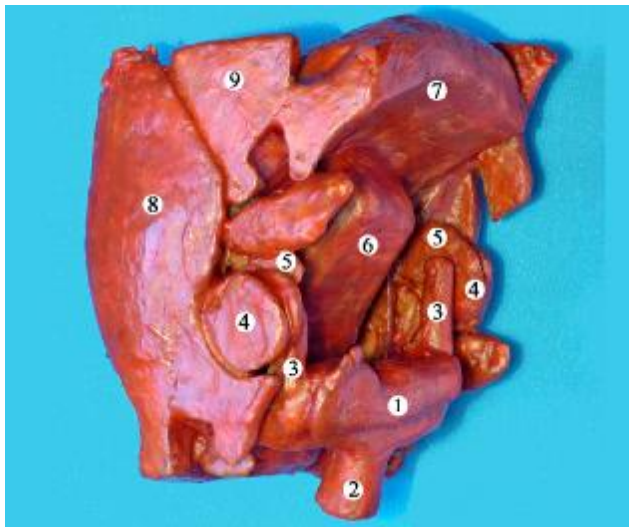
Мета дослідження – вивчити морфогенез варіантів форми ПЩЗ людини в пренатальному періоді онтогенезу з наступним узагальненням макроскопічних варіантів.

Дослідження є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи Буковинського державного медичного університету “Статеві-вікові закономірності будови і топографо-анатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини; особливості вікової та статеві ембріотопографії (номер державної реєстрації – 0105U002927).



**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження виконано на 199 препаратах зародків (Зр), передплодів (Пп) і плодів (Пл) людини. Матеріал одержували з акушерсько-гінекологічних відділень лікувальних закладів м. Чернівці та області. Препарати Пл понад 500,0 г вивчали безпосередньо в Чернівецькій обласній комунальній медичній установі "Патолого-анатомічне бюро". Із органокомплексів Пп і Пл виготовляли серії гістологічних препаратів. Вивчали тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією НЩЗ. Застосовували методи звичайного і тонкого препарування під контролем бінокулярного мікроскопа МБС-10, мікроскопії та морфометрії.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Інвагінація клітин епітелію III і IV зябрових кишень (за рахунок його потовщення) в прилеглу мезенхіму у зародків 5-6 тижнів розвитку – 6,5-9,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) відповідає початку формування НЩЗ. Їх закладка і розвиток має стійко виражений зв'язок із ходом пренатального ембріогенезу за груднинної та щитоподібної залоз (рис. 1). Нижні НЩЗ виникають із дорсальної частини III глоткових кишень, тому їх позначають – НЩЗ III. Оскільки за груднинна залоза розвивається із вентральної частини цих же глоткових кишень, то нижні НЩЗ ще називають "тимічними" НЩЗ або паратимусом. Верхні НЩЗ в ембріогенезі з'являються із дорсальної частини IV глоткових кишень, тому їх позначають – НЩЗ IV. Об'єднання V глоткових кишень з IV веде до формування "каудального фарингеального комплексу", який включає в себе не тільки НЩЗ IV, але й ультимобранхіальні тільця (латеральні зачатки щитоподібної залози) і вентральний дивертикул. Тому НЩЗ IV ще називають "щитоподібними" НЩЗ. Диференціювання тканини НЩЗ починається в зародковому періоді на стадії 8,0-10,0 мм ТКД.



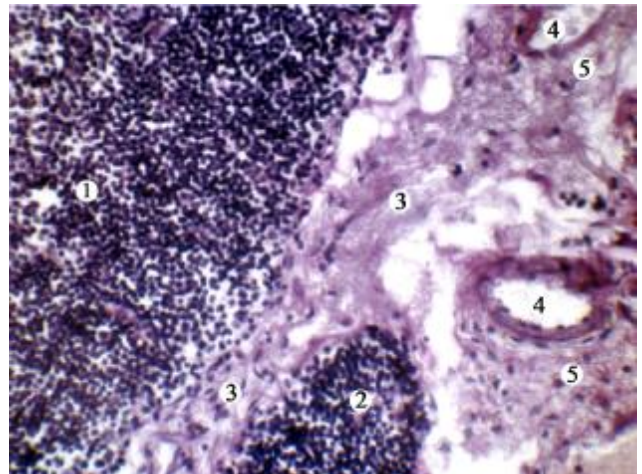
**Рис. 1. Органокомплекс ший зародка 9,0 мм ТКД. Пластична реконструкція (вигляд збоку). 3б. 120\*:**

1 – зачаток щитоподібної залози; 2 – артеріальний стовбур; 3 – права і ліва загальні сонні артерії; 4 – зачатки за груднинної залози; 5 – зачатки навколощитоподібних залоз; 6 – гортань; 7 – глотка; 8 – вузол нервового сплетення блукаючого нерва; 9 – яремний вузол язико-глоткового нерва.

Упродовж першого і на початку другого місяця внутрішньоутробного розвитку (Зр до 10,0 мм ТКД) із полісахаридів насамперед з'являється глікоген, який є важливим фактором гісто- і морфогенезу. В процесі розвитку кількість глікогену в тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість в цьому віці сконцентрована в епітелії органів і в клітинах різноманітних епітеліальних зачатків (зокрема зачатків ПЩЗ), що є свідченням високого рівня обмінних

процесів в епітелії органів у ранніх зародків людини. Особливо велике значення глікогену в процесі раннього ембріогенезу, коли новоутворення і диференціювання клітин і тканин здійснюється інтенсивно. Починаючи з 45 діб ембріогенезу (Пп 16,0 мм ТКД), через удосконалення системи живлення і дихання за рахунок розвитку примітивної дискоїдальної плаценти, в тканинах і органах Пп помітно прискорюються процеси морфологічного і гістохімічного диференціювання, що відповідає межі між зародковим та передплодовим періодами.

Початок передплодового періоду характеризується інтенсивністю розвитку НЩЗ. Зачатки обох пар НЩЗ втрачають свій зв'язок зі стінкою глотки, нижні НЩЗ III мігрують в каудальному та медіальному напрямках за мігруючими зачатками за груднинної залози (рис. 2).



**Рис. 2. Горизонтальний зріз передплода 36,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксином і еозином. Ок. 10<sup>x</sup>, об. 20\*:**

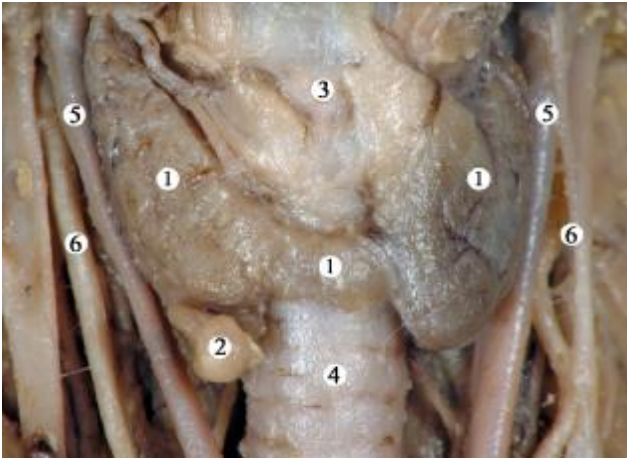
1 – за груднинна залоза; 2 – навколощитоподібна залоза; 3 – сполучнотканнна капсула залоз; 4 – артеріальна судина; 5 – перивазальна мезенхіма.

Надалі навколощитоподібна тканина (нижні НЩЗ) III глоткових кишень остаточно локалізується на дорсально-нижній поверхні щитоподібної залози, власне формуючи нижні НЩЗ. Коли верхні НЩЗ (епітелій дорсального розростання IV глоткових кишень, що утворює НЩЗ IV) втрачає контакт зі стінкою глотки, то прикріплюється до мігруючої в каудальному напрямі щитоподібної залози і, врешті, локалізується на її дорсально-верхній поверхні як верхні НЩЗ IV.

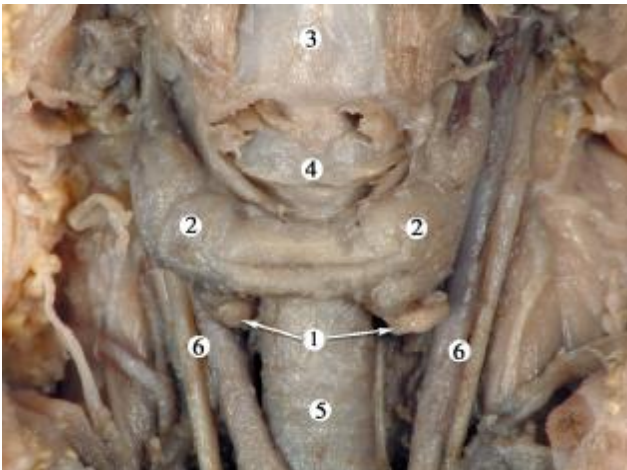
До кінця 3-го місяця пренатального ембріогенезу чітко виявляється відносна масивність НЩЗ. Вони округлої форми і зв'язані з капсулою зачатка щитоподібної залози. У сполучнотканних прошарках виявляються кровеносні судини.

Найбільш інтенсивні процеси формування НЩЗ спостерігається на 4-5 місяцях внутрішньоутробного розвитку. Наприкінці 5-го місяця ембріогенезу топографія і форма НЩЗ схожа до дефінітивної. НЩЗ мають овальну або дещо видовжену форму, розташовані по задній поверхні часток ЩЗ. У сполучній тканині між НЩЗ і щитоподібною залозою визначаються артеріальні і венозні судини.

У Пл 6-9 місяців НЩЗ набувають більш витягнутої овальної форми. Паренхіма органа розділена різними за товщиною прошарками сполучної тканини на відділи, які не мають чітких меж. У 89,37 % (84 випадки із 97) виявлено по 2 пари НЩЗ; у 7,45 % (7 випадків) – 3 НЩЗ; у 3,20 % (3 випадки) – 5 залоз. У 43 випадках (45,75 %) НЩЗ макроскопічно добре визначалися на дорсальній поверхні ЩЗ, решта випадків вимагала мікроскопічного дослідження. У 2/3 випадків верхні НЩЗ розміщувалися на межі верхньої і середньої третин щитоподібної залози, на рівні переходу глотки в стравохід.



**Рис. 3. Однобічне розташування нижньої навколощитоподібної залози під нижнім полюсом правої частки щитоподібної залози плода 295,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 3,5\*:**  
 1 – щитоподібна залоза; 2 – нижня навколощитоподібна залоза (права); 3 – щитоподібний хрящ; 4 – трахея; 5 – загальні сонні артерії; 6 – внутрішні яремні вени.



**Рис. 4. Двобічне піднижньополуосьне розташування нижніх навколощитоподібних залоз у плода 185,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 5\*:**  
 1 – нижні навколощитоподібні залози; 2 – щитоподібна залоза; 3 – щитоподібний хрящ; 4 – перхондрійний хрящ; 5 – трахея; 6 – судинно-нервовий пучок ший.

Для нижньої пари НЩЗ встановлено випадки як однобічного (рис. 3), так і двобічного (рис. 4) розміщення НЩЗ безпосередньо під нижніми полюсами часток ЩЗ.

Встановлено, що наприкінці 10-го місяця внутрішньо-утробного розвитку кількість НЩЗ може зростати до п'яти з переважанням їх округлої або овальної форми та нетиповим розміщенням за грудниною чи в зоні судинно-нервового пучка ший.

**ВИСНОВКИ** 1. Топічне положення, форма і розміри зачатків навколощитоподібних залоз змінюються залежно від перетворень щитоподібної та загруднинної залоз. 2. Після відокремлення від загруднинної залози (27,0-30,0 мм тим'яно-куприкової довжини) нижні навколощитоподібні залози, як і верхні, набувають округлої чи овальної форми і прилягають до задньобічних поверхонь щитоподібної залози. 3. Використовуючи результати проведеного дослідження, доцільно дослідити та узагальнити причини нетипового розміщення навколощитоподібних залоз.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Олійник І.Ю. Цитотопографія рецепторів лектинів у процесі раннього ембріонального гістогенезу навколощитоподібних залоз людини // Медицина сьогодні і завтра. – 2006. – № 3-4. – С. 37-41.
2. Олійник І.Ю. Ембріотопографічні перетворення бранхіогенної групи залоз за даними лектиногістохімічного дослідження // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 20-26.
3. Олійник І.Ю. Закономірності пренатального морфогенезу і становлення будови бранхіогенної групи залоз: Автореф. дис. ... д-р мед. наук: спец. 14.03.01 "Нормальна анатомія". – Тернопіль, 2008. – 32 с.
4. Алексина Л.А. Прогрессивные тенденции эволюции человека на современном этапе // IV Междунар. конгр. по интегр. антропологии: Матер. конгр. – СПб., 2002. – С. 12-13.
5. Ахтемійчук Ю.Т. Нариси ембріотопографії. – Чернівці: Видавн. дім "Букрек", 2008. – 200 с.
6. Сапин М.Р. Сегодня и завтра морфологической науки // Морфол. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 6-8.
7. Джура О.Р., Джура О.Р., Яценко А.М., Хомяк В.В. Цитотопографія рецепторів лектинів навколощитоподібних залоз за умов норми та розвитку первинного гіперпаратиріодизму // Вісн. морфол. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 151-154.
8. Технологические аспекты диагностики опухолей околощитовидных желез инструментальными методами лучевой визуализации / Г. Назаренко, Т. Краснова, Н. Зыкова и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 15-22.
9. Морфофункціональна характеристика органної структури та ксено-трансплантата аденоми прищитоподібної залози / І. Пастер, І. Балла, О. Людкевич, М. Тронько // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 182-189.
10. Романчишен Ф.А. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желез // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 37-40.
11. Фатеев И.Н. Современные вопросы хирургической анатомии щитовидной и паращитовидной желез // Морфол. – 1999. – Т. 116, № 5. – С. 78-81.

УДК 616.12-001:577.175.522-06:616.127-008.1+612.08.04]–092.9-053/055

Лепявко А.А.

**ВМІСТ АЦЕТИЛХОЛІНУ ТА АКТИВНІСТЬ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ І СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ВМІСТ АЦЕТИЛХОЛІНУ ТА АКТИВНІСТЬ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ І СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА – У статті проведено аналіз залежності змін вмісту ацетилхоліну та холінестеразної активності міокарда в передсердях і шлуночках дорослих і старих щурів різної статі на різних етапах некротичного пошкодження міокарда. Виявлено, що при старінні вміст ацетилхоліну та холінестеразна активність міокарда зменшуються. Адреналінове пошкодження міокарда призводить до зменшення вмісту

ацетилхоліну та холінестеразної активності в міокарді, що є більш показовим у дорослих самців і старих самок щурів.

СОДЕРЖАНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА И АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕСТЕРАЗЫ В МИОКАРДЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА ПРИ АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ – В статье проведён анализ изменений содержания ацетилхолина и холинэстеразной активности в предсердиях и желудочках взрослых и старых крыс разного пола на разных этапах некротического повреждения миокарда. Вывявлено, что

при старенні содержание ацетилхолина и холинэстеразная активність в миокарде уменьшаються. Адреналиновое повреждение миокарда приводит к уменьшению содержания ацетилхолина и холинэстеразной активности в миокарде, что является более показательным у взрослых самцов и старых самок крыс.

ACETYLCHOLINE CONCENTRATION AND CHOLINESTERASE ACTIVITY IN MYOCARDIUM OF RATS OF DIFFERENT AGE AND GENDER AT ADRENALINE MYOCARDIAL IMPAIRMENT – The changes of acetylcholine concentration and cholinesterase activity in atria and ventricles of adult and old rats at the different stages of necrotic myocardial impairment is analysed in the article. It was found that acetylcholine concentration and cholinesterase activity in myocardium decrease with aging. Adrenaline myocardial impairment leads to decrease of acetylcholine concentration and cholinesterase activity in myocardium, which is more evident in adult male and old female rats.

**Ключові слова:** ацетилхолін, холинэстеразна активність, адреналінове пошкодження міокарда, вік, стать.

**Ключевые слова:** ацетилхолин, холинэстеразная активність, адреналиновое повреждение миокарда, возраст, пол.

**Key words:** acetylcholine, cholinesterase activity, adrenaline myocardial injury, age, gender.

**ВСТУП** Як відомо, стреси різної етіології характеризуються активацією симпатичної ланки автономної нервової системи (АНС) та гіперкатехоламінемією, що в деяких випадках призводить до пошкодження серцевого м'язу [3-4, 7-10]. До однієї із найбільш важливих стрес-лімітуючих систем, які запобігають надмірній активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової ланки, та, відповідно, попереджують стресорне пошкодження органів, насамперед серця, належить холінергічна ланка АНС [12-13]. Важливою характеристикою стану холінергічної регуляції серця є зміна концентрації ацетилхоліну (АХ) в міокарді, а також активності ферментів, що беруть участь у його метаболізмі, зокрема холинэстерази [5-6].

Метою дослідження було з'ясувати залежність вмісту АХ та загальної холинэстеразної активності (ХЕА) в міокарді щурів від їх віку та статі, зміни метаболізму АХ в передсердях (ПС) і шлуночках (ШЛ) серця на різних етапах його адреналінового пошкодження (АПМ).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди проведено на 72 різностатевих щурах лінії Вістар. Вік дорослих тварин складав 7-8 місяців, маса – 175-240 г. Вік старих тварин становив 20-21 місяць, маса – 250-330 г. Гостре адреналінове пошкодження міокарда спричиняли шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) в дозі 1 мг/кг. Вміст АХ та ХЕА визначали в передсердях і шлуночках на 1 год і 24 год розвитку АПМ, що відповідає початку та максимуму

му процесів некрозоутворення в міокарді. Декапітацію тваринам проводили під легким ефірним наркозом відповідно до положень "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). Вміст АХ визначали біологічним методом [1]. Загальну ХЕА визначали фотоелектроколориметричним методом [2]. Статистичний аналіз даних проводили методом варіаційної статистики із врахуванням критерію Ст'юдента (t).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати дослідження наведено в таблицях 1-2.

У дорослих самців на 1 год АПМ вміст АХ в ПС знизився на 22,9 %, на 24 год АПМ – на 42,7 %. За АПМ рівень АХ зменшувався і в ШЛ, зокрема на 39,7 % на 1 год АПМ і в 2,3 раза на 24 год АПМ. У дорослих самок вміст АХ в ПС на 1 год АПМ не змінився, на 24 год АПМ – зменшився на 42,7 %. У ШЛ спостерігалось зниження рівня АХ на 30,3 % на 1 год АПМ та на 39,4 % – на 24 год АПМ. При порівнянні відповідних показників серед контрольних груп дорослих різностатевих щурів достовірних відмінностей у вмісті АХ в ПС і ШЛ не було виявлено. Проте на 1 год і 24 год АПМ рівень АХ у ПС самок був більшим, ніж у ПС самців, відповідно на 26,5 та 25,7 %. У ШЛ самок за аналогічних термінів дослідження рівень медіатора був вищим, ніж у ШЛ самців, на 17,4 та 30,0 %.

У ПС старих самців лише на 1 год АПМ спостерігалось зменшення вмісту АХ, яке становило 22,7 %. У ШЛ старих самців на 1 год АПМ вміст медіатора був меншим за контроль на 27,6 %. У старих самок на 1 год АПМ рівень АХ в ПС знизився на 29,2 %, а через 24 год – на 37,2 %.

У ШЛ дефіцит АХ на 1 год АПМ становив 32,1 %, а на 24 год АПМ – 28,6 %. Порівнюючи вміст АХ у ПС і ШЛ серця старих тварин різної статі, серед тварин контрольної групи достовірної відмінності не було виявлено. Проте на 24 год розвитку АПМ рівень АХ у ПС старих самок був на 22,0 % нижчим, ніж у старих самців, а в ШЛ у цей самий термін дослідження – на 16,7 %.

Порівняння вмісту АХ у різних відділах серця тварин різних вікових груп показало достовірне зменшення запасів медіатора у ПС і ШЛ старих тварин, порівняно з дорослими. У старих самців контрольної групи вміст АХ в ПС був меншим у 2,1 раза, на 1 год АПМ – у 2,1 раза, на 24 год АПМ – на 30,0 %. У ШЛ відмінність у концентрації медіатора становила відповідно 2,2 раза, 44,7 та 14,3 %. У старих самок контрольної групи, порівняно з дорослими самками, вміст АХ в ПС був меншим у 2,2 раза, на 1 год АПМ – у 3,0 рази, на 24 год АПМ – у 2,5 рази. У ШЛ рівень АХ знижувався в групі контролю та на 1 год АПМ в 2,4 раза, на 24 год АПМ – в 2,0 рази.

**Таблиця 1. Вміст ацетилхоліну в передсердях та шлуночках дорослих і старих самців і самок в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, мкмоль/кг**

Вікова, статеві групи		Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
		n=6	n=6	n=6
Дорослі самці	ПС	22,7±1,9 <sub>1</sub>	17,5±1,1 <sub>2</sub>	13,0±1,2 <sub>3</sub>
	ШЛ	6,3±0,3 <sub>4</sub>	3,8±0,3 <sub>5</sub>	2,8±0,3 <sub>6</sub>
Дорослі самки	ПС	24,8±2,2 <sub>7</sub>	23,8±2,1 <sub>8</sub>	17,5±1,5 <sub>9</sub>
	ШЛ	6,6±0,6 <sub>10</sub>	4,6±0,3 <sub>11</sub>	4,0±0,4 <sub>12</sub>
Старі самці	ПС	11,0±0,9 <sub>13</sub>	8,5±0,6 <sub>14</sub>	9,1±0,2 <sub>15</sub>
	ШЛ	2,9±0,3 <sub>16</sub>	2,1±0,1 <sub>17</sub>	2,4±0,1 <sub>18</sub>
Старі самки	ПС	11,3±0,9 <sub>19</sub>	8,0±0,5 <sub>20</sub>	7,1±0,3 <sub>21</sub>
	ШЛ	2,8±0,3 <sub>22</sub>	1,9±0,1 <sub>23</sub>	2,0±0,1 <sub>24</sub>

Примітка. В цій та наступній таблиці подані лише достовірні значення P. P<sub>1,2</sub><0,05; P<sub>1,3</sub><0,002; P<sub>2,3</sub><0,02; P<sub>4,5</sub><0,001; P<sub>4,6</sub><0,001; P<sub>5,6</sub><0,05; P<sub>8,9</sub><0,05; P<sub>7,9</sub><0,02; P<sub>10-11</sub><0,05; P<sub>10-12</sub><0,01; P<sub>2,8</sub><0,05; P<sub>3,9</sub><0,05; P<sub>5-11</sub><0,05; P<sub>6-12</sub><0,05; P<sub>13-14</sub><0,05; P<sub>16-17</sub><0,05; P<sub>17-18</sub><0,02; P<sub>19-20</sub><0,02; P<sub>19-21</sub><0,002; P<sub>22-23</sub><0,05; P<sub>22-24</sub><0,05; P<sub>15-21</sub><0,001; P<sub>18-24</sub><0,01; P<sub>1-13</sub><0,001; P<sub>2-14</sub><0,001; P<sub>3-15</sub><0,01; P<sub>4-16</sub><0,001; P<sub>5-17</sub><0,001; P<sub>7-19</sub><0,001; P<sub>8-20</sub><0,001; P<sub>9-21</sub><0,001; P<sub>10-22</sub><0,001; P<sub>11-23</sub><0,001; P<sub>12-24</sub><0,002.

Оскільки інтенсивність метаболізму АХ в міокарді залежить від активності його гідролізу, ми дослідили загальну холінестеразну активність у різних відділах серця дорослих і старих самців та самок на різних етапах АПМ.

У дорослих самців спостерігали зменшення ХЕА як на 1 год, так і на 24 год розвитку АПМ. Так, у ПС ХЕА зменшилася на 12,0 і 23,3 %, а в ШЛ – на 13,6 і 24,1 %. У дорослих самок зменшення ХЕА в ПС становило 21,5 % на 1 год

АПМ і 33,6 % на 24 год АПМ, а в ШЛ, відповідно, на 14,9 і 26,4 %. Порівняння ХЕА у міокарді контрольних груп дорослих різностатевих щурів показало, що в ПС дорослих самців вона була меншою, ніж у дорослих самок, на 7,5 %. На 1 год і 24 год АПМ достовірної різниці за ХЕА в передсердях не спостерігали. У ШЛ дорослих самців контрольної групи ХЕА була більшою, ніж у самок, на 12,3 %, а на 1 і 24 год АПМ – відповідно на 14,1 та 15,8 %.

**Таблиця 2. Холінестеразна активність передсердь та шлуночків дорослих і старих самців і самок в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, ммоль/(кг·год)**

Вікова, статеві групи		Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
		n=6	n=6	n=6
Дорослі самці	ПС	96,4±1,6 <sub>1</sub>	84,8±2,1 <sub>2</sub>	73,9±2,0 <sub>3</sub>
	ШЛ	72,3±2,1 <sub>4</sub>	62,5±2,6 <sub>5</sub>	54,9±2,2 <sub>6</sub>
Дорослі самки	ПС	104,2±2,9 <sub>7</sub>	81,8±2,8 <sub>8</sub>	69,2±2,2 <sub>9</sub>
	ШЛ	64,4±1,7 <sub>10</sub>	54,8±1,9 <sub>11</sub>	47,4±2,3 <sub>12</sub>
Старі самці	ПС	56,6±2,0 <sub>13</sub>	46,0±3,0 <sub>14</sub>	38,9±1,9 <sub>15</sub>
	ШЛ	40,4±2,2 <sub>16</sub>	33,3±2,2 <sub>17</sub>	24,4±1,6 <sub>18</sub>
Старі самки	ПС	58,3±2,8 <sub>19</sub>	37,8±1,8 <sub>20</sub>	28,9±2,4 <sub>21</sub>
	ШЛ	38,8±1,9 <sub>22</sub>	31,8±1,3 <sub>23</sub>	19,1±1,7 <sub>24</sub>

Примітка. P<sub>1-2</sub><0,002; P<sub>1-3</sub><0,001; P<sub>2-3</sub><0,01; P<sub>4-5</sub><0,02; P<sub>4-6</sub><0,001; P<sub>5-6</sub><0,05; P<sub>7-8</sub><0,001; P<sub>7-9</sub><0,001; P<sub>8-9</sub><0,01; P<sub>10-11</sub><0,01; P<sub>10-12</sub><0,001; P<sub>11-12</sub><0,05; P<sub>1-7</sub><0,05; P<sub>4-10</sub><0,02; P<sub>5-11</sub><0,05; P<sub>6-12</sub><0,05; P<sub>13-14</sub><0,02; P<sub>13-15</sub><0,001; P<sub>16-17</sub><0,05; P<sub>16-18</sub><0,001; P<sub>17-18</sub><0,01; P<sub>19-20</sub><0,001; P<sub>19-21</sub><0,001; P<sub>20-21</sub><0,02; P<sub>22-23</sub><0,02; P<sub>22-24</sub><0,001; P<sub>23-24</sub><0,001; P<sub>14-20</sub><0,05; P<sub>15-21</sub><0,01; P<sub>18-24</sub><0,05; P<sub>1-13</sub><0,001; P<sub>2-14</sub><0,001; P<sub>3-15</sub><0,001; P<sub>4-16</sub><0,001; P<sub>5-17</sub><0,001; P<sub>6-18</sub><0,001; P<sub>7-19</sub><0,001; P<sub>8-20</sub><0,001; P<sub>9-21</sub><0,001; P<sub>10-22</sub><0,001; P<sub>11-23</sub><0,001; P<sub>12-24</sub><0,001.

У старих самців активність холінестерази в ПС і ШЛ за АПМ знижувалася. На 1 год АПМ ХЕА була меншою на 18,7 % у ПС та на 17,6 % у ШЛ. На 24 год АПМ ХЕА зменшилася на 31,3 % у ПС та на 39,6 % у ШЛ. У старих самок також спостерігалось зменшення ХЕА в міокарді. У ПС на 1 год АПМ воно становило 35,2 %, у ШЛ – 18,0 %. На 24 год АПМ ХЕА в ПС і ШЛ знизилася в 2,0 раза. При порівнянні ХЕА міокарда старих тварин різної статі видно, що зниження активності холінестерази в динаміці АПМ у самок було більше виражене, ніж у самців. У ПС старих самок на 1 год АПМ вміст ХЕА був на 17,8 % меншим, ніж у старих самців, а через добу – на 25,7 %. У ШЛ старих самок на 24 год АПМ ХЕА була меншою, ніж у старих самців, на 21,7 %.

Порівняння ХЕА у різних відділах серця тварин різних вікових груп демонструє зменшення активності холінестерази у ПС і ШЛ старих тварин, порівняно з дорослими. Окрім того, дана відмінність наростає в динаміці розвитку АПМ, що є особливо показовим у самок.

У старих самців контрольної групи ХЕА в ПС була меншою, ніж у дорослих, на 41,3 %, на 1 год АПМ – на 45,8 %, на 24 год АПМ – на 47,4 %. У ШЛ різниця в ХЕА складала в контролі 44,1 %, на 1 год АПМ – 46,7 %, на 24 год АПМ – 2,3 раза. У старих самок контрольної групи, порівняно з дорослими самок, ХЕА в ПС була меншою на 44,0 %, на 1 год АПМ – у 2,2 раза, на 24 год АПМ – у 2,4 раза. У ШЛ ХЕА зменшилася в групі контролю на 39,8 %, на 1 год АПМ – на 42,0 %, на 24 год АПМ – в 2,5 раза.

Аналіз результатів дослідження показав, що концентрація АХ та ХЕА міокарда у тварин обох статей зменшувалася в напрямку від передсердь (ПС) до шлуночків (ШЛ), що відповідає густоті розташування нервових структур у даних відділах серця [11]. Як у самців, так і у самок старіння та розвиток АПМ на 1 і 24 год супроводжувалися зниженням вмісту АХ та водночас пригніченням його гідролізу в ПС і ШЛ. Відомо, що вміст АХ в ПС залежить від його виділення з пресинаптичних структур, а в ШЛ – здебільшого від його синтезу та гідролізу, інтенсивність якого відображає ХЕА [5]. Очевидно, пригнічення ХЕА у ПС і ШЛ є адап-

тацією в даних патологічних умовах. Якщо у дорослих самців розвиток АПМ викликав значне і прогресуюче зниження вмісту АХ в ПС і ШЛ, то у самок вміст АХ в передсердях на 1 год АПМ залишався стабільним. І на 1, і на 24 год АПМ в ПС і ШЛ самок вміст АХ був більшим, ніж у самців, що свідчить про ефективнішу кардіопротекцію жіночого міокарда за гіперадреналемії. Інша ситуація спостерігалася у старих тварин різної статі. У групі контролю та на початку розвитку АПМ відмінностей у вмісті АХ міокарда не виявляли. Проте на 24 год АПМ рівень АХ в ПС і ШЛ старих самців був більшим, ніж у старих самок, що супроводжувалося також вищою ХЕА. Отже, в старості за умов некротичного пошкодження міокарда ефективність кардіопротекції у самок щурів знижена, порівняно із самців.

**ВИСНОВКИ** 1. Старіння супроводжується зменшенням вмісту ацетилхоліну та загальної холінестеразної активності міокарда. 2. Адреналінове пошкодження міокарда призводить до зменшення вмісту ацетилхоліну та загальної холінестеразної активності міокарда, що є більш характерним для дорослих самців і старих самок щурів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Біологічний метод визначення ацетилхоліну в міокарді щурів / В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига // Мед. хімія. – 2004. – Т.6, №4. – С. 118–121.
2. Визначення активності холінестерази в міокарді щурів / М.Р. Хара, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, В.В. Файфура, С.М. Чарнош // Здоб. кліні. і експер. мед. – 2006. – №2. – С. 110–112.
3. Лепявко А.А., Хара М.Р. Вікові особливості змін активності про- та антиоксидантної систем у міокарді щурів різної статі за його адреналінового пошкодження // Мед. хімія. – 2008. – Т.10, №3. – С. 100–104.
4. Реакція симпатико-адреналової системи на гипоксический стресс у пожилых людей / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, А.В. Писарук, М.В. Беликова // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, №1. – С. 3–10.
5. Хара М.Р. Зміни рівня ацетилхоліну та холінестеразної активності міокарда за умов адреналінового ушкодження у тварин різної статі та уродженої резистентності до гіпоксії // Вісн. наук. – 2003. – №2. – С. 88–89.
6. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes and age / V. Oberhauser, E. Schwertfeger, T. Rutz, F. Beyersdorf et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1638–1643.

7. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart / Z. Mallat, P. Fornes, R. Costagliola, B. Esposito et al. // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 2001. – Vol. 56. – P. M719–M723.  
 8. Akiyama T., Yamazaki T. Adrenergic inhibition of endogenous acetylcholine release on postganglionic cardiac vagal nerve terminals // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 367–369.  
 9. Effects of age and gender on cardiovascular responses to phenylephrine / M.J. Turner, C.M. Mier, R.J. Spina, A.A. Ehsani // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 1999. – Vol. 54, № 1. – P. M17–M24.

10. Lakatta E.G., Sollott S.J. An integrated view of age-associated changes in the human heart in the absence of clinical disease // Molecular interventions. – 2002. – Vol. 2. – P. 431–446.  
 11. Loffelholz K., Brehm R., Lindmar R. Hydrolysis, synthesis and release of acetylcholine in the isolated heart // Fed. Proc. – 1984. – Vol. 43, № 11. – P. 2603–2606.  
 12. Priebe H.J. The aged cardiovascular risk patient // British journal of anaesthesia. – 2000. – V. 85, № 5. – P. 763–778.  
 13. Thayer J.F., Lane R.D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality // Biological psychology. – 2007. – Vol. 74, № 2. – P. 224–242.

УДК 615.454.2:616-003.9:616.35:615.211

Мерзлікін Д.С.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОСНОВИ-НОСІЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ**

Національний фармацевтичний університет, Харків

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОСНОВИ-НОСІЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ – Досліджено кінетику вивільнення сукцифенату з супозиторних основ різної природи. Встановлено, що найбільш прийнятною основою для розробки вагінальних супозиторіїв гемостатичної дії є композиція макрогोलів з молекулярною масою 1500 та 400 у співвідношенні 95:5.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУПОЗИТОРИЕВ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ – Исследована кинетика высвобождения сукцифената из супозиторных основ разной природы. Установлено, что наиболее приемлемой основой для разработки вагинальных супозиторииев гемостатического действия является композиция макроголов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 95:5.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CHOICE OF BASE-CARRIER OF VAGINAL SUPPOSITORIES WITH HAEMOSTATIC ACTION – The kinetic of release of succiphenat from suppositoric bases of different kinds was studied. It was found that the composition of macrogols with the molecular masses 1500 and 400 in proportion 95:5 is the most acceptable for developing vaginal suppositories with haemostatic action.

**Ключові слова:** сукцифенат, макроголи, супозиторії, гемостатична дія.  
**Ключевые слова:** сукцифенат, макроголы, супозитории, гемостатическое действие.

**Key words:** succiphenat, macrogols, suppositories, haemostatic action.

**ВСТУП** Фармакотерапія дисфункціональних маткових кровотеч (ДМК) внаслідок їх поширеності, широкого спектра клініко-епідеміологічних ознак та ризику виникнення запалення є актуальною проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу [3].

Лікування таких захворювань в основному базується на застосуванні гормональних засобів та препаратів гемостатичної дії.

Однак багато питань щодо терапії ДМК залишаються суперечливими або маловивченими. Досягнення гемостазу тільки гормональними препаратами супроводжується високим ризиком численних ускладнень, побічних ефектів та резистентності [5, 6]. Зокрема існують випадки ДМК, що супряжені з протипоказаннями гормональної терапії. З іншого боку – не всі гемостатики при їх пероральному застосуванні в амбулаторних умовах гарантують досягнення зручного та надійного гемостатичного ефекту при даній патології.

Проте спрямоване, наприклад інтравагінальне застосування лікарських засобів забезпечує інтенсивність проникнення діючих речовин у тканини ушкоджених органів, відвертає інактивуючу дію ферментів шлунково-кишкового тракту та печінки. Вищезазначене та відсутність на фармацевтичному ринку України гемостатичних засобів у вигляді супозиторіїв обумовлюють перспективу використання останніх у комплексній терапії ДМК.

Метою наших досліджень є експериментальне обґрунтування вибору основи-носія для розробки вагінальних супозиторіїв гемостатичної дії.

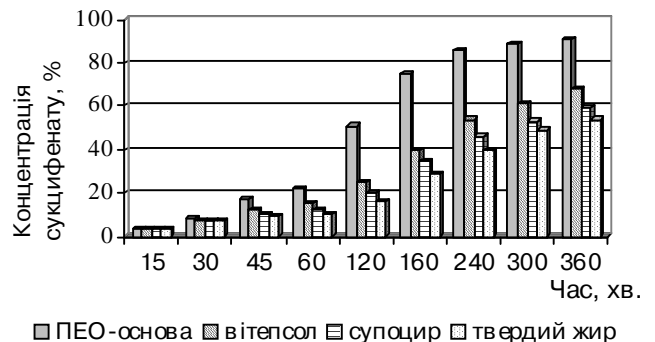
**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Об'єктами дослідження було обрано активну субстанцію гемостатичного фармакологічного засобу "Сукцифенат" [1,2,4], який позитивно впливає на три фази гемокоагуляції та чинить інгібуєчий вплив на фібринолітичну активність крові, а також носії активних речовин, які найчастіше використовуються як супозиторні основи: жир твердий типу А, вітепсол W 35, супоцир HAS 50 та суміш макрогोलів ПЕО 1500 та ПЕО 400 (95:5).

Кінетику вивільнення сукцифенату з супозиторних основ визначали за ступенем дифузії крізь напівпроникну мембрану у воду очищену. Необхідну кількість супозиторіїв або супозиторної основи вміщували у випарну чашку і розплавляли на водяній бані при температурі 45 °С. У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували 10 г розплаву, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани площею 2000 мм<sup>2</sup> і охолоджували до температури (37±2) °С. У діалізаційну камеру вміщували 70 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та внутрішній циліндр з досліджуваним зразком, наносили позначку рівня рідини і встановлювали камеру в термостат.

Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 год), додаючи у камеру такий же об'єм води очищеної. Концентрацію сукцифенату у пробах діалізату визначали спектрофотометрично за довжини хвилі (288±2) нм на спектрофотометрі СФ-46.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За результатами проведених досліджень встановлено (рис. 1), що швидкість вивільнення сукцифенату із супозиторіїв, виготовлених на основах різної природи, неоднакова. За перші 30 хв від початку експерименту різниці в кількості вивільне-



■ ПЕО-основа ■ вітепсол ■ супоцир ■ твердий жир

**Рис. 1. Вплив природи основ на вивільнення сукцифенату з супозиторіїв.**

ної речовини з усіх досліджуваних основ майже не спостерігалось. Протягом експерименту від 45 хв до 360 хв кінетика вивільнення сукцифенату змінювалась залежно від типу су-

позиторної основи. Так, через 120 хв від початку експерименту із поліетиленоксидної основи вивільнилось 56 % сукцифенату, а із вітепсолу, супоциру та твердого жиру від 17 % до 27 %. Аналогічна закономірність спостерігалась протягом усього дослідження. Через 360 хв дослідження із поліетиленоксидної основи вивільнилось 91 % сукцифенату, тоді як із інших використаних основ від 59 % до 67 %. Таким чином, найшвидше вивільнення сукцифенату забезпечує поліетиленоксидна основа, яку використано у подальших дослідженнях.

У вирішенні проблеми підвищення біологічної доступності лікарських препаратів особливо важливе значення мають поверхнево активні речовини (ПАР). Незначні кількості цих речовин у супозиторіях забезпечують регулювання кінетики вивільнення активної субстанції та її краще проникнення через біологічні мембрани. ПАР збільшують інтенсивність дифузії та резорбції лікарських речовин за рахунок збільшення розчинності препаратів.

З метою обґрунтування доцільності застосування ПАР досліджено вплив останніх на вивільнення сукцифенату із поліетиленоксидної основи, до складу котрої вводили такі ПАР: емульгатор Т2, емульгатор №1, Твін-80 та моногліцерид дистильований (МГД) у концентрації 3% від маси супозиторію.

За результатами досліджень встановлено (рис. 2), що введення ПАР до поліетиленоксидної основи практично не впливає на вивільнення сукцифенату із супозиторіїв. Через 360 хв дослідження вивільнення сукцифенату із супозиторіїв, виготовлених із додаванням Твін-80, перевищує вивільнення сукцифенату із супозиторіїв, виготовлених без ПАР, тільки на 3 %. Уведення до поліетиленоксидної основи інших використаних ПАР практично не впливає на кількість вивільненого сукцифенату із зазначеної основи, а у деяких випадках (МГД та емульгатор Т2) дещо погіршують даний процес.

**ВИСНОВКИ** У результаті експериментального дослідження кінетики вивільнення сукцифенату із супозиторних основ різної природи та впливу ПАР на вивільнення зазначеної речовини із поліетиленоксидної основи встановлено, що при створенні вагінальних супозиторіїв гемостатичної дії доцільним є використання поліетиленоксидної основи без ПАР з композицією: ПЕО 1500 і ПЕО 400 у

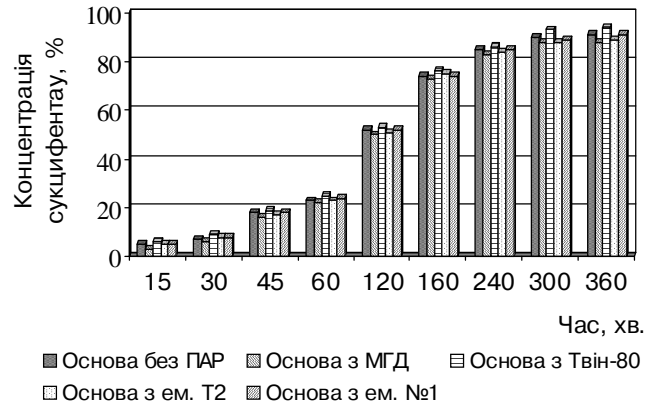


Рис. 2. Вплив ПАР на вивільнення сукцифенату із поліетиленоксидної основи.

співвідношенні 95:5, яка має оптимальні для даного лікарського засобу фармацевтичні властивості.

Отримані дані свідчать про перспективність подальших досліджень у створенні нового лікарського засобу гемостатичної дії у вигляді вагінальних супозиторіїв для лікування ДМК.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Действие новых производных дикарбоновых кислот на систему гемостаза / Т.Ю. Глазкова, М.Е. Березнякова, Н.Д. Бунятян и др. // Фармация. – 2002. – № 1. – С. 29–31.
2. Кононенко Н.М., Березнякова А.И. Механизм антифибринолитической дії сукцифенату // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1 (81). – С. 10–13.
3. Кустаров В.Н., Черниченко И.И. Дисфункциональные маточные кровотечения. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 163 с.
4. Розробка методик стандартизації якості вагінальних супозиторіїв, створених на основі сукцифенату та бензалконій хлориду / С.І. Мерзлікін, О.В. Суворов, Д.С. Мерзлікін та ін. // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 1 (21). – С. 71–75.
5. Marslew U., Riis B.J., Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progestagen therapy // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 164, № 5, Pt. 1. – P. 1163–1168.
6. Wathern P.I., Henderson M.C., Witz C.A. Abnormal uterine bleeding // Med. Clin. North. Amer. – 1995. – Vol. 79, № 2. – P. 329–344.

УДК 616.364-003.7-06:616.34-008.64-018

**Шульгай А.Г., Кіцак Я.М., Шульгай О.М.  
МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ**

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

**МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ** – У хронічному експерименті на 78 беспородних собаках вивчені закономірності морфофункціональних змін судинного русла та оболонок тонкої і товстої кишки при механічній жовтяниці та різних способах її корекції. Встановлено, що декомпресія обтураційного холестазу до 14 діб сприяє зворотному розвитку адаптаційно-компенсаторних процесів у судинному руслі та оболонках кишки. Місячний холестаз приводить до розвитку атрофічних процесів у тонкій і товстій кишці та порушень функціональної активності, які не мають зворотного розвитку. Застосування у переддекомпресійному періоді озонованих ентеросорбентів забезпечує кращі умови реадптації при довготривалих жовтяницях.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ** – В хроническом эксперименте на 78 беспородных собаках изучены закономерности морфофункциональных изменений сосудистого русла и оболочек тонкой и толстой кишки при механической желтухе и разных способах ее коррекции. Установлено, что декомпрессия обтурационного холестаза до 14 суток

способствует обратному развитию адаптационно-компенсаторных процессов в сосудистом русле и оболочках кишки. Месячный холестаз приводит к развитию атрофических процессов в тонкой и толстой кишке и нарушениям функциональной активности, которые не имеют обратного развития. Применение в преддекомпрессионном периоде озонированных энтеросорбентов улучшает условия реадптации при долговременных желтухах.

**MORPHOLOGICAL ASPECTS OF ENTERAL INSUFFICIENCY AT MECHANICAL ICTERUS AND ITS CORRECTION** – Conformities of morpho-functional changes of vascular of thin and thick bowels on 78 not thoroughbred dogs are studied at mechanical icterus and different methods of its correction in chronic experiment. Decompression of obstructive cholestasis to 14 days promotes the reverse development of adaptation-compensatory processes in vascular bed and bowel membranes. Monthly cholestasis results in development of atrophy processes in a thin and thick bowels and violations of functional activity, which don't have reverse development. Application of ozonized enterosorbents before the decompression period provides the best conditions of readaptation of long-term icteruses.

**Ключові слова:** ентэральна недостатність, механічна жовтяниця, холестаза.

**Ключевые слова:** энтеральная недостаточность, механическая желтуха, холестаза.

**Key words:** enteral insufficiency, obstructive jaundice, 2 cholestasis.

**ВСТУП** Порушення виділення жовчі у дигестивну систему призводить до функціональних і морфологічних змін не тільки у суміжних органах гепатопанкреатодуоденальної зони, але й у всіх органах травного тракту [5,6,9]. Причому фактор ахолії, високий рівень ендогенної інтоксикації, порушення системного та органного кровообігу, які є особливо вираженими при обтураційному холестазі, визначають морфофункціональний стан відділів кишечника та характер пристінкового травлення і всмоктування [2, 3, 4, 7, 8]. А тому вивченню патогенезу морфологічних і функціональних змін у тонкій і товстій кишці при обтураційному холестазі приділяється особлива увага [10, 11]. Окремого обговорення вимагає зворотність морфофункціональних змін тонкої і товстої кишки після відновлення поступлення жовчі у дигестивну систему, яка в літературі трактується неоднозначно.

Метою нашого дослідження було вивчити закономірності морфофункціональних змін судинного русла і оболонок тонкої і товстої кишки при механічній жовтяниці та різних способах її корекції.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведені на 78 безпородних різностатевих собаках з масою тіла від 16 до 18 кг і віком від 3 до 5 років, які були розділені на 3 експериментальні групи: 1 – тварини з обтураційним холестазом; 2 – тварини, яким проводилася декомпресія жовчних шляхів після 14-добової механічної жовтяниці з допомогою формування холедоходуоденоанастомозу за Jugach-Виноградовим; 3 – тварини з місячною механічною жовтяницею, яким проводилася декомпресія жовчних шляхів шляхом формування холедоходуоденоанастомозу за Jugach-Виноградовим; 4 – тварини з місячною механічною жовтяницею, яким за 4 доби до створення холедоходуоденоанастомозу за Jugach-Виноградовим, а також впродовж 3 дб після холедоходуоденостомії внутрішньокишково вводили 1,5 % озонований ентеросорбент "Белосорб П", виготовлений на ізотонічному ізоіонічному розчині. Контрольну групу склали 5 інтактних тварин. Евтаназію проводили згідно з "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин" швидким внутрішньовенним введенням 10 % розчину тіопенталу натрію на 14-ту і 30-ту добу механічної жовтяниці а також на 180-ту добу після декомпресії жовчних шляхів за допомогою внутрішнього дренажування. Для рентгенконтрастного дослідження артеріальне та венозне русло кишки заповнювали водною суспензією свинцевого сурику.

Просторову оцінку рентгенангіограм проводили за методикою Шошенка К.А. і співавт. [1], згідно з якою в основу структурної одиниці був взятий судинний трійник артеріальних розгалужень та формування венозного русла, який складається з двох гілок і основного стовбура та змінюється відповідно до гемодинамічних умов. У судинному трійнику вимірювали діаметр основного стовбура ( $D_0$ ), товстішої ( $D_1$ ) і тоншої ( $D_2$ ) гілок, загальний кут розгалуження трійника ( $\varphi_0$ ) та кути відхилення товстішої ( $\varphi_1$ ) і тоншої ( $\varphi_2$ ) гілок, довжину основного стовбура ( $L$ ).

На основі отриманих вимірюваних величин судинного трійника вираховували такі морфометричні характеристики: показник асиметрії ( $H_2 = D_2^2 / D_1^2 + D_2^2$ ), коефіцієнт розгалуження ( $K = D_1^2 + D_2^2 / D_0^2$ ), довжино-діаметральні відношення (відносна довжина судини –  $L / D_0$ ).

Для гістологічного дослідження брали шматочки кишки із різних її відділів. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозинном, за Ван Гізоном, за Вейгертом.

Для ультраструктурного дослідження шматочки оболонок кишки фіксували в 2,5 % розчині глутарового альдегі-

ду, приготовленого на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4), впродовж 1 години, після чого обробляли в 1 % розчині тетраоксиду осмію на цьому ж буфері. Після зневоднення у спиртах зростаючої концентрації досліджуваний матеріал заливали в епон-812. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамикротомі УМТП-2, після контрастування у розчині ураніацетату та цитрату свинцю продивлялися в електронному мікроскопі ЕМВ-100 ЛМ та ЕМ-125 К.

Поряд з цим вимірювали тиск у загальній жовчній протоці і ворітній вені пункційним способом за допомогою апарату Вальдмана. Магістральний кровообіг у верхній брижовій артерії та у ворітній вені встановлювали за допомогою електромагнітного витратоміра крові РКЕ-2 Б1, а об'ємну швидкість органного кровообігу кишки реєстрували полярографічним методом за кліренсом водню. Проводилися мікробіологічні дослідження за загальноприйнятими мікробіологічними методиками з підрахунком кількісного та видового складу мікроорганізмів. Рухова активність тонкої кишки вивчалася балонотензіографічним і електроентерографічним методами. Визначення біохімічних показників (білірубін, МСМ, Алат, Асат) проводилося за традиційними методиками. Результати досліджень підлягали математичній та статистичній обробці.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Двотижневий обтураційний холестаза приводив до порушень гемодинаміки у портальній системі. Тиск у ворітній вені піднімався до  $(173,21 \pm 3,15)$  мм вод.ст. ( $P < 0,001$ ). Достовірно знижувався магістральний кровообіг у ворітній вені та у передній брижовій артерії. Високе напруження у біліарній системі характеризувалося збільшенням тиску у загальній жовчній протоці у 2,85 раза. Об'ємна швидкість органного кровообігу у стінці тонкої і товстої кишки знижувалася ( $P < 0,01$ ). Особливо страждали ішемічні відділи кишки. Найнижчі величини органного кровообігу реєструвалися у термінальному відділі клубової кишки та низхідному відділі товстої кишки. Двотижнева холемія та ахолія сприяли стрімкому наростанню у просвіті тонкої кишки умовно-патогенної мікрофлори. Збільшувалася загальна кількість неспорозносних анаеробів у 4,57 раза і в 2,85 раза аеробів.

Перебудова структурно-просторової організації судинного русла охоплювала всі відділи тонкої та товстої кишки. Зменшувався переріз основного стовбура, материнських і дочірних гілок всіх брижових та внутрішньоорганних артеріальних трійників. Останній у V-VI порядках достовірно відрізнявся від контрольних величин ( $P < 0,05$ ). Спостерігалось виражене збільшення величин довжино-діаметральних відношень, яке відображало високе гідродинамічне напруження, особливо у артеріальних трійниках тонкої кишки. При цьому загальна відносна довжина артерій товстої кишки змінювалася менше. Артеріальні трійники ставали різко асиметричними і за кутами розгалуження і за коефіцієнтом асиметрії  $H_2$ . Серед дезорганізаційних змін архітектури венозного русла було зростання загального просвіту. У внутрішньоорганних венозних стовбурах мало місце ανεверизматичне розширення. Багато вен стали звивистими. Кути формування основних венозних колекторів збільшені, і в більшості трійників прямували до прямих.

Гістологічне дослідження препаратів тонкої і товстої кишки виявило виражене артеріальне і венозне повнокрів'я. У всіх інтрамуральних артеріях кишки достовірно була поштовжена середня оболонка ( $P < 0,05$ ). Внаслідок цього спостерігалася зміна просвіту артерій, що створювало нові умови кровообігу та кровозабезпечення кишкової стінки і визначало низьку судинну спроможність. Особливо втягувалися в процес дрібні артеріальні порядки, тобто кінцеві гілки розгалуження артеріальної системи. У самих судинних стінках мав місце не тільки набряк гладком'язових клітин, плазматичне просякнення судинної стінки, але і гіпертрофія її та інфільтрація полінуклеарами і лімфоцита-

ми, паравазальні простори розширені за рахунок набряку. Часто виявлялися дрібні артерії замикаючого типу. У місцях розгалужень багатьох внутрішньоорганних артерій виявлялися вип'ячування в просвіт м'язового шару у вигляді подушок.

Артеріоли мали звивистий хід. Вся артеріальна складова мікросудинного модуля була звуженою. Окремі прекапілярні сфінктери знаходилися в закритому стані. Діаметри капілярів розширені у всіх оболонках ( $P < 0,05$ ). За рахунок достовірного зменшення щільності капілярів ( $P < 0,05$ ) зменшувався загальний переріз мікросудинного русла. На гістологічних препаратах виявлялися невеликі безсудинні зони. Діаметр перерозтягнутих елементів крові вен значно перевищував над діаметром одноіменних артерій, що приводило до зниження артеріо-венозного індексу. У багатьох інтрамуральних венах визначалося розпушення адвентиції та інтими, місцями десквамація ендотеліальних клітин. У венозних сплетеннях слизового і підслизового шару часто зустрічалися аневризматичні розширення стінки, іноді розрив і вогнища діapedезних крововиливів.

Поряд із набряково-інфільтративними процесами оболонки мали місце достовірно виражені ознаки зменшення висоти ворсинок слизової оболонки тонкої кишки та поверхневого епітелію. Крипти поглиблювалися. Часто виявлялися крипти з десквамованим епітеліальним вмістом та слизом. Лейоміоцити м'язової оболонки були змінені за формою, з фрагментованими ядрами. Відстані між ними збільшувалися, в міжклітинному просторі наростала щільність клітинної інфільтрації. У інтрамуральних нервових сплетеннях виявляли деформацію тіл нейронів, іноді визначалися ознаки пошкодження нейроцитів, які проявлялися їх аргентофілією, деформацією тіл клітин, зморщенням, покрученістю та потовщенням відростків, варикозністю нервових волокон, появою тонких колючкоподібних виростів на тілах нейроцитів.

Результатами аналізу балонотензіограм і електроентерограм встановлено гіподинамічні розлади кишки. Цей факт підтверджувався подовженням тривалості моторного циклу та сповільненням ритму перистальтики. Частота виникнення потенціалів повільної електричної хвилі зменшувалася. На електроентерограмах реєструвалася спайкова активність у вигляді груп по 3-4 елементарних спайки, що розташовувалися на повільному компоненті електричної хвилі.

Електронно-мікроскопічно встановлено у популяції стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою збільшення вмісту дистрофічно змінених клітин, які розташовувалися не тільки у верхній, але й в середній і нижній частині ворсинок.

Дистрофічні зміни в епітеліоцитах супроводжувалися пошкодженням облямівки. Місцями зустрічалися епітеліоцити з "оголеною" апікальною мембраною. Відносний об'єм ендцитозних пухирців зменшувався, що вказувало на порушення процесів мембранного травлення і всмоктування.

Дані ультраструктурних досліджень судинних стінок на 14-ту добу механічної жовтяниці свідчать про наявність деструктивних змін. Цитоплазма багатьох ендотеліоцитів була набряклого, низької електронної щільності. У деяких випадках спостерігався розрив міжендотеліальних контактів. Ядра клітин були з численними інвагінаціями, каріоплазма їх просвітлена, а хроматин зміщений переважно на периферичні частини ядра. Люмінальна поверхня цитоплазми ендотеліальних клітин утворювала різні за величиною мікроросинки, місцями деревоподібної форми.

При місячному холестазі спостерігалися ознаки стійкої портальної гіпертензії. Об'ємна швидкість органного кровообігу у стінці всіх відділів тонкої та товстої кишки була зниженою. Мікробіологічним дослідженням вмісту просвіту тонкої кишки виявлено явища стійкого дисбактеріозу. Висівалися великою кількістю стафілококи, стрептококи, не-

кlostридіальна анаеробна флора. Високим був у плазмі крові рівень маркерів ендогенної інтоксикації.

На ангіограмах тонкої і товстої кишки спостерігалось виражене порушення структурно-просторової організації. Просвіти артеріальних порядків визначалися звуженими. Коефіцієнт асиметрії  $H_2$  вказував на перехід більшості артеріальних порядків до 2-го класу симетрії. Загальна ємність артеріального русла виражено зменшена, а величини коефіцієнта розгалуження  $K$  у всіх порядках тонкої і товстої кишки знижені. Інтенсивність довжинно-діаметральних та кутових переорієнтацій охоплювала всі венозні порядки кишечника. Максимально симетричним формувалося венозне русло за відношеннями перерізів його гілок.

У деяких артеріях спостерігалось набухання, розшарування і розриви волокон внутрішньої еластичної мембрани. Гофрованість останньої згладжувалася. У місцях порушення цілісності мембрани м'язовий шар грижоподібно випинався в середину просвіту, що приводило до його звуження і деформації. Явища останнього часто спостерігалися в місцях розгалуження артерій, що виступали в просвіт у вигляді поліпоподібних подушок, до складу яких входили гладком'язові міоцити, розділені прошарками сполучної тканини. У паравазальних просторах виявлялася підвищена кількість колагенових волокон. Розвиток склеротичних вогнищ проходив також в товщі стінок.

У гемомікроциркуляторному руслі продовжували наростати патологічні прояви. Щільність капілярів у слизовій оболонці знизилася на 29%, у підслизовій на 35%, у м'язовій на 30 %. Гістологічно в результаті місячного обтураційного холестазу виявлялися ознаки вогнищевої атрофії слизової оболонки. У тонкій кишці прогресувало зменшення висоти ворсинок ( $P < 0,01$ ) та поверхневого епітелію. Ворсинки були різної товщини, часто з булавоподібними потовщеннями дистальних відділів. Крипти поглиблені, у багатьох випадках вповнені слизом і клітинами десквамованого епітелію. Прослідковувалися процеси мукоїдизації залоз та збільшення у слизовій оболонці кількості сполучної тканини. В інтрамуральних гангліях виявляли вакуолізацію цитоплазми нейроцитів, ектопію і деформацію їх ядер. Тіла нейронів і їх відростки були гіпераргентофільними.

Спостерігалось подальше пригнічення скоротливої здатності тонкої кишки за рахунок зміни електрофізіологічних властивостей гладком'язових клітин та нервових волокон.

Ультраструктурним дослідженням поверхневого епітелію виявлено зменшення площі стовпчастих епітеліоцитів і мікроросинок. У судинних стінках виявлено дистрофічні зміни на рівні мікроструктур в ендотеліальних та гладком'язових клітинах.

Через шість місяців після декомпресії двотижневого холестазу дослідженням функціонального стану біліо- та гемодинаміки встановлено, що тиск у загальній жовчній протоці та у ворітній вені достовірно не відрізнявся від контрольних величин. Відбулася стабілізація магістрального кровообігу у ворітній вені та передній брижовій артерії.

Мікробіологічні дослідження вмісту кишки засвідчували зменшення загальної кількості колонієутворюючих одиниць.

Комплексний морфометричний аналіз ангіоархітектоніки відділів кишки засвідчував стабілізацію структурно-просторової організації судинного русла. Проходила нормалізація просвіту стовбурів артеріальних і венозних трійників. Морфометричні та математичні характеристики артеріального русла знаходилися в межах контрольних цифр, а у венозній ланці товстої кишки залишалися збільшеними кути формування основних судинних стовбурів.

Вену у слизовому та підслизовому шарах тонкої і товстої кишки повнокровні. Артерії з підвищеним тонусом стінки зустрічалися рідко. У більшості випадків їхні внутрішні еластичні мембрани були помірно складчастими, ендотелій звичайної форми та розмірів. Зникала нерівномірність у



товщині судинних стінок, яка була визначена набряком. У мікроциркуляторному руслі виявляли помірну звивистість артерій. Просвіти їх були рівномірними, а за величиною діаметрів вони достовірно не відрізнялися від таких у неоперованих собак. Контури капілярів виглядали рівномірними, внутрішня поверхня зглаженою. Венили формували добре виражені базальні та підслизові венозні сплетення, з яких випливали порядкові венозні колектори.

Гістологічне дослідження слизової оболонки тонкої кишки виявило нормалізацію висоти ворсинки та глибини крипт. Ворсинки розташовувалися рівномірно по периметру кишки. На поперечних зрізах слизової оболонки спостерігалися в деяких випадках різні їхні форми. Зростала висота поверхневого епітелію. У м'язовій оболонці стінки кишки збільшувалася товщина сполучнотканинного прошарку між поздовжнім та коловим шаром міоцитів. Між пучками поздовжньо направлених гладком'язових клітин виявлялися колагенові волокна. Проте їхня кількість не була великою. Нервові волокна мали чіткі контури, добре збережені нейротубули і нейрофіламенти у нейроплазмі.

Необхідно зауважити, що через шість місяців після зняття двотижневого біліарного напруження повністю відновлювалися електрофізіологічні властивості кишки. При цьому тривалість моторного циклу, частота виникнення потенціалів відповідали контрольним даним.

Морфофункціональний стан абсорбційних клітин характеризувався стабілізацією їх облямівки та клітинних включень. Мікрворсинки мали паличкоподібну форму, рівномірно локалізувалися вздовж поверхні клітини, були вкриті глікокаліксом. Проходило вирівнювання з контролем відносного об'єму ендоцитозних везикул, ендоплазматичної сітки та мітохондрій.

При електронномікроскопічному дослідженні судинного русла звертала на себе увагу активація процесів мікропіноцитозу, які були найбільше вираженими в ендотелію капілярів. Базальна мембрана контурувалася чітко, була безперервною і гомогенною. Перикапілярні простори складали гомогенний матеріал низької електронної щільності.

Через шість місяців після ліквідації місячної експериментальної механічної жовтяниці шляхом супрадуоденальної холедоходуоденостомії магістральний кровообіг у ворітній вені та у передній брижовій артерії реєструвався достовірно нижчим від контрольних величин ( $P < 0,05$ ). У зв'язку з таким станом кровотоку у еферентних та аферентних судинах, органний кровообіг відображений низькими показниками об'ємної швидкості проходження крові через відповідну масу тканини кишки та у багатьох відділах достовірно нижчий від контролю. Посіви на живильні середовища внутрішньокішкового вмісту виявили наявні навіть через шість місяців після ліквідації обтураційного холестазу явища кишкового дисбактеріозу. Причому кількість колонієутворюючих одиниць переважала варіації норми у 1,56 рази.

Визначальним для морфологічного, функціонального та адаптаційного забезпечення залишається характер стану судинного русла на всіх рівнях його організації. Так у архітектоніці артерій та вен тонкої і товстої кишки виявлено іншу картину, ніж при декомпресії двотижневого холестазу. При цьому переріз просвіту артерій у всіх відділах тонкої та товстої кишки залишався зменшеним. Просвіти вен, навпаки, розширені на 15-20 % у порівнянні з контрольними величинами, і навіть у дрібних внутрішньоорганичних порядках достовірно відрізнялися від контролю. Характер звуження артеріального русла супроводжувався колагенізацією їхніх стінок. Серед венозних трійників характерною особливістю компенсаторного узгодження гідродинамічних впливів були різного роду ектазії власне стінок вен, зміна особливості їхнього ходу, підвищена звивистість, розширення кутів формування основної судини венозного

трійника та підвищена, на відміну від артеріальної частини, симетричність поперечних перерізів материнських та дочірніх гілок.

У судинних стінках мав місце гіпереластоз, що супроводжував розростання периваскулярної сполучної тканини. Сполучнотканинні прошарки супроводжували пучки гладком'язових клітин середньої оболонки. Серед артерій іноді спостерігалися судини, в яких по всьому периметру зовнішнього шару м'язової оболонки зустрічалися поздовжньо спрямовані гладком'язові клітини, розділені сполучнотканинними волокнами. Щільність капілярного русла у слизовому, підслизовому та м'язовому шарах тонкої і товстої кишки була достовірно низькою ( $P < 0,05$ ), а самі капіляри зберігали підвищену ємність.

У стінці тонкої кишки виявлялися зміни, що були характерними для хронічного ентериту без атрофії. Морфологічними маркерами його було вкорочення ворсинок, вакуольна дистрофія ентероцитів, поглиблення крипт. У товстій кишці наслідком тривалого впливу холемії та порушень ворітно-брижового і регіонарного кровообігу стали процеси, що в більшості відповідали хронічному атрофічному коліту. При цьому поверхневий епітелій ще більше зменшував свою висоту ( $P < 0,05$ ), крипти залишалися вкороченими та розширеними.

Моторно-евакуаторна діяльність кишки залишалася порушеною через зниження біоелектричних властивостей гладком'язових клітин. Величини амплітудних потенціалів повільної електричної хвилі та амплітуди спайкового потенціалу залишалися достовірно низькими у порівнянні з контрольними показниками.

Електронномікроскопічне дослідження кишки встановило наявність розростання сполучнотканинних волокон в оболонках кишки, навколосудинних просторах. Стівчасті епітеліоцити тонкої кишки залишалися зменшеними у розмірах. Мікрворсинки виглядали вкороченими, їхня площа достовірно нижчою від контролю. Не дивлячись на загальне збільшення кількості ендоцитозних везикул у цитоплазмі стівчастих епітеліоцитів, їх відносний об'єм контрольних цифр не сягав і був достовірно меншим.

Ультраструктурно клітини ендотелію кровеносних судин мали правильну форму. Більшість ендотеліоцитів утворювали вирости люмінальної поверхні і мікрворсинки. У таких клітинах зустрічалося багато фіксованих мікроевезикул, а іноді виявляли базальні інвагінації плазмолемми. У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігали локально дегранульовані каналці ендоплазматичної сітки, мітохондрії, з частково зруйнованими кристами. Капіляри містили розширені фенестри.

У гладком'язових клітинах середньої оболонки судин тонкої і товстої кишки помітно зменшувалася кількість мітохондрій, лізосом і піноцитозних везикул. Між пучками гладком'язових клітин знаходилися добре виражені прошарки сполучної тканини, які складалися в основному з колагенових фібрил і волокон.

У зв'язку з тим, що після ліквідації місячного обтураційного холестазу навіть у віддалений постдекомпресійний період залишалися виражені морфофункціональні зміни, нами запропоновано для зменшення ознак ентеральної недостатності переддекомпресійне застосування озонованого ентеросорбента. Проведеними дослідженнями встановлено, що у тварин даної групи експерименту функціональний стан печінки та жовчних шляхів через шість місяців після декомпресії місячного обтураційного холестазу відповідав стабільній секреторній діяльності. Пропускна здатність крові зі сторони ворітної вени визначалася магістральним кровообігом, який був наближеним до такого у інтактних тварин. Причому як у аферентних, так і у еферентних ланках відбувалася його стабілізація. Визначальні адаптаційні механізми кишки характеризувалися компенсованим органним кровообігом.

Переддекомпресійне застосування ентеросорбентів, збагачених вільнорадикальним киснем, дозволило досягти у віддалений період (6 місяців) відсутності мікробного компонента ентеральної недостатності.

Стан структурно-просторової організації характеризувався регіонарною особливістю певних відділів кишки. Артеріальна система у тонкій і товстій кишці краще проходила реадaptaційні процеси, а венозне русло залишалось дезорганізованим.

Морфометрично стінки внутрішньоорганичних артерій серед калібрів IV, V, VI порядків були потовщеними. Внутрішня еластична мембрана була помірно згладженою, ендотелій сплосченим. Гладком'язові клітини середньої оболонки розташовувалися в основному циркулярно, місцями зі сторони адвентиції утворювали поздовжньо направлені пучки. Ендотеліоцити артеріол були різними за формою та орієнтувалися відповідно до довжини судини. Зменшувалася звивистість артеріальної частини мікросудинного модуля. Зникали безсудинні поля та збільшувалася щільність капілярного русла у оболонках кишки. Венозна частина гемомікроциркуляторного русла визначалася розширеною на рівні посткапілярних венул. Зникнення мікробного фактора впливу на кишкову стінку, холемії, ендогенної інтоксикації, покращання органного та системного кровотоку та оксигенації кишкової стінки сприяло зменшенню, а у деяких структурах і зникненню морфологічного субстрату ентеральної та товстокишкової недостатності. Товщина слизової оболонки достовірно не відрізнялася від контрольних величин. Власна пластинка слизової оболонки у тонкій і товстій кишці представлена великою кількістю ретикулярних волокон, серед яких визначалися пучки колагенових волокон. Товщина м'язової оболонки у товстій і тонкій кишці знаходилася в межах контрольних величин. Нервові клітини і їхні відростки добре визначалися при імпрегнації. Окремі нервові волокна зберігали напливи нейроплазми, булавоподібні потовщення та підвищену звивистість.

Спостерігалось відновлення тривалості моторного циклу та амплітуди потенціалів повільної електричної хвилі та спайкового потенціалу.

В ультраструктурі поверхневого епітелію спостерігалися явища, направлені на нормалізацію процесів морфологічної та функціональної діяльності клітини. На поверхні стовпчастих епітеліоцитів досить чітко контурувалася облямівка, яка, як правило, була неперервною. Мікрворсинки були переважно однаковими за висотою. Зростало співвідношення між площею мікрворсинок і площею клітин. У цитоплазмі збільшувалася кількість мікропіноцитозних пухирців.

Ендотеліоцити судинних стінок дещо збільшені в розмірах. У їхніх периферійних ділянках виявляли підвищену кількість мікропіноцитозних пухирців. На люмінальній їх поверхні розміщувалось багато мікрворсинок і виростів. У ендотеліоцитах з'являлося багато фіксованих мікроемікул. Гладком'язові клітини іноді розділяли прошарки сполучнотканинних волокон. Цитоплазма їх низької електронної щільності з невеликою кількістю лізосом, мітохондрії з просвітленим матриксом.

**ВИСНОВКИ** 1. Механічна жовтяниця супроводжується порушенням системного кровотоку ворітної вени, що проявляється зниженням магістрального кровотоку у ворітній вені та верхній брижовій артерії.

2. Припинення надходження жовчі у дигестивну систему сприяє збільшенню кількості різного виду мікроор-

ганізмів у просвіті кишки, які складають мікробіологічну ланку патогенезу ентеральної недостатності.

3. Підвищення тиску у ворітній вені, холемія, ахолія супроводжуються структурно-просторовою перебудовою брижової та внутрішньоорганної частини артерій і вен у тонкій і товстій кишці, характер і ступінь яких залежить від тривалості жовчної гіпертензії.

4. Набряково-інфільтративні процеси у кишкової стінці при довготривалих холемічних станах призводять до морфологічної перебудови слизової оболонки тонкої і товстої кишки та розвитку хронічного ентериту без атрофії та хронічного атрофічного коліту.

5. Гемодинамічні розлади у кишкової стінці та морфологічний стан м'язової оболонки та нервових сплетень є визначальними критеріями для ступеня моторної та скоротливої здатності.

6. Декомпресія жовчних шляхів при двотижневому холестази попереджує розвиток змін атрофічного характеру у стінці кишки та склеротичних явищ у судинних стінках. При цьому проходить відновлення магістрального кровотоку у еферентних та аферентних судинах портальної системи, органного кровотоку у стінках тонкої і товстої кишки та її моторної і скоротливої діяльності.

7. Формування холедоходуоденоанастомозу при місячній механічній жовтяниці не забезпечує реадaptaції морфологічних і функціональних змін у судинному руслі та оболонках тонкої і товстої кишки.

8. Застосування озонованих ентеросорбентів у передопераційній підготовці і в післяопераційному періоді при хірургічному лікуванні механічної жовтяниці сприяє зняттю ендогенної інтоксикації, кращому відновленню органного і системного кровотоку та гістоструктури кишки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Архитектоника кровеносного русла / К.А. Шошенко, А.С. Голубь, В.И. Брод і др. – Новосибирск: Наука, 1982. – 210 с.
2. Кількісна анатомія артеріального русла кишечника / О.К. Зенін, Г.С. Кір'якулов, Р.В. Басній та ін. // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 144–146.
3. Момотов О.Г., Гриценко Є.М., Можаяв Є.О. Патогенез, клініка та сучасна терапія синдрому ентеральної недостатності при гострій кишкової непрохідності та розповсюдженому перитоніті у дітей // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – № 7. – С. 201–206.
4. Милуков В.Е. Динаміка измененій гемомікроциркуляторного русла в стенках тонкой кишки собаки после моделирования острой странгуляционной кишечной непроходимости // Архив патологии. – 2002. – № 3. – С. 33–36.
5. Сапин М.Р., Милуков В.Е. Изменения гемомікроциркуляторного русла в стенках тонкой кишки после устранения острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в патогенезе пострезекционных нарушений // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 5. – С. 76–82.
6. Шульгай А.Г. Динаміка змін структурно-просторової організації судинного русла тонкої кишки при експериментальній механічній жовтяниці // Вісник морфології. – 2002. – № 2. – С. 292–297.
7. Шульгай А.Г. Спосіб корекції ендогенної інтоксикації при механічній жовтяниці. Деклараційний патент на винахід // Бюл. № 1 від 15.01.2003 р.
8. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 473, № 6. – P. 11–30.
9. Meier-Ruge W.A. Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus // Virchows Arch. – 1995. – Vol. 426, № 6. – P. 549–556.
10. Cholestasis indication for surgical treatment / Z. Kala, B. Hemmelova, I. Hanke, J. Vomela, B. Smajer, N. Chvatalova // Rozhl. Chir. – 1998. – Vol. 77, № 7. – P. 306–309.
11. Riordan S.M., McIver C.J., Thomas D.H. Luminal bacteria and small-intestinal permeability // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32, № 4. – P. 566–568.

Волянський А.Ю., Кучма І.Ю., Симиренко Л.Л.,  
Нікітченко Ю.В., Цейтлін Н.А.

## АНТИТИЛОГЕНЕЗ ЗА УМОВ ІМУНІЗАЦІЇ ЩУРІВ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ», Харків

АНТИТИЛОГЕНЕЗ ЗА УМОВ ІМУНІЗАЦІЇ ЩУРІВ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ – Досліджено процес формування специфічної імунної відповіді на АДП-анатоксин у 3-місячних самців щурів лінії Wistar на тлі гіпотиреоїдного стану організму під впливом 1-метил-2-меркаптоїмідазолу. Гіпотиреоїдний стан щурів, що контролювали за допомогою фізіологічних та гормональних показників, чинив негативний вплив на активність синтезу специфічних антитоксинів у процесі формування імунної відповіді. Зміни сироваткової концентрації протидифтерійних і протиправцевих антитіл у динаміці імунної відповіді на тлі гіпотиреоїдного стану організму описано за допомогою емпіричних функцій регресії.

АНТИТЕЛОГЕНЕЗ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ КРЫС НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОИДНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА – Исследовали процесс формирования специфического иммунного ответа на АДС-анатоксин у 3-месячных самцов крыс линии Wistar на фоне гипотиреоидного состояния организма, вызванного влиянием 1-метил-2-меркаптоимидазола. Гипотиреоидное состояние крыс, которое контролировали с помощью физиологических и гормональных показателей, оказывало отрицательное влияние на активность синтеза специфических антитоксинов в процессе формирования иммунного ответа. Изменения сывороточной концентрации протидифтерийных и протиправцевых антител в динамике иммунного ответа на фоне гипотиреоидного состояния организма описаны с помощью эмпирических функций регрессии.

ANTIBODY GENESIS AT RATS IMMUNIZATION UNDER HYPOTHYROID STATE – The process of specific immune answer forming under ADT-anatoxin immunization at 3-months male Wistar rats against a background of organism hypothyroid state induced by 1-methyl-2-mercaptoimidazol was investigated. The rat's hypothyroid state controlled by physiologic and humoral markers negatively influenced on specific antitoxins synthesis activity in dynamics of the immune answer. The changes of antidiphtherial and antitetanic antibodies concentration in rat blood serum in dynamics of immune answer formation against a background of organism hypothyroid state was described by empirical function of regression.

**Ключові слова:** експериментальний гіпотиреоз, АДП-анатоксин, антитілогенез, щури.

**Ключевые слова:** экспериментальный гипотиреоз, АДС-анатоксин, антителогенез, крысы.

**Key words:** experimental hypothyroidism, ADT-anatoxin, antibody genesis, rats.

**ВСТУП** Захворювання щитоподібної залози є однією з провідних хвороб ендокринної системи, що має наслідком первинну інвалідацію дорослого населення України [1, 2]. Найбільш розповсюдженим є дифузний нетоксичний зоб, що виявляється в період гормональної перебудови і підвищеної потреби в тиреоїдних гормонах, наприклад, у пубертатний період, у період вагітності і годування груддю [3-5]. В епідеміології ендемічного зобу йодна теорія займає провідне місце. У більшості регіонів України спостерігається дефіцит йоду в ґрунті, воді, продуктах харчування [6, 7]. Встановлено, що у дітей, які проживають в Харківській, Дніпропетровській, Донецькій областях та Автономній Республіці Крим спостерігається недостатнє надходження йоду в організм. Вказані області можуть бути оцінені як місцевості з наявністю слабого та помірного ступеня йодної недостатності [8]. Виявлено значні зміни у системі імунітету за умов гіпотиреоїдного стану організму. Показано, що гіпотиреоїдний стан робить негативний біологічний вплив на здатність організму в цілому генерувати сильну імунну реакцію. Гіпотиреоз у людей, експериментально викликаний гіпотиреоз або тиреоїдектомія в експериментальних тварин зменшують тимусну активність, що повністю відновлюється при лікуванні тиреоїдними гормонами [9]. Гіпотиреоїдні експериментальні умови приводять до інволюції селезінки й лімфатичних вузлів, а також до пригнічення гуморальних і клітинних імунних реакцій [10-12]. Опи-

сано супресію клітинного імунітету при важкому гіпотиреозі у людини з поліпшенням функцій лімфоцитів під час поступового повернення до еутиреоїдного стану [13].

Згідно з Національним календарем щеплень вакцинація проти дифтерії та правця має охоплювати не тільки групи ризику (молодого та старшого віку), а також доросле населення, і відбуватися кожних 10 років. Функціональні порушення в щитоподібній залозі внаслідок розвитку гіпотиреоїдного стану організму відбиваються на ефективності щеплень населення. Дослідження ефекту порушення функціональної активності щитоподібної залози на імунну відповідь в експерименті на тваринах може надати важливу інформацію для подальшого використання при розробці способів підвищення ефективності імунізації.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експеримент проводили на чотирьох групах 3-місячних самців щурів лінії Wistar. Щурам першої групи (контрольна група, 7 особин) вводили фізіологічний розчин внутрішньочеревно один раз на добу в об'ємі 0,25 мл на 100 г маси тіла. У щурів другої та третьої груп (по 15 особин в кожній) викликали гіпотиреоїдний стан довготривалим (протягом всього експерименту) введенням внутрішньочеревно 1 раз на добу 1-метил-2-меркаптоїмідазолу (MMI) в дозі 1,0 мг на 100 г маси тіла. Тварини другої групи були групою контролю гіпотиреоїдного стану організму протягом експерименту. Щури третьої групи на десяту добу після первинного введення MMI та щури четвертої групи, що знаходилися в еутиреоїдному стані (15 особин), імунізували АДП-анатоксином. Вакцину вводили підшкірно одноразово в дозі 15 ЛФ дифтерійного й 5 ОЗ правцевого анатоксинів в 0,25 мл препарату. Цю дозу, як мінімально ефективну, було визначено при розробці моделі імунної відповіді на АДП-анатоксин [14]. Щури виводили з досліду шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 13-ту добу після введення фізіологічного розчину (коша група) та через 3, 7, 14, 21 й 28 днів після імунізації (2-4 групи). Одержували сироватку крові й зберігали її у холоді до використання у досліді. При проведенні досліджень дотримувалися рекомендацій Європейської конвенції з питань етики захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) [15].

Антитіла (АТ) до дифтерійного та правцевого анатоксинів АДП-вакцини визначали у сироватці крові в реакції пасивної гемаглютинації за допомогою стандартного комерційного "Діагностикуму еритроцитарного дифтерійного антигенного рідкого" (з активністю 1:3200) та "Діагностикуму еритроцитарного правцевого антигенного рідкого" (з активністю 1:1280, 1:2800), виготовлених АОВТ "Біомед" ім. І.І. Мечникова. Концентрацію тироксину та трийодотироніну визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів реактивів "Total T4 RIA", "Total T3 RIA" виробництва IMMUNOTECH (Чеська республіка) та установки для радіоімунохімічних досліджень "Наркотест". Контроль гіпотиреоїдного стану організму здійснювали шляхом визначення деяких фізіологічних показників до імунізації та сироваткової концентрації тиреоїдних гормонів протягом експерименту. Статистичну обробку результатів дослідження виконували на ПК за допомогою пакету прикладних програм "Excel" та "Statistika V. 6".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Введення щурам MMI протягом 10 днів приводило до зменшення маси тіла щурів на 15,5 % ( $P \leq 0,05$ ) та маси серця

на 23,5 % ( $P \leq 0,05$ ). Масовий коефіцієнт серця знижувався на 9,2 % ( $P \leq 0,05$ ), а ректальна температура тіла на 0,9 градуса (табл. 1). Формування імунної відповіді до АДП-анатоксину під впливом введення 1-метил-2-меркаптоїмідазолу відбувалося на тлі зниженої сироваткової концентрації тироксину у середньому на 30,7 % (від  $(66,95 \pm 1,55)$  нмоль/л в еутиреоїдних тварин до  $(20,53 \pm 1,38)$  нмоль/л у

гіпотиреоїдних) та трийодотироніну у середньому на 64 % (від  $(1,61 \pm 0,08)$  нмоль/л у тварин контрольної групи до  $(1,03 \pm 0,25)$  нмоль/л у гіпотиреоїдних). Визначені зміни фізіологічних та гормональних показників вказують на адекватність тривалості й дози використаного впливу 1-метил-2-меркаптоїмідазолу для створення гіпотиреоїдного стану організму щурів і оцінки його ефектів на імунітет.

**Таблиця 1. Деякі показники фізіологічного стану щурів за умов введення 1-метил-2-меркаптоїмідазолу протягом 10 діб ( $M \pm m$ )**

Показник	Еутиреоїдні щури	Гіпотиреоїдні щури
Маса тіла, г (а)	$233 \pm 50$	$197 \pm 10^*$
Маса серця, г (в)	$0,763 \pm 0,018$	$0,584 \pm 0,036^*$
Масовий коефіцієнт серця, в/а $\times 10^3$	$3,27 \pm 0,03$	$2,97 \pm 0,09^*$
Ректальна температура, С°	$37,2 \pm 0,3$	$36,3 \pm 0,2$

Примітка: \* -  $P \leq 0,05$ ; де P – рівень значущості t-критерію Стьюдента для різниці середніх рівнів між групами щурів.

Визначено суттєві особливості гуморальної імунної відповіді на щеплення за умов гіпотиреоїдного стану організму (табл. 2). У тварин під впливом MMI активність синтезу дифтерійних та правцевих антиоксинів була значно знижена відносно рівня в еутиреоїдних тварин. Протидифтерійні антитіла з'являлися у сироватці крові на 14-ту добу після імунізації АДП-анатоксином, підвищувалися на

21-шу добу на  $0,112$  МО/мл ( $P \leq 0,01$ ) і залишалася на досягнутому рівні до 28-ї доби. Сироватковий рівень дифтерійних антиоксинів у гіпотиреоїдних тварин на 21-шу добу після щеплення був у 8 разів ( $P \leq 0,01$ ) нижчим за рівень в еутиреоїдних щурів. На 28-му добу сироваткова концентрація протидифтерійних антитіл була практично однаковою у щеплених тварин обох груп.

**Таблиця 2. Концентрація специфічних антитіл сироватки крові щурів за умов імунізації АДП-анатоксином на тлі введення 1-метил-2-меркаптоїмідазолу ( $M \pm m$ , МО/мл)**

Термін після імунізації, t доба	Протидифтерійні АТ		Противправцеві АТ	
	Еутиреоїдні щури	Гіпотиреоїдні щури	Еутиреоїдні щури	Гіпотиреоїдні щури
14	$0,007 \pm 0,001$	$0,013 \pm 0,009$	$0,150 \pm 0,001$	0
21	$1,000 \pm 0,01$	$0,125 \pm 0,00^{**}$	$1,000 \pm 0,01$	$0,225 \pm 0,052^*$
28	$0,125 \pm 0,001$	$0,123 \pm 0,002$	$2,000 \pm 0,012$	$0,123 \pm 0,032^{**}$

Примітки: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; P – рівень значущості t-критерію Стьюдента для різниці середніх рівнів між групами еутиреоїдних та гіпотиреоїдних щурів.

Противправцеві антитіла у гіпотиреоїдних щурів визначалися у кровотоці з 21-ї доби після імунізації на рівні у 4 рази ( $P \leq 0,01$ ) нижчому від визначеного в еутиреоїдних щурів. На 28-му добу сироваткова концентрація противправцевих антитіл знижувалася на 45,34 % відносно рівня на 21-шу добу і складала тільки 6,2 % ( $P \leq 0,01$ ) від рівня в еутиреоїдних тварин.

Зміни специфічної імунної відповіді за умов щеплення АДП-анатоксином на тлі гіпотиреоїдного стану організму описано емпіричними функціями регресії (ЕФР) за допомогою методу лінійного регресійного аналізу. Оскільки зміни сироваткової концентрації протидифтерійних (АТД) та противправцевих антитіл (АТП) в період від 14-ї до 28-ї доби після щеплення АДП-анатоксином мали коливальний характер (табл. 2). Рівнів варіювання факторів, що розглядали, для дози препарату (А) було два (контрольна та дослідна групи), фактора t (термін після імунізації) – шість (до імунізації, через 3, 7, 14, 21 та 28 діб після щеплення). Тому шукані залежності можна приблизно апроксимувати поліномом відносно А - першого ступеня й відносно t - п'ятого ступеня з парними взаємодіями:  $Y = b_0 + b_1t + b_2t^2 + b_3t^3 + b_4t^4 + b_5t^5 + (b_6 + b_7t + b_8t^2 + b_9t^3 + b_{10}t^4 + b_{11}t^5)A$ , (1) де Y – відгук (логарифм концентрації одного з антитіл);  $b_i$  – емпіричні коефіцієнти.

Як відгуки (ендогенних змінних) Y в ЕФР було обрано логарифми сум:  $Lg(ATD + 0,1)$  та  $Lg(ATP + 0,1)$  – для того, щоб відгук був завжди позитивним. Коефіцієнт 0,1 добавлено для випадку, коли АТД = 0, та АТП = 0, щоб  $Lg(ATD)$  та  $Lg(ATP)$  при цьому не дорівнювали мінус нескінченності (наприклад, при АТД = 0 отримуємо  $Lg(ATD + 0,1) = Lg(0,1) = -1$ ).

Обробка даних методом лінійного регресійного аналізу з виключенням недостовірних коефіцієнтів регресії дозволила одержати наступні ЕФР:

$$Lg(ATD + 0,1) = -2,02 + 0,00747t^2 + 1,16A + 0,000001t^4 - 0,0883t \quad (2)$$

$$R^2 = 0,74 \% ; S_{Lg(ATD+0,1)} = 0,18,$$

$$Lg(ATP + 0,1) = -2,05 + 0,00869t^2 - 0,00001A - 0,0735t^4 - 0,0578t \quad (3)$$

$$R^2 = 0,92 \% ; S_{Lg(ATP+0,1)} = 0,14,$$

де  $R^2$  – коефіцієнт детермінації;  $S_y$  – середньоквадратичне відхилення відгуку.

Всі коефіцієнти регресії високо вірогідні ( $P < 0,001$ ); якість отриманих ЕФР характеризується великими значеннями коефіцієнтів детермінації  $R^2$ . Як видно з ЕФР (2) і (3), 74 % ( $P \leq 0,001$ ) змін сироваткової кількості протидифтерійних антитіл та 92 % ( $P \leq 0,001$ ) противправцевих пов'язано з терміном після імунізації. Зміни сироваткового рівня специфічних антитіл за умов імунізації на тлі гіпотиреоїд-

ного стану щурів (рівняння (2), (3)) визначено в межах  $14 < t < 28$  діб (табл. 2) і означаються параболою четвертого порядку. Отримані в результаті обробки спостережуваних даних поліноми (2) і (3) набувають властивості інтерполюючих функцій, що дозволяє кількісно визначити середнє значення сироваткової концентрації протидифтерійних та протиправцевих антитіл гіпотиреоїдних щурів протягом формування імунної відповіді на АДП-анатоксин у будь-який період (від 14-ї до 28-ї доби) після щеплення. Отримані регресійні функції доцільно використовувати як емпіричні математичні моделі для розрахунку рівня специфічних антитіл у щурів в експерименті при розробці методів медикаментозної корекції вакцинального процесу на тлі гіпотиреоїдного стану організму.

**ВИСНОВКИ** 1. Введення щурам лінії Wistar 1-метил-2-меркаптоїмідазолу протягом експерименту в дозі 1 мг на 100 г маси тіла супроводжується зниженням сироваткової концентрації тироксину та трийодотироніну, зменшенням маси тіла, маси серця та масового коефіцієнта серця, ректальної температури тіла, що відповідає створенню гіпотиреоїдного стану організму.

2. Гіпотиреоїдний стан щурів негативно впливає на розвиток гуморальної імунної відповіді за умов щеплення АДП-анатоксину.

3. Зміни концентрації протидифтерійних та протиправцевих антитіл сироватки крові щурів у динаміці процесу формування імунної відповіді на тлі гіпотиреоїдного стану організму можна контролювати за допомогою розроблених емпіричних функцій регресії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Іпатов А.В. Інвалідність внаслідок хвороб ендокринної системи: стан, тенденції та медико-соціальні проблеми // Ендокринологія. – 2003. – № 2. – С. 150–157.

2. Тронько М.Д. Скринінгове обстеження – вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 80–92.
3. Левченко І.А., Фадеєв В.В. Субклінічний гіпотиреоз // Пробл. ендокринології. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 13–22.
4. Шелестова Л.П. Субклінічний гіпотиреоз у юних вагітних жінок // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 53–59.
5. Кравченко В.І., Мироноук Н.І., Турчин В.І. та ін. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 124–133.
6. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р. та ін. Йодне забезпечення та ендемія зоба у дітей північного регіону України // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 52–61.
7. Паньків В.І. Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних районах Західної України // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 1, С. 134–137.
8. Лузанчук І.А., Кравченко В.І., Турчин В.І. Ендемія зоба серед дітей Харківської, Дніпропетровської, Донецької областей та Автономної Республіки Крим // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 46–52.
9. Fabris N. et al. Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction // Hormone Research. – 1995. – V. 43. – P. 29–38.
10. Chatterjee S., Chandel A.S. Immunomodulatory role of thyroid hormones: in vivo effect of thyroid hormones on the blastogenic response to lymphoid tissue // Acta Endocrinologica. – 1983. – V. 103. – P. 95–100.
11. Ohashi H., Itoh M. Effects of thyroid hormones on lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid function // Endocrine Regulations. – 1994. – V. 28. – P. 117–123.
12. Klecha A.J., Genaro A.M., Lysione K.A. et al. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis // Int. J. Immunopharmacol. – 2000. – V. 22. – P. 491–500.
13. Schoenfeld P.S., Myers J.W., Myers L., LaRocque J.C. Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism // Southern Med. J. – 1995. – V. 88. – P. 347–349.
14. Моделювання процесу специфічного антигенезу за умов імунізації щурів АДП-анатоксину / А.Ю. Волянський, Л.Л. Симиренко, І.Ю. Кучма та ін. // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 62–66.
15. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогія. – 1993. – № 1. – С. 29–30.

УДК 591.147.1 «46»

Фоміна К.А., Ющак М.В.

## МІКРОАНАТОМІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Луганський державний медичний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МІКРОАНАТОМІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ – Вивчали щитоподібну залозу щурів у різні вікові періоди (статевонезрілі, статевозрілі та старі) на мікроскопічному рівні організації. Узагальнено інформацію щодо особливостей будови щитоподібної залози. Встановлено, що виразність змін залежить від віку тварин.

МИКРОАНАТОМИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ – Изучали щитовидную железу крыс в разные возрастные периоды (половонезрелые, половозрелые и старые) на микроскопическом уровне организации. Обобщено информацию о особенностях строения щитовидной железы. Установлено, что выраженность изменений зависит от возраста животных.

MICROANATOMY THYROID GLAND WHITE RAT'S FROM ASPECTS AGE – Studied thyroid gland white rat's in different age groups (immature, mature and old) on microscopic levels structure. We summarise and revise information about peculiarities thyroid gland structure. It was revealed that a manifestation changes depends upon age animals.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, білі щури, вікові зміни.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, белые крысы, возрастные изменения.

**Key words:** thyroid gland, white rat's, age changes.

**ВСТУП** Ендокринна система виконує важливу роль в координації і регуляції діяльності різних органів і систем людського організму. На даний час в сучасній літературі

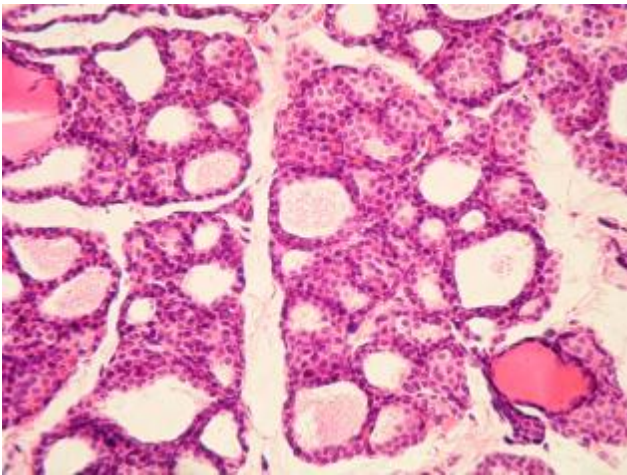
з'являється чимало відомостей про структурні і функціональні перебудови як центральних, так і периферичних ланок ендокринної системи в умовах дії різних ендогенних і екзогенних чинників [1-3]. Для адекватної оцінки морфофункціональних змін в органах ендокринної системи білих щурів в умовах дії на організм летючих компонентів епоксидних смол проведено ряд експериментальних досліджень із вивчення морфогенезу гіпофіза, щитоподібної залози і надниркових залоз інтактних щурів в різні вікові періоди.

Мета дослідження – вивчення в експерименті на білих лабораторних щурах різного віку особливостей мікроанатомії щитоподібної залози (ЩЗ).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експериментальне дослідження проведено на 90 білих лабораторних щурах-самцях, одержаних з віварію ЛугДМУ. Впродовж всього дослідження тварин утримували на типовому раціоні в стандартних умовах віварію, не більше 6 особин в одній клітці. Щоденний нагляд за поведінкою і загальним станом щурів яких-небудь відхилень не виявив. Забій проводили під ефірним наркозом шляхом декапітації. ЩЗ виділяли разом з трахеогортанним комплексом, препарували і фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Гістологічну оброб-

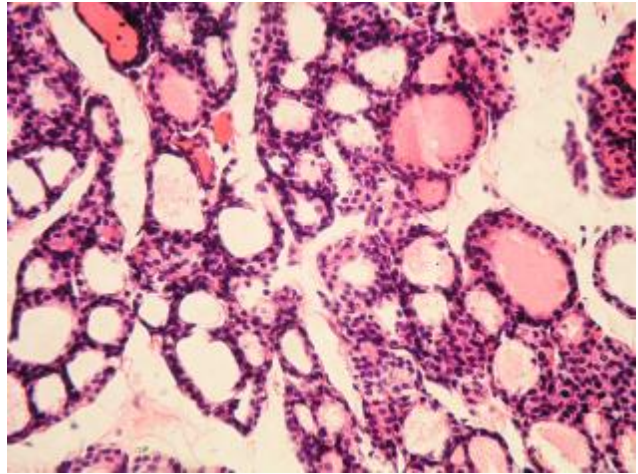
ку здійснювали за модифікованою автором методикою [4]. Готові гістологічні препарати досліджували і фотографували на цифровому морфометричному комплексі, до складу якого входять: бінокулярний мікроскоп Olympus BX-41, цифровий фотоапарат Olympus C5050Z з п'ятимегапиксельною матрицею і персональний комп'ютер на базі процесора Athlon XP. За допомогою комплексу одержували високоякісні цифрові фотографії при об'єктиві 4x і 10x для дослідження макро-мікроструктури ЩЗ і при об'єктиві 40x для дослідження мікроструктури органа.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Гістологічне дослідження показало, що ЩЗ інтактних щурів має характерну будову. Проте на світлооптичному рівні були виявлені деякі морфологічні особливості структури органа залежно від віку тварин. Так, у щурів віком 5-6 тижнів в ЩЗ спостерігаються процеси активного часткоутворення. З часом часточкова структура органа стає вираженою, збільшуються кількість і розміри часточок. Їх межі підкреслені міжчасточковими сполучнотканинними прошарками, які несуть судини і нерви. Причому гемокapілярна мережа починає виразно визначатися тільки у віці 9 тижнів. Окрім цього, в стромі виявляються лімфоцити, фібробласти, а також за ходом колагенових волокон сплюснення епітеліальні клітин (рис. 1). Для тварин даного віку характерна велика кількість дрібних однорідних фолікулів округлої форми. Стінку фолікулів утворюють тироцити, що розташовані в один шар на базальній мембрані й обмежують фолікул зовні. Переважають клітини кубічної форми, що містять гіперхромні ядра кулястої форми. Секретований ними колоїд гомогенний, блідо-рожевий, заповнює просвіт фолікула. Інтерфолікулярний епітелій локалізується між фолікулами у вигляді компактних скупчень у великій кількості. Це свідчить про активне фолікулоутворення. Тироцити фолікулів і інтерфолікулярних острівців мають ідентичний вигляд (рис. 1-2).



**Рис. 1. Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 9 тижні. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення:400x**

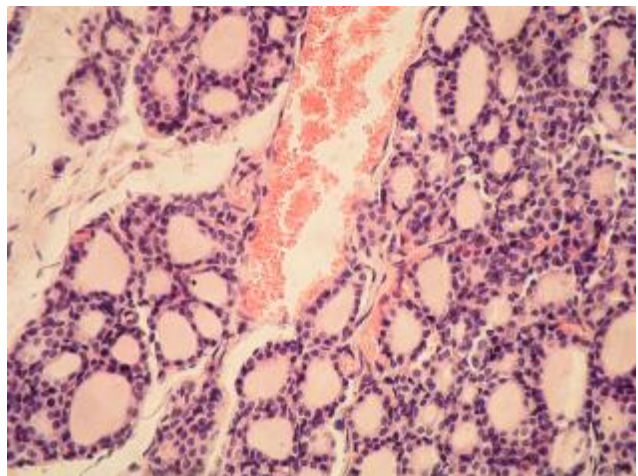
Зі збільшенням віку тварин (13 тижнів) мономорфна картина змінюється структурно-функціональною гетерогенністю різних зон ЩЗ (рис. 2). Присутні фолікули різних розмірів. Причому в центральних відділах органа розташовуються переважно дрібні і середні фолікули, а більші – займають периферичне положення. Фолікули вистлані кубічним або помірно високим епітелієм. Спостерігається наявність вакуолей резорбції. Колоїд одних фолікулів рівномірно забарвлений і однорідний, інших – зернистий і заповнює фолікулярну порожнину частково, а в деяких – зберігається тільки у вигляді смужки, прилеглої до тироїдного епітелію. Це указує на наявність в ЩЗ фолікулів, що



**Рис. 2. Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 13 тижнів. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення:400x**

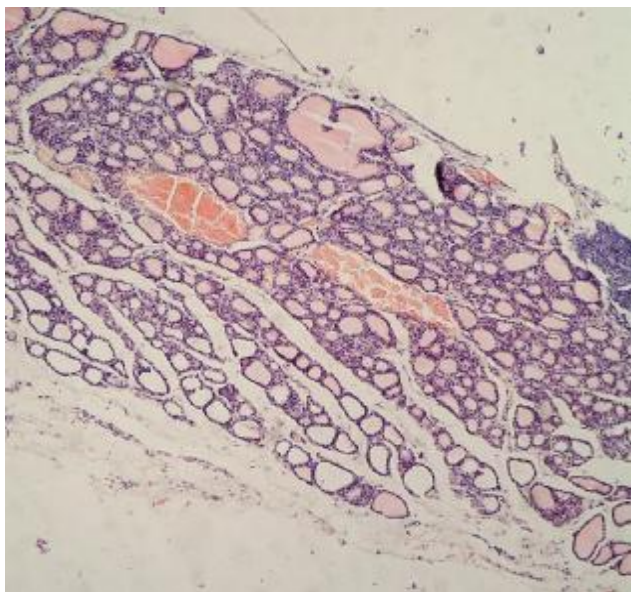
знаходяться на різних стадіях секреторного циклу. У фолікулоутворенні беруть участь переважно інтерфолікулярні острівці.

У міру дорослішання тварин (3 міс.) міжчасточкові сполучнотканинні тяжі стають більш структурованими, а гемокapілярна мережа добре розвиненою. Спостерігається рівномірне артеріальне повнокрів'я. Крім великих судин, що локалізуються в стромальних прошарках і капсулі залози, спостерігається наявність дрібних капілярів, які обплітають окремі фолікули у вигляді «кошика» (рис. 3).



**Рис. 3. Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 3 місяці. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення:400x**

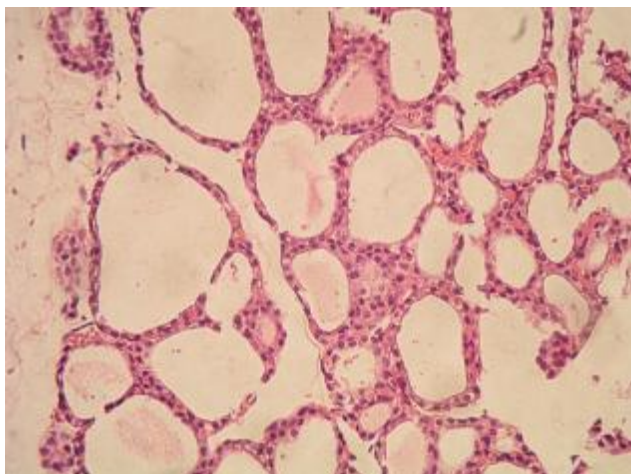
З часом відбуваються безперервні перетворення фолікулів. Так, змінюється їх кількість, форма, розміри, висота тироїдного епітелію. В центральних відділах частки органа фолікули компактно розташовані, утворюючи угруповання по 20-30 структурно-функціональних одиниць в часточці. В субкапсулярній зоні зустрічаються ізольовані фолікули, які створюють ланцюжки, в яких послідовно розташована різна кількість фолікулів (від 3-4 до 8-10) (рис. 4). Процеси колоїдонакопичення і колоїдовиведення пов'язані і вказують на різні фази секреторного циклу фолікулів. Інтерфолікулярні острівці численні і легко утворюються наново. Вони диференціюються в мікрофолікули, які, поступово збільшуючись в об'ємі, дають початок новим функціонально-активним фолікулярним клітинам (рис. 3).



**Рис. 4.** Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 6 місяців. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: 100х

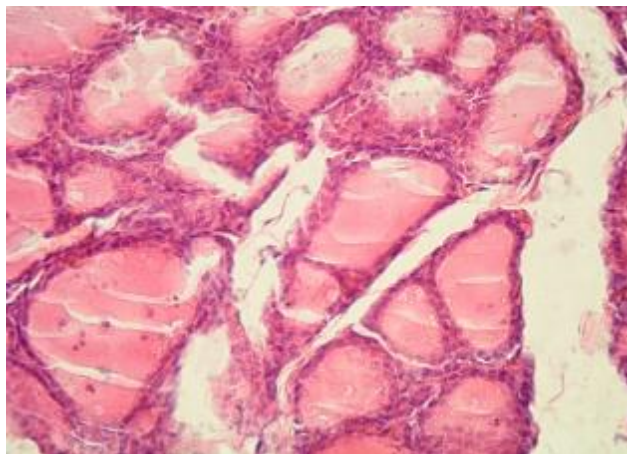
У інтактних щурів у віці 8 міс. в субкапсулярній зоні часточки дещо роз'єднані, внаслідок розростання строми. В останній виявляються фіброblastи, клітини ліпотканелі, великі судини з елементами крові, а також «відпрацьовані» окремі фолікули. Паренхіма ЩЗ виразно диференціюється на центральну і периферичну зони. Секреція гормональних продуктів з периферичних фолікулів дещо загальмована, тому вони заповнені щільними масами інтенсивно забарвленого колоїду. В центральних зонах залози локалізуються дрібні і середні фолікули, вистлані кубічним епітелієм. Тироцити, як правило, темні, містять гіперхромні ядра і вакуолізовану цитоплазму. Колоїд досить однорідний і рівномірно забарвлений. Порівняно із статевонезрілими щурами, у тварин репродуктивного віку менш виражена проліферативна активність паренхіми залози і ознаки фолікулоутворення.

У щурів у віці 12 міс. часточки ЩЗ значно збільшуються в розмірах. Кількість фолікулів в різних часточках неоднакова. Форма їх варіабельна. Зустрічаються багатокамірні фолікули, а також з розривом стінки і вивільненням колоїду (рис. 5).



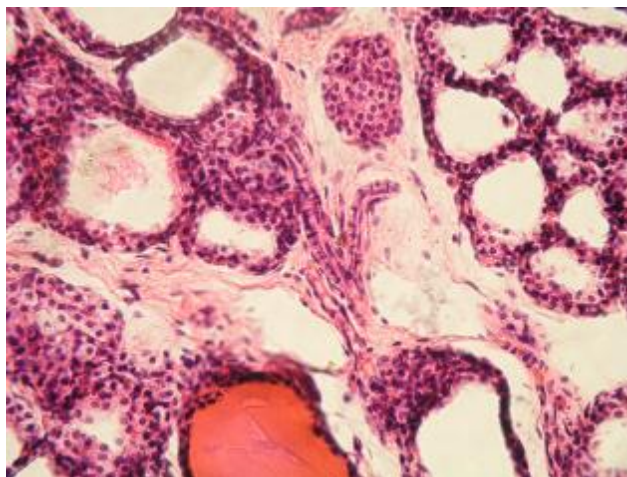
**Рис. 5.** Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 12 місяців. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: 400х

У міру старіння тварин (18 міс.) виявляються ознаки деякого згасання функціональної активності ЩЗ. Фолікули значно збільшуються в розмірах. В субкапсулярній зоні спостерігається трансформація фолікулярного епітелію з кубічного в плоский. Ядра таких тироцитів орієнтуються паралельно базальній мембрані. В окремих фолікулах виявляються ознаки десквамації епітелію. Деякі з них структурно дезорганізовані. Частина фолікулів перерозтягнута колоїдними масами яскраво-рожевого кольору, іноді розтрісканого вигляду (рис. 6).



**Рис. 6.** Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 18 місяців. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: 400х

У таких фолікулах процеси колоїдонакопичення переважають над процесами колоїдовиведення. В міжфолікулярному просторі помітно розростаються сполучнотканинні прошарки. Переважаючими клітинними елементами в сполучній тканині є фіброblastи і опасисті клітини. Спостерігається нерівномірна судинна реакція. Виявляються порушення мікроциркуляції у вигляді повнокрів'я, еритростазу, периваскулярних крововиливів. Разом з цим в центральних зонах паренхіми ЩЗ відрізняється підвищеною здатністю до проліферації. Нові фолікули формуються за рахунок інтра- і екстрафолікулярного епітелію (рис. 7).



**Рис. 7.** Мікрофотографія щитоподібної залози щура. Вік 18 місяців. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: 400х

**ВИСНОВОК** На світлооптичному рівні було встановлено, що ЩЗ щурів у всі вікові періоди є складною, багатокомпонентною, гетерогенною системою. Протягом життя тварин в ЩЗ відбуваються постійні морфологічні перебудови,

що приводить до коливань її функціональної активності, чергування стадій секреторного циклу фолікулів і ступеня вираженості проліферативних процесів.

Надалі плануємо з'ясувати, які морфологічні перебудови відбуваються в надниркових залозах і гіпофізі щурів в різні вікові періоди в звичних середовищних умовах і при інгальційній дії летучих компонентів епоксидних смол.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бессалова Є.Ю. Морфологічні зміни органів нейроендокринної системи самок свавців при парентеральному введенні ксеногенної спинно-

мозкової рідини // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2008. – № 33. – С. 10-13.

2. Бобрышева И.В. Особенности ультрамикроскопического строения соматотропных клеток аденогипофиза крыс при экспериментальной иммуносупрессии // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 54-56.

3. Криштол В.В. Сравнительная морфофункциональная характеристика щитовидной железы в условиях динамической и статической физических нагрузок // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 1. – С. 49-53.

4. Фомина К.А., Овчаренко В.В. Гистологическая обработка щитовидной железы // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 85-87.

УДК 616.127-007.17:577

**Ніколаєв В.Г.<sup>1</sup>, Кліщ І.М., Жулкевич І.В., Олещук О.М., Ніколаєва В.В.<sup>2</sup>, Шевчук О.О.  
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОСГЕЛЬ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ  
ГОСТРІЙ КРОВОВТРАТИ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

<sup>2</sup>Державний фармакологічний центр МОЗ України

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОСГЕЛЬ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРІЙ КРОВОВТРАТИ – На моделі оксидативного стресу, викликаного крововтратою, проведено дослідження ефективності застосування ентеросорбента Ентеросгель в лікарській формі – паста для перорального застосування. Показано, що ентеросорбція Ентеросгелем супроводжується поліпшенням складу периферійної крові, поліпшенням антиоксидантного захисту, поліпшенням енергетичних процесів в печінці. Зроблено висновок про доцільність застосування Ентеросгелю для зменшення негативних впливів дії оксидативного стресу.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭНТЕРОСГЕЛЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ – На модели оксидативного стресса, вызванного кровопотерей, проведено исследование эффективности применения энтеросорбента Энтеросгель в лекарственной форме – паста для перорального применения. Показано, что энтеросорбция Энтеросгелем сопровождается улучшением состава периферической крови, улучшением антиоксидантной защиты, улучшением энергетических процессов в печени. Сделано вывод о целесообразности применения Энтеросгеля для уменьшения отрицательных влияний воздействия оксидативного стресса.

APPLICATION OF MEDICATION OF ENTEROSGEL FOR THE PROPHYLAXIS OF OXIDATIVE STRESS IN ACUTE BLEEDING – On the model of oxidative stress, caused by acute bleeding, the efficiency of enterosorbent Enterosgel in pharmaceutical form - paste for per oral application, was researched. It was determined that enterosorption by Enterosgel is accompanied by improvement of peripheral blood dates, improvement of antioxidant defense and mitochondrial activity in a liver. A conclusion about expedience of application of Enterosgel for diminishing of negative influences of influence of oxidative stress is done.

**Ключові слова:** оксидативний стрес, ентеросорбція, Ентеросгель.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, энтеросорбция, Энтеросгель.

**Key words:** oxidative stress, enterosorbition, Enterosgel.

**ВСТУП** Вдосконалення техніки хірургічних втручань, високий рівень сучасної хірургії і реаніматології неухильно знижують операційну летальність і зменшують число специфічних післяопераційних ускладнень [1, 2]. Проте порушення цілісності судин, що спричиняє гостру крововтрату, а внаслідок цього розвиток гіпоксії і оксидативного стресу, є основним чинником підвищеної небезпеки виникнення ускладнень як під час операції, так і в післяопераційний період [1, 2]. Гостра гіпоксія, що розвивається в післяопераційний період унаслідок крововтрати, застосування медикаментозних засобів, в т.ч. наркотичних і наркотичних препаратів, супроводжується активацією ліпопероксидації і розвитком ендогенної інтоксикації. Відомо, що ентеросорбенти здатні до поглинання ендогенних токсинів, що утворюють-

ся як в самому кишечнику, так і дифундуючих в просвіт кишечника з крові [3, 4]. До групи кремнійвмісних препаратів належить найбільш розповсюджений в Україні ентеросорбент Ентеросгель, що є гелем гідроксиду метилкремнієвої кислоти, синтезованим водним способом. Оптимальною формою препарату є випущена недавно підсолонжена паста з підвищеною дисперсністю складових її часток і хорошими органолептичними властивостями [4]. Препарат має високу біо- і гемосумісність, не ушкоджує слизисту оболонку травного каналу, легко виводиться з організму. Він не порушує процеси травлення жирів, білків, вуглеводів, вітамінів. Відновлення ентерогематичного бар'єру, під впливом Ентеросгелю, запобігає всмоктуванню токсичних речовин з кишечника, а також поліпшенню білоксинтетичної функції печінки, попереджає зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази і каталази) у тканинах печінки в умовах інтоксикації. Всі ці дані свідчать про позитивні властивості препарату [4].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності профілактичного введення препарату Ентеросгель в лікарській формі – паста для перорального застосування при оксидативному стресі, викликаному гострою крововтратою.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Оксидативний стрес (ОС) моделювали, викликаючи гостру крововтрату (ГК) із стенової артерії щурів в об'ємі 20-25 % від загального об'єму циркулюючої крові [5, 6], що відповідає формуванню ознак циркуляторно-гемічної гіпоксії. Тривалість впливу гіпоксії складала 30 хв. Препарат Ентеросгель в лікарській формі – паста для перорального застосування в дозі 650 мг/кг ввели профілактично протягом 3 днів перед моделюванням оксидативного стресу.

При вивченні специфічної активності препарату Ентеросгель в лікарській формі – паста для перорального застосування при оксидативному стресі визначали його вплив на склад периферійної крові (загальний аналіз крові); проводили біохімічні дослідження в гомогенатах печінки (визначали кількість ТБК-активних продуктів [7], каталази [8], гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [10], відновленого глутатіону (G-SH) [11], активність супероксиддисмутази (СОД) [9, 12], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [13], цитохромоксидази (ЦХО) [14]), і у сироватці крові (концентрацію церулоплазміну (ЦП) [15], молекул середньої маси МСМ1 і МСМ2 [16]).



**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

В результаті проведених досліджень встановлено, що розвиток гіпоксії на тлі оксидативного стресу у тварин супроводжується активацією процесів пероксидного окислення ліпідів і зниженням активності системи антиоксидантного захисту (табл. 1). Зокрема, збільшується зміст ГПЛ на 20 %, ТБК-активних продуктів – на 15 % відповідно. Активність СОД зменшується на 50 % через 30 хв після крововтрати, що узгоджується з даними інших дослідників [16, 17, 18].

Інтенсифікація процесів переокиснення мембранних ліпідів супроводжується накопиченням токсичних продуктів в плазмі крові, що проявляється наростанням вмісту МСМ1 на 21 % і МСМ2 на 23 % відповідно через 30 хв дослідження (табл. 1). При гострій крововтраті спостерігається порушення функціонування мембранних ферментних систем, зокрема тканинного дихання і мікосомального окиснення [19, 20].

Як видно з результатів, представлених в таблиці 1, активність мітохондріальних ферментів СДГ і ЦХО зменшується на 5 % через 30 хв після крововтрати, що співвідноситься з іншими результатами [20]. Розвиток ОС супроводжується зниженням активності ЦП в сироватці крові на 16 % і кількості еритроцитів – на 20 %, відповідно (див. табл. 1), останнє підтверджується дослідженнями інших авторів [21, 22, 23].

У тварин під впливом Ентеросгелю спостерігається тенденція до зменшення ГПЛ і ТБК-активних продуктів, а активність СОД зростає на 7 % (табл. 1).

Знижується активність мітохондріальних ферментів, що може свідчити про відносний антигіпоксантичний вплив Ентеросгелю при гострій крововтраті. Активність СДГ достовірно знижується, порівняно з гострою крововтратою, на 4 %. Спостерігається тенденція до зменшення вмісту молекул середньої маси, що на зменшення проявів інтоксикації [24].

**Таблиця 1. Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту при профілактичному введенні Ентеросгелю при ОС (M ± m)**

Показник	Серії	Контроль	ОС (через 30 хв)	ОС + Ентеросгель
ГПЛ, ум. од./кг		6,80±0,02	8,16±0,03*	7,84±0,02
ТБК, мкмоль/кг		7,30±0,21	8,51±0,20*	8,17±0,10
МСМ1		0,54±0,04	0,68±0,02*	0,65±0,02
МСМ2		0,24±0,02	0,30±0,01*	0,28±0,02
СОД, ум. од./кг		5,82±0,03	3,88±0,02*	4,07±0,030**
G-SH, ммоль/кг		18,40±0,24	16,74±0,16*	17,12±0,18
ЦП, ммоль/л		138,5±3,2	116,30±2,40*	121,8±2,80
СДГ ммоль/(кг·хв)		7,58±0,02	8,03±0,04	7,73±0,01**
ЦХО, ммоль/(кг·хв)		6,49±0,10	6,96±0,14	6,61±0,16
Кількість еритроцитів		8,70±0,30	6,96±0,32*	7,01±0,30

Примітка. \* – достовірність контролю; \*\* – достовірність від патології.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, профілактичне введення препарату Ентеросгель – паста для перорального застосування в дозі 650 мг/кг при гострій крововтраті сприяє частковому попередженню розвитку оксидативного стресу і проявів синдрому інтоксикації. Результати нашого дослідження на доцільність застосування досліджуваного препарату в курсі предопераційної підготовки для зменшення негативних впливів оксидативного стресу, що виникає крововтраті під час операції.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Листовой М. Терапия и профилактика послеоперационных осложнений в травматологии и ортопедии // Здоров'я України. – 2005. – № 112 (лютий). – С. 5.
2. Состояние пероксидного окисления липидов и антиоксидантной системы у гинекологических больных в послеоперационном периоде и коррекция нарушений / Н.В. Стрижова, М.З. Дугиева, З.З. Багдасарова, Е.В. Трубникова // Акту. вопросы акушерства и гинекологии. – 2005. – Том 1., Вып. 1. – С. 132-133.
3. Лысыков Ю.А. Применение сорбционных технологий в хирургической практике // Сборник работ по применению препарата «Энтеросгель» в медицине. – Ч. I. – М., 2002. – С. 13-16.
4. Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М., Мартынов А.К. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия. – 2005. – № 4. – С. 3-17.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – Київ, 2001. – 527 с.
6. Лікувально-профілактична ефективність L – аргініну при гіпоксії різного типу / К.А. Посохова, О.В. Гриців, І.М. Кліш та ін. // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т. 5, Ч. 1 (63). – С. 215.
7. Модифікація метода определения пероксидей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
8. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

9. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
10. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
11. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – Р. 70-77.
12. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
13. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.
14. Современные методы в биохимии / Под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – 390 с.
15. Габриэлян Н.И., Левицкий Е.Р., Жигалкин В.Н. и др. Определение средних молекул у больных в условиях гемодиализной терапии // Тер. архив. – 1983. – Т. 3. № 11. – С. 107-110.
16. Кукоба Т.В., Середенко М.М. Стан пероксидного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при циркуляторній-гемічній гіпоксії та його корекція індометацином // Ліки. – 1998. – № 3. – С. 39-42.
17. Состояние процессов пероксидного окисления липидов при энтеральной коррекции экспериментальной кровопотери / С.Б. Матвеев, В.В. Марченко, Т.С. Попова, П.П. Голиков // Вопросы мед химии. – 1999. – № 2. – С.23-26.
18. Лескова Г.Ф. Защитный эффект различных форм супероксиддисмутазы на фосфолипидный состав плазматических мембран гепатоцитов и адипоцитов и спектр липопротеинов крови при геморрагическом шоке у кошек // Вопросы медицины. – Т. 45, Вып. 5. – С. 389-396.
19. Коваленко Н.Я., Мацневский Д.Д., Архипенко Ю.В. Органоспецифические особенности кровоснабжения печени, почек и мозга крыс при острой кровопотере у крыс с различной устойчивостью к циркуляторной гипоксии // Пат. физиол. и Экспер. тер. – 2001. – № 2. – С. 20-22.
20. Колпаков М.А. Взаимоотношения процессов окисления и ацетилирования лекарственных веществ у животных с различной устойчиво-

тью к гипоксии: Автореф. дис...канд. мед. наук. – 14.00.16., 14.00.25. – Новосибирск, 1995. – 20 с.

21. Буковська В.В., Олещук О.М. Вплив глутаргіну та цитраргініну на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та функціонування мітохондрій при циркуляторно-гемічній гіпоксії // VI міжнар. мед. конгрес студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмед-книга. – С. 294.

22. Калиман П.А., Бараник Т.В. Метаболизм гемма и оксидативный стресс // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 5-15.,

23. Бережна І.Ю. Ураження печінки при гемічній гіпоксії у високо- та низькостійких до нестачі кисню тварин та його фармакокорекція : Автореф. дис...канд. мед. наук., – Тернопіль, 2005. – 16 с.

24. Ніколаєва В.В. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування донатора оксиду азоту глутаргініну та його комбінації з пірацетамом при гемічній гіпоксії: Автореф. дис... канд. мед. наук., – Київ, 2006. – 18 с.

25. Роль среднемолекулярных пептидов крови в развитии кардио-депрессии при термических ожогах / Р.И. Лифшиц, Б.М. Вальдман, И.А. Волчегорский, А.С. Лужевский // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1986. – Т. 101, № 3. – С. 280-282.