

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: 16, № 4 (56) ЧАСТИНА 1,
2016
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

ISSN 2542-2298 Виходить 4 рази на рік

Заснований в 2001 році

Зміст

СТОМАТОЛОГІЯ

Варес Я.Е., Медвідь Ю.О., Чегринець Н.В.	5
ІНТРАОПЕРАЦІЙНА МІЖЩЕЛЕПНА ФІКСАЦІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ БРЕКЕТ-СИСТЕМ: РАЦІОНАЛЬНО ЧИ НІ?	
Жегулович З.Є.	10
АНАЛІЗ ЦЕФАЛОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕНТОАЛЬВЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСУ У ОСІБ З ПРОТЕЗАМИ І РЕСТАВРАЦІЯМИ У СПРОЩЕНОМУ ПІДХОДІ	
Комариця О. Й.	15
КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОГЕЛЮ НА ОСНОВІ АДГЕЗИВНО АКТИВНОГО ПОЛІМЕРУ «АКРИЛАН-ЛПІ» З АНТИСЕПТИЧНИМ ЗАСОБОМ У СКЛАДІ ЗНІМНОГО ТИМЧАСОВОГО ПЛАСТИНКОВОГО ПРОТЕЗУ	
Малко Н.В.	19
ІНТЕНСИВНІСТЬ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНІЙ ТЕРИТОРІЇ	
Мамедов Ф.Ю., Ердоган И.	22
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	
Матвійків Т. І.	27
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГЛИБИНИ ПАРОДОНТАЛЬНОЇ КИШЕНІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ СИСТЕМНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ СУПУТНЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ	
Октисюк Ю.В.	30
ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА КАРІЕС ЗУБІВ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОНАХ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	
Риберт Ю. О.	33
АНАЛІЗ СТАНУ ЗУБОЩЕЛЕПНОГО КОМПЛЕКСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУГЛОБОВИМИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА МЕТОДІВ ЇХ ЛІКУВАННЯ	
Сторожева М.В., Григоров С.Н., Рекова Л.П., Осипов М.В., Давыдов А.А.	37
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ГИАЛУОСТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА	
Шибінський В. Я.	40
СИЛОВІ НАВАНТАЖЕННЯ НА СУГЛОБОВІ ГОЛОВКИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ОКЛЮЗІЙНОЇ ДІЇ.	

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Абдельрахман Майсара	47
ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ КІСТ НИРОК	
Аношина Т.М.	50
ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АСОЦІАЦІЇ ВІЛ ТА ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ	
Антонян І.М., Березна Т.В., Чепенко А.В.	55
ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ВИСОКОГО ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА	
Арсений И.И.	58
РОЛЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ФЛЕБОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ	
Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р.	61

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИМУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Беловол А.Н., Немцова В.Д., Потапенко А.	66
ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ	
Belovol A. M., Nikolaeva V. B., Galuzinska L.V.	72
STATE OF HORMONES AND NEUROMEDIATORS WITHIN ENERGY METABOLISM IN PATIENTS WITH ADVANCED AND COMPLICATED PSORIASIS CONDITIONS	
Бондаренко С.Є., Морозенко Д.В.	76
ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ КОКСАРТРОЗ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ	
Бугаевский К.А.	80
ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ВЫБОРА И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	
Вакалюк І.П., Савчук Н.В.	85
РІВЕНЬ ТА ДИНАМІКА ГАЛЕКТИНУ-3 ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ҐЕНЕЗУ НА ТЛІ ВИКОРИСТАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ	
Веліканова Т.В.	91
РЕЗУЛЬТАТИ РАНЬОГО МОНИТОРИНГУ ПОКАЗНИКІВ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ, ЩО НАРОДИЛИСЬ ПЕРЕДЧАСНО	
Григоренко Л.В.	96
ДИНАМІКА РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ У ЗВ'ЯЗКУ З ПОГІРШЕННЯМ ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ В СІЛЬСЬКИХ ТАКСОНАХ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	
Джафарова А.Г.	100
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ И САМООЦЕНКА ИМИ СОБСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ	
Дорогая О.П.	105
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МОРФОЛОГІЇ ТА КЛІНІКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ	
Дубовик Є.І.	111
ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИВАРІАБЕЛЬНОЇ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ АНАЛІЗУ ЗВ'ЯЗКУ С1173Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ	
Зубченко С.О., Юр'єв С.Д., Ликова М.А.	115
КОМПОНЕНТНИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ «НЕБАЖАНИХ» РЕАКЦІЙ НА ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ	
Клименко В. А., Серветник А. В.	120
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПОЛЛИНОЗОВ ВЕСЕННЕГО СЕЗОНА В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ	
РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕДНЕГО ШЕЙНОГО МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА ДИНАМИЗИРУЮЩИМИ УСТРОЙСТВАМИ	
Козырев С.А., Мезенцев А.А.	125
Колесник М.Ю., Кривенко В.И., Саливон-Гончаренко А.А.	134
ОПТИМИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С УМЕРЕННЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ ПО ШКАЛЕ SCORE	
Кушніренко І. В.	138
РОЛЬ ЙОДОДЕФИЦИТУ ТА ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК КОМОРЕДЬНОГО ФАКТОРУ У ПЕРЕБІГУ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ	
Латогоуз С.И.	144
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И СД ПРИ АРИТМИЯХ	
Лесовой В.Н., Дубинина А.Н., Хареба Г.Г.	149
АНАЛИЗ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРОСТАТЫ	
Литвак О.О., Хабрат Б.В., Лисенко Б.М., Хабрат А.Б.	154
ДИФЕРЕНЦІЙНЕ ЗАСТОСУВАННЯ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ СУБМУКОЗНОЇ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	
Лупир А.В.	159
РЕЗУЛЬТАТИ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІПОЗНИМ РИНОСИНУЇТОМ ТА ПРОТОКОЛ ОЦІНКИ ПОДАЛЬШОГО ПРОГНОЗУ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БАКТЕРІАЛЬНОЇ АУТОВАКЦИНИ	
Охалкіна О.В., Амаш А.Г., Дубоносев В.Л.	163
МІНЕРАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ	
Пасиешвили Л.М.	166
РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ФОРМИРОВАНИИ ОСТЕОПОРОЗА	
Песоцкая Л.А., Евстигнеев И.В., Рублевская Т.В., Лукьяненко А.А., Смирнов В.С.	170
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ	
Радченко О. М., Пилипів Л. І.	174
ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З ДИСТРЕСОМ ТА ЕУСТРЕСОМ	
Рудяга Т.М.	178

Актуальні проблеми сучасної медицини

САЛІВАЦІЙНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

Сизова Л.М. 182
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ASP299GLY ГЕНУ TLR4 ТА GLN11LEU ГЕНУ TLR7

Смоліна Л.О. 188
КЛІНІЧНА ЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Стецишин Р.В. 192
ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ПОКАЗАНИЯ К ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ДРЕНИРОВАНИЮ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СЛОЖНЫМИ КАМНЯМИ МОЧЕТОЧНИКА

Терешкін К.І. 197
КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЛАКТАЗИ

Ткаченко Р. П., Курик О.Г., Денисенко А.І., Губар О.С. 205
ВТОРИННИЙ ТА ТРЕТИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ: ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Трефаненко І.В., Гречко С.І., Соловійова О.В., Рева Т.В. 214
ВЕГЕТАТИВНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ З СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Шалімова А.С., Біловол О.М., Боброннікова Л.Р., Кочусєва М.М. 216
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Шапринський Є.В. 222
СТАН МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТОГЛОТКИ ТА СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ НА СТЕНОЗУЮЧІ ЗАХВОРЮВАННЯ СТРАВОХОДУ

Шипко А.Ф. 225
ПРОГРАМА КОРЕКЦІЇ ФАКТОРІВ АНТЕНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ ЯК МЕДИЧНА СКЛАДОВА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ДОПОМОГИ ДІТЯМ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ: БАГАТОФАКТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ

Юхименко О.О. 231
ОЦІНКА ВПЛИВУ РЕПЛІКАЦІЇ EBV, CMV ТА HSV НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНО-АСОЦІЙОВАНИМ АЛЕРГІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ ПІД ЧАС РЕЦИДИВУ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

Гуніна Л.М., Безугла В.В., Вінничук Ю.Д. 235
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ГАММА-БУТИРОБЕТАЇНУ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ: ВДАЛЕ СПОЛУЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ТА ЕРГОГЕННОЇ ДІЇ

Давидова Н.В. 241
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

Дученко К.А., Корнієнко В.І., Ладозубець О.В. 244
КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ПРИ КУРСОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ ФУРОКСАНУ

Ісаєва І.М., Кармазіна І.С., Глоба Н.С. 247
СТАН АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Калмыков М.Л., Руцкой И.А., Кондратенко П.П. 251
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ СРОЧНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФУТБОЛИСТОВ

Колосова І.І., Шаторна В.Ф. 254
МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ЯЄЧНИКИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Костицька І.О. 260
ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОГО ГАСТРОПАРЕЗУ

Майор В.В., Шаторна В.Ф. 266
ВПЛИВ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ЦИТРАТАМИ МЕТАЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЛАЦЕНТИ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ

Марчук В.Ф., Марчук Ф.Д., Процак Т.В., Гуменюк А.Л. 270
ЕМБРИОГЕНЕЗ ОРГАНІВ І СТРУКТУР РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ПРОСТОРУ НА ПОЧАТКУ ПЕРЕДПЛОДОВОГО ПЕРІОДУ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

Нагорна О.О., Бєленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Кучеренко Л.І., Мазур І.А., Чекман І.С. 273
ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Се-Фей, Остапчук Р.Н. 276
ИММУННЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАВМЕ КОСТИ.

Смоляр Н.І., Дацко В.А., Федечко Й.М. 280
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ ПАРОДОНТАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ДЕНТАЛЬНИХ МІКРОБІОЦЕНОЗІВ (ПОВІДОМЛЕННЯ 1)

Хмара Т.В., Комар Т.В., Нікорич Д.М., Хмара А.Б. 285
ТОПОГРАФОАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕРХНЕВОЇ СКРОНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ПЛОДІВ 5 МІСЯЦІВ

Черновол Н.П., Черновол П.А., Горохова В.С., Делій В.Ю., Суласва О.М. 289
РЕАКЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ НА АДФ – МОЖЛИВІ ЧИННИКИ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ РОЗБІЖНОСТЕЙ

Шаторна В.Ф., Гарець В.І., Нефьодова О.О. 293
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЦИТРАТУ СРІБЛА НА КАРДІОГЕНЕЗ ЦУРІВ

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Байбаков В.М. 298
ФОРМУВАННЯ ОСНОВ ПРОФЕСІЙНОЇ КУЛЬТУРИ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ ЗА ФАХОМ «ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ»

Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М. 301
ВДОСКОНАЛЕННЯ ЗНАТЬ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ З ПИТАНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ

Петрунів В.Б. 305
ІНТЕРАКТИВНІ МЕТОДИКИ НАВЧАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ ДИТЯЧОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Плетенецька А.О. 308
СУДОВО-МЕДИЧНИЙ ПІДХІД ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ НЕСПРИЯТЛИВИМ НАСЛІДКОМ ТА НЕНАЛЕЖНИМ НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Кравчун П.Г., Кадыкова О.И., Амер Л.Б., Молотягин Д.Г. 313
РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОДКОЖНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ШЕИ, ВОЗНИКШЕЙ ПОСЛЕ ПРОКТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ткаченко Ю.В., Диасамидзе Э.Д., Жуков К.В. 315
АТИПИЧНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПОДРОСТКОВ С ГИПОГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Грузинський О.В. 321
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ЕТИОПАТОГЕНЕЗУ ХОЛЛЕЛІТАЗУ

Штонда Д.В. 324
ПЕРИПРОТЕЗНІ ПЕРЕЛОМИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА, АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ДАНОЇ ПРОБЛЕМИ

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Зінько А.В. 328
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БІЛОЇ РЕЧОВИНИ КІНЦЕВОГО МОЗКУ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЇ

Моложава О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н., Брозь Р.В. 332
ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Снегурская И.А., Милославский Д.К., Божко В.В., Пенькова М.Ю. 340
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Сухін В.С. 346
ДО ПИТАННЯ СТОСОВНО ГОРМОНОТЕРАПІЇ ПРИ ЛЕЙОМІОСАРКОМАХ МАТКІ

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-089.23

Варес Я.Е., Медвідь Ю.О., Чегринець Н.В.

ІНТРАОПЕРАЦІЙНА МІЖЩЕЛЕПНА ФІКСАЦІЯ

З ВИКОРИСТАННЯМ БРЕКЕТ-СИСТЕМ: РАЦІОНАЛЬНО ЧИ НІ?

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Незважаючи на розпрацювання та впровадження у клінічну практику сучасних методів хірургічної фіксації кісткових фрагментів нижньої щелепи, зокрема функціонально-стабільного остеосинтезу, МЩФ залишається одним із найбільш відповідальних кроків у менеджменті пацієнтів з травматичними пошкодженнями кісток обличчя, забезпечуючи встановлення правильного (преморбідного) оклюзійного співвідношення. Відомі недоліки існуючих методів шинування з допомогою дротяних шин та лігатур, а саме болючість процедури, травма пародонту і м'яких тканин, затруднена гігієна порожнини рота, ймовірність пошкодження рукавиць гострими елементами та інфікування хірурга небезпечними вірусами (ВІЛ, гепатити В, С), потреба в залученні зубного техника тощо, спонукають до пошуку альтернативних та менш інвазивних технік МЩФ. У даній роботі відображені результати застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки для здійснення МЩФ у 37 пацієнтів з переломами нижньої щелепи різної локалізації, підкреслені переваги методики, наведений клінічний приклад.

Ключові слова: переломи нижньої щелепи, міжщелепна фіксація, остеосинтез.

Роботу виконано в рамках комплексної наукової теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД» № державної реєстрації 0115U000046, шифр: 10.01.001.15.

Вступ

Пріоритетність методів операційного лікування пацієнтів з травматичними переломами нижньої щелепи на сьогодні не викликає жодних сумнівів. Функціонально-стабільний монокортикальний остеосинтез з допомогою біоінертних міні-пластин різної конструкції не лише забезпечує анатомічну репозицію та стабільну фіксацію кісткових фрагментів з урахуванням біомеханічних особливостей нижньої щелепи, але й дозволяє суттєво зменшити ймовірність травми суміжних анатомічних органів, покращити трофіку ураженої ділянки, забезпечити ранню функціональну мобілізацію м'язового апарату та СНЩС тощо [1,6,9]. Проте, операційна фіксація кісткових фрагментів не виключає потреби у перед-, інтра- та післяопераційній міжщелепній фіксації (МЩФ), ключова роль якої полягає у встановленні правильного (преморбідного) оклюзійного співвідношення [2,3].

Мета дослідження

Враховуючи те, що питання потреби у МЩФ та її оптимальних термінів за умов операційної (відкритої) репозиції та фіксації кісткових фрагментів є доволі контроверсійним, метою даної роботи був поглиблений аналіз існуючої літературної інформації стосовно застосування різних методів міжщелепного шинування за умов проведення функціонально-стабільного остеосинтезу нижньої щелепи та узагальнення власного клінічного досвіду застосування елементів не-

знімної ортодонтичної техніки як перспективного методу тимчасової міжщелепної іммобілізації.

Матеріали і методи дослідження

Нами здійснено пошук літературних джерел в доступних наукометричних базах інформації (SciVerse, PubMed-NCBI, Medline, Cochrane Library, EMBASE, Research Gate) за ключовими словами: "остеосинтез нижньої щелепи", "міжщелепна фіксація", "тимчасова міжщелепна іммобілізація", (англ. "mandibular osteosynthesis", "intermaxillary fixation", "temporary intermaxillary immobilization"). Для аналізу відібрано джерела, які безпосередньо стосуються проблеми використання методів міжщелепного шинування як необхідного ортопедичного супроводу щелепного остеосинтезу.

З 2012 року у клініці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ЛНМУ імені Данила Галицького було оперовано 37 хворих (чоловіків - 31, жінок - 6) у віці від 18 до 53 років з травматичними одиночними та подвійними переломами нижньої щелепи в межах зубного ряду. Критеріями включення у групу спостереження були достатня кількість зубів-антагоністів для фіксації брекетів, правильне оклюзійне співвідношення. Усім хворим було проведено операції функціонально-стабільного остеосинтезу нижньої щелепи з використанням стандартних титанових міні-пластин системи 2.0 ("Stryker", Швейцарія; "Synthes", Швейцарія) з їх монокортикальною фіксацією гвинтами довжиною 5 мм. Передоперацій-

на (інтраопераційна) МЩФ у всіх хворих здійснювалась з використанням елементів незнімної ортодонтичної техніки – брекетів серії Victory® з гачками (специфікація 0° TQ, 0° ANG, 022) компанії 3M Unitek® (США), які фіксувались на зубах за стандартною методикою (кислотне протравлювання емалі, нанесення адгезиву, фіксація брекетів за допомогою фотополімерного матеріалу) [7,8]. Згодом у паз брекетів вводили 3-жильну плетену круглу дугу діаметром 0,21 – 0,22 (3M Unitek®, США) та фіксували її за допомогою еластичних кілець та лігатури. Власне МЩФ здійснювалась за допомогою з'єднання протилежних гачків брекетів еластичними гумовими тягами в правильному оклюзійному співвідношенні. У залежності від локалізації перелому терміни МЩФ становили від 1 до 7 днів. Контрольні огляди хворих проводились у терміни 1, 3, 7, 14, 21, 30, 60 та 90 днів від моменту операції.

Результати досліджень та їх обговорення

Як свідчить аналіз фахової літератури, ще у середині 70-х років минулого сторіччя представниками Groupe d'Etudes en Biomécanique Osseuse et Articulaires de Strasbourg (Страсбург, Франція) [11,15-17] на підставі ґрунтовних математичних та експериментальних досліджень з вивчення біомеханіки нижньої щелепи сформулювали основні принципи функціонально-стабільного некомпресійного монокортикального остеосинтезу та обґрунтували оптимальні локалізації фіксуючих пристроїв («золоті лінії остеосинтезу»), які зумовлюють нейтралізацію сил розтягу, компресії та скручування, що діють на нижню щелепу під час функції. Авторами встановлено, що ретельне дотримання такого протоколу операційного втручання гарантує загоєння перелому без додаткової міжщелепної іммобілізації та міжфрагментарної компресії, що згодом було підтверджено чисельними мультицентричними клінічними дослідженнями [13,20]. Натомість, вітчизняні фахівці, спираючись на результати аналізу біомеханіки нижньої щелепи за умов її остеосинтезу накістковими міні-пластинами [1], вважають, що фіксуючий пристрій безпосередньо після операційного втручання забезпечує лише одномоментну репозицію та фіксацію кісткових фрагментів і до утворення кісткової мозолі не в стані в силу власних механічних параметрів гарантувати міцність з'єднання під дією жувального навантаження, що стосується, зокрема, локалізації переломів у ділянці кута нижньої щелепи. Відтак, фахівцями [9] рекомендоване проведення обов'язкового міжщелепного шинування з тимчасовим зняттям гумової тяги на 5-6 добу після остеосинтезу на час прийому їжі та повну відмову від гумової тяги в середньому на 9 добу після операції. На доцільності тимчасової МЩФ як необхідному заході профілактики післяопера-

ційних ускладнень наголошують і іноземні науковці [10,14,19]. Так, D. Kakoschke et al. [14], A. Chritanetal [12] для оптимального загоєння кісткової рани після остеосинтезу вважають за доцільне проведення тимчасової міжщелепної іммобілізації впродовж одного тижня навіть за умов одиночних переломів без зміщення кісткових фрагментів, а R. Bolourian et al. [10] рекомендовано поєднання монокортикальної фіксації фрагментів нижньої щелепи 2.0 мм міні-пластинами та двохтижневого міжщелепного шинування. Вважається [19], що роль міжщелепної іммобілізації значно зростає при множинних та поєднаних травматичних ураженнях нижньої щелепи. Натомість, R. Schmelzeisen et al. [20], порівнюючи результати проведення 236 остеосинтезів з використанням міні-пластин з іншими способами хірургічного та ортопедичного лікування переломів нижньої щелепи, не встановили суттєвої ролі міжщелепного шинування у профілактиці післяопераційних ускладнень. Про необхідність диференційного підходу до застосування міжщелепного шинування при проведенні нижньощелепного остеосинтезу говорять також E.H. Shinohara et al. [18].

Наш власний досвід застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки для перед- та інтраопераційної МЩФ, який ґрунтується на лікуванні 37 хворих з травматичними одиночними та подвійними переломами нижньої щелепи в межах зубного ряду, засвідчив ефективність вказаного методу. Серед вагомих його переваг можна виокремити безболісність процедури, відсутність травми пародонту і м'яких тканин, забезпечення належної гігієни порожнини рота, мінімізацію ризику пошкодження рукавиць та інфікування хірурга небезпечними вірусами (ВІЛ, гепатити В, С), відсутність потреби в залученні зубного техніка тощо. Більше того, використання різної кількості гумових кілець або еластомерних ланцюжків різної сили дозволяє забезпечувати спрямовану тягу кісткових фрагментів та їх компресію.

У 27 (73,0%) пацієнтів МЩФ застосовувалась виключно інтраопераційно і її терміни не перевищували 2 днів, а у 10 (27,0%) пацієнтів утримувалась до одного тижня з метою попередження активного функціонування зубощелепного апарату, зокрема за умов ангулярної локалізації перелому. У післяопераційному періоді в жодному з випадків не було встановлено порушення прикусу. В поодиноких випадках спостерігалось «відклеювання» брекетів від поверхні зуба, яке вимагало повторної фіксації останніх фотополімерним матеріалом, та не вплинуло на результати лікування. Скарг пацієнтів щодо затрудненого гігієнічного догляду за порожниною рота та ортодонтичною системою не було.

Як приклад використання елементів незнім-

ної ортодонтичної техніки з метою тимчасової міжщелепної іммобілізації за умов травматичного перелому НЩ, наводимо наступне клінічне спостереження.

Хворому С., 1993 р. н., іст. хв. №13871 12.06.2012 р. на підставі клінічно-рентгенологічного обстеження був встановлений діагноз: "Травматичний відкритий перелом кута НЩ справа із зміщенням фрагментів (побутова травма)" (рис. 1). Констатовано значне порушення прикусу (рис. 2). В день поступлення в лікувальну установу проведено видалення зуба 48 з лінії перелому та МЩФ з використанням брекет-системи, ортодонтичної лігатури та косої гумової тяги (рис. 3). 13.06.2012 р. під потенційованою місцевою анестезією проведено операцію зовнішньоротового остеосинтезу в ді-

лянці кута НЩ справа (рис. 4). Беручи до уваги локалізацію пошкодження та видалення зуба з лінії перелому, МЩФ утримувалась впродовж 1 тижня після остеосинтезу. На контрольній ортопантограмі через 2 доби після остеосинтезу констатовано повне відновлення анатомічної форми НЩ та прикусу (рис. 5). Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Проводились систематичні огляди пацієнта, гігієна порожнини рота. Після зняття брекет-системи пацієнту проведено полірування вестибулярних поверхонь зубів та призначено ремінералізуюче лікування. Через 20 днів після операції під час бімануальної пальпації рухомості кісткових фрагментів виявлено не було.



Рис. 1. Фрагмент ортопантомограми хворого С., 1993 р.н., іст. хв. 13871. Діагноз: травматичний відкритий перелом кута нижньої щелепи справа із зміщення фрагментів (побутова травма).



Рис. 2. Стан прикусу пацієнта С., 1993 р.н., іст. хв. 13871 на момент поступлення.



Рис. 3. Інтраопераційне фото хв. С. МЩФ з використанням брекет-системи та косої гумової тяги перед проведенням остеосинтезу НЩ.



Рис. 4. Інтраопераційне фото хв. С. Фіксація кісткових фрагментів титановою міні-пластиною зовнішньоротовим операційним доступом.



Рис. 5. Фрагмент ортопантомограми хв. С. на 2 добу після остеосинтезу.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Узагальнюючи результати ретроспективного аналізу фахової літератури, можна зробити висновок, що МЩФ є невід'ємною складовою лікування пацієнтів з травматичними переломами нижньої щелепи навіть за умов проведення функціонально-стабільного остеосинтезу нижньої щелепи, забезпечуючи встановлення правильного (преморбідного) оклюзійного співвідношення і полегшуючи тим самим репозицію та фіксацію кісткових фрагментів. Беручи до уваги відомі недоліки традиційних методик МЩФ, зокрема дротяних шин та лігатурного зв'язування зубів [2,4,5], застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки для проведення перед- та інтраопераційної іммобілізації бачиться перспективним. Запропонована методика значно полегшує гігієнічний догляд за порожниною рота та майже не впливає на стан пародонта, не вимагає проведення місцевого знечуження, не спричиняє больових відчуттів, дозволяє здійснювати корекцію репозиції кісткових фрагментів та міжфрагментарну компресію завдяки застосуванню спрямованої гумової тяги різної сили. Чинниками, що обмежують широке застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки в практиці травматології ЩЛД є дещо висока собівартість процедури та потреба достатньої кількості зубів-антагоністів для розміщення брекетів та інших фіксуєчих елементів.

Література

1. Калиновский Д.К. Биомеханика нижней челюсти при остеосинтезе на костных пластинах / Д.К. Калиновский, И.Н. Матрос-Таранец, И.Х. Дуфаш [и др.] // Стоматолог. – 2006. – № 4. – С. 46-54.
2. Варес Я.Е. Сучасні методи міжщелепної іммобілізації. Теорія і практика / Я.Е. Варес, Т.А. Філіпська, А.В. Філіпський, О.М. Луночкіна // Львів : Галдент, 2010. – 32 с.
3. Варес Я.Е. До проблеми міжщелепного шинування при проведенні остеосинтезу нижньої щелепи міні-пластинами / Я.Е. Варес // Новини стоматології. – 2007. – № 4 (53). – С. 71-75.
4. Варес Я.Е. Порівняльна оцінка способів тимчасової міжщелепної іммобілізації / Я.Е. Варес, Н.В. Чегриниць, Ю.О. Медвідь // «Проблеми, досягнення, перспективи медичних наук»: матер. міжнарод. наук.-практ. конф. – Одеса : «Південна фундація медицини». – 2012. – С. 44-46.
5. Варес Я. Е. Порівняльна оцінка стану гігієни ротової порожнини і тканин пародонта у хворих з переломами нижньої щелепи за умов різних методів міжщелепної фіксації / Я.Е. Варес, Н.В. Чегриниць, Ю.О. Медвідь // Матер. XIV Конгресу СФУЛТ. - Донецьк-Київ-Чикаго, 2012. - С. 329-330.
6. Комок О.А. Удосконалення остеосинтезу зламів нижньої щелепи / О.А. Комок // Вісник стоматології. – 2002. – № 1. – С. 25-26.
7. Пат. №83216U Україна, МПК А61В 17/56, А61С 7/32. Спосіб лікування переломів нижньої щелепи / Варес Я.Е., Медвідь Ю.О., Чегриниць Н.В. - №и 201303888; Заявл. 29.03.2013; Опубл. 27.08.2013. - Бюл. №16.
8. Пат. №83217U Україна, МПК А61В 17/56, А61С 7/32. Спосіб міжщелепної фіксації при переломах нижньої щелепи / Варес Я.Е., Медвідь Ю.О., Чегриниць Н.В. - №и201303889; Заявл. 29.03.2013; Опубл. 27.08.2013, Бюл. №16. (Pat. №83217U Ukraine, МПК А61В 17/56, А61С 7/32. A method of intermaxillary immobilization in cases of mandibular fractures / Vares Ya.E., Medvid Yu.O., Chegrync N.V. - №и 201303889; Decl. 29.03.2013; Publ. 27.08.2013. - Bull. №16.
9. Матрос-Таранец И.М. Результаты хирургического лечения переломов нижней челюсти с применением набора титановых мини-пластин и инструментов для черепно-челюстно-лицевого остеосинтеза фирмы "Конмет" / И.М. Матрос-Таранец, Д.К. Калиновский, Т.Н. Хахелева [и др.] // Современная стоматология. – 2004. – №1. – С.105-108.
10. Bolourian R. Transoral 2.0-mm miniplate fixation of mandibular fractures plus 2 weeks maxillomandibular fixation: a prospective study / R. Bolourian, S. Lazow, J. Berger // J. Oral & Maxillofac. Surg. – 2002. – Vol. 60, № 2. – P. 167-170.
11. Champy M. Mandibular synthesis. Placement of the synthesis as a function of mandibular stress / M. Champy, J.P. Lodde // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1976. – Vol. 77, № 8. – P. 971-976.
12. Chritan A. Transoral 2,0-mm locking miniplate fixation of mandibular fractures plus 1 week of maxillomandibular fixation: a prospective study / A. Chritan, S.K. Lazow, J.R. Berger // J. Oral & Maxillofac. Surg. - 2005. – Vol. 63, № 12. – P. 1737-1741.
13. Ellis E. Treatment of mandibular angle fractures using one noncompression miniplate / E. Ellis, L.R. Walker // J. Oral & Maxillofac. Surg. – 1996. – Vol. 54. – P. 864-871.
14. Kakoschke D. Long-term outcome after intraoral miniplate osteosynthesis in mandibular angle fractures / D. Kakoschke, C. Mohr, D. Schettler // Fortschr. Kiefer Gesichtschir. – 1996. – Vol. 41. – P. 91-94.
15. Champy M. Mandibular osteosynthesis according to the Michelet technique. 1. Biomechanical bases / M. Champy, J.P. Lodde, J.H. Jaeger [et al.] // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1976. – Vol. 77, № 3. – P. 569-576.
16. Champy M. Mandibular osteosynthesis by miniatures crewed plates via a buccal approach / M. Champy, J.P. Lodde, R. Schmitt [et al.] // J. Maxillofac. Surg. – 1978. – № 6. – P. 14-21.
17. Michelet A. Osteosynthesis with screwed plates in maxillofacial surgery: experience with 500 satellite plates / A. Michelet, J. Deymes // Int. Surg. – 1973. – № 58. – P. 249-253.
18. Shinohara E.H. Mandibular fracture reduction without intraoperative intermaxillary fixation: a technique using two modified reduction forceps / E.H. Shinohara, S.T. Mitsuda, J.M. Miyagusko [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. – 2006. – Vol. 15, № 7. – P. 150-156.
19. Scolozzi P. Treatment of severe mandibular fractures using AO reconstruction plates / P. Scolozzi, M. Richter // J. Oral & Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol. 61, № 4. - P. 458-461.
20. Schmelzeisen R. 2,7 mm or 2,0 mm miniplate osteosynthesis in mandibular fractures / R. Schmelzeisen, H. Schliephake, S. Schultze-Mosgau [et al.] // Fortschr. Kiefer Gesichtschir. – 1996. – Vol. 41. – P. 88-90.

Реферат

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ МЕЖЧЕЛЮСТНАЯ ФИКСАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРЕКЕТ-СИСТЕМ: РАЦИОНАЛЬНО ИЛИ НЕТ?

Варес Я.Э., Медвидь Ю.О., Чегринец Н.В.

Ключевые слова: переломы нижней челюсти, межчелюстное шинирование, остеосинтез.

Несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику современных методов хирургической фиксации костных фрагментов нижней челюсти, в частности функционально-стабильного остеосинтеза, межчелюстная фиксация остается одним из наиболее ответственных шагов в менеджменте пациентов с травматическими повреждениями лица, определяя правильное (преморбидное) окклюзионное соотношение. Известные недостатки существующих методов шинирования с помощью проволочных шин и лигатур, а именно болезненность процедуры, травма пародонта и мягких тканей, затрудненная гигиена полости рта, риск повреждения перчаток острыми элементами и инфицирования хирурга опасными вирусами (ВИЧ, гепатиты В, С), потребность в привлечении зубного техника и т.п., побуждают к поиску альтернативных и менее инвазивных техник межчелюстной фиксации. В настоящей работе отображены результаты применения элементов несъемной ортодонтической техники для проведения межчелюстной фиксации у 37 пациентов с переломами нижней челюсти разной локализации, подчеркнуты преимущества метода, приведен клинический пример.

Summary

IS INTRAOPERATIVE INTERMAXILLARY FIXATION BY BRACKET SYSTEMS: EFFICIENT OR NOT?

Vares Ya. E., Medvid Yu. O., Chegrync N. V.

Key words: mandibular fractures, intermaxillary fixation, osteosynthesis.

Despite of the development and clinical adoption of novel techniques of surgical fixation of fractured bone fragments, including the advanced of functionally-stable osteosynthesis, intermaxillary fixation still remains one of the most effective tactics in the management of patients with traumatic facial injuries due to the possibility to reach correct (premorbid) occlusal relationship. There are some drawbacks associated with techniques of jaw splinting with wires and ligatures including morbidity, periodontium and soft tissues traumatizing and irritation, complicated oral hygiene, risk of gloves perforations by sharp elements and contamination of surgeons by hazardous viruses (HIV, hepatitis B, C), involvement of dental technician etc, motivates for searching alternative and less invasive techniques of intermaxillary fixation. The present paper describes the results obtained by applying fixed orthodontic appliances for intermaxillary fixation in 37 patients with mandibular fractures of different locations. The technique described has the advantages proven with clinical examples.

УДК 616.314.17-008.1-036.1-084

Жегулович З.Є.

АНАЛІЗ ЦЕФАЛОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕНТОАЛЬВЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСУ У ОСІБ З ПРОТЕЗАМИ І РЕСТАВРАЦІЯМИ У СПРОЩЕНОМУ ПІДХОДІ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Визначення ознак порушень дентоальвеолярного комплексу лицевого скелету використовується при плануванні ортодонтичного лікування. Метою нашого дослідження був аналіз стану параметрів дентоальвеолярного комплексу у осіб, що користувались реставраціями і протезами у спрощеному підході за результатами профільних телерентгенограм. Матеріал і методи дослідження. Відібрано 24 особи і сформовано дві групи (11 осіб з безперервними зубними рядами, 13 осіб з малими дефектами зубних рядів) і 18 осіб із ознаками оклюзії, наближеними до ідеальних, включено в контрольну групу. Проведено клінічний аналіз оклюзії, цефалометричний аналіз і конділографічні дослідження. Статистичний аналіз відбувався в пакетах MedCalc v.15.2 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 2015 г.). Результатом дослідження. Визначено статистично значущі відмінності показників вертикального перекриття зубів між групами спостереження і контрольною групою ($p=0,003$ за критерієм Крускала-Уолліса). Середнє значення показника горизонтального перекриття зубів також відрізнялося ($p=0,005$ за критерієм Крускала-Уолліса). Визначено статистично значущі відмінності розповсюдження балансуєчих і гіпербалансиєчих контактів між групами спостереження і контрольною групою ($p<0,001$ за критерієм Хі-квадрат з урахуванням поправки Йейтса). Відмінності середніх значень показника оклюзійної площини були статистично значущими у порівнянні до контролю ($p<0,001$ за результатом ANOVA). Не виявлено відмінностей вивчених показників при порівнянні робочих груп. Висновки. Визначені зміни розташування оклюзійної площини у осіб з протезами і реставраціями в спрощеному підході співставляються зі змінами показників вертикального і сагітального перекриття зубів, а також з поширеністю балансуєчих і гіпербалансиєчих контактів, що є підтвердженням оклюзійних порушень.

Ключові слова: оклюзійні порушення, балансуєчі і гіпербалансиєчі контакти зубів, вертикальне перекриття зубів, горизонтальне перекриття зубів, цефалометрія, спрощений підхід у протезуванні і реставрації зубів.

Дана робота є фрагментом НДР «Функціональна діагностика та мультидисциплінарний підхід до лікування порушень жувального апарату, обумовлених дисфункціональними станами скронево-нижньощелепних суглобів», № державної реєстрації 0114U001353.

Вступ

Розповсюджені алгоритми відновлення оклюзії базуються на інтеграції протезів і реставрацій в сформовані зубні ряди, орієнтуючись на зуби зі збереженою морфологією для відновлення оклюзійної анатомії і позиціонування площини змикання зубів, без глибокого аналізу деформацій, що супроводжують сформовану патологічну оклюзію [6]. Даний підхід у проведенні відновлень вважається спрощеним, в світовій літературі носить назву «конформативний» і суттєво поширений серед лікарів [9].

Оклюзійні контакти звичної оклюзії пацієнта можуть мати змінену локалізацію і, як результат, створюють горизонтальне навантаження та формують різноманітні локальні перепони (інтерференції) при рухах. Але виявлення і усунення даних негараздів не включено в алгоритм концепції протезування і реставрації зубів у спрощеному підході [8, 9]. Проведені дослідження довели взаємозв'язок видів та локалізації протезів і жувальної ефективності [7].

Доведено, що співвідношення двох компонентів ведення нижньої щелепи – заднього (суглобового) і переднього (різці, ікла) мають вирішальне значення у забезпеченні функціональних рухів і захисті скронево-нижньощелепних суглобів, а також впливають на морфологію бічних зубів [1, 5, 14]. Зміни форми та розташування оклюзійної площини співставляються з наявніс-

тю балансуєчих та гіпербалансиєчих контактів, які, в свою чергу, впливають на функцію компонентів жувального органу [4, 6, 10, 11].

Таким чином, визначення ознак порушень дентоальвеолярного комплексу є необхідним етапом при виборі алгоритму відновлення оклюзії, а дослідження означених детермінант є питанням актуальним.

Мета дослідження

Метою даного дослідження був аналіз стану параметрів дентоальвеолярного комплексу у осіб, що користувались реставраціями і протезами у спрощеному підході за результатами профільних телерентгенограм.

Об'єкт і методи дослідження

Для проведення аналізу сформовано вибірку з пацієнтів, що отримали реставрації і протезувались у Стоматологічному медичному центрі НМУ протягом двох років. Підбір осіб для ретроспективного дослідження випадок-контроль відбувався механічним способом за результатами аналізу історій хвороби, доповнених клінічним дослідженням оклюзійних детермінант. В дослідження включено пацієнтів з безперервними зубними рядами і малими дефектами зубних рядів в бічних ділянках, з ознаками оклюзії першого класу за Енглеєм, із наявними реставраціями і незнімними протезами, без ознак м'язово-суглобових дисфункцій. З дослідження виключе-

но осіб із множинними реставраціями і протезами, з ознаками м'язово-суглобових дисфункцій, з середніми і великими дефектами зубних рядів, зі знімними протезами, пацієнти з другим і третім класами оклюзії за Енглеєм. Усі особи дали згоду на проведення досліджень згідно вимог Комісії з біоетики НМУ імені О.О.Богомольця.

Обстежених осіб поділено на дві групи: Gr2 - особи з безперервними зубними рядами (11 осіб, середній вік $35,9 \pm 2,5$ роки; 5 (45,5 \pm 15,0%) чоловіків та 6 (54,5 \pm 15,0%) жінок); Gr3 - з малими дефектами зубних рядів в бічних ділянках щелеп (13 осіб, середній вік $42,6 \pm 1,9$ роки, 5 (38,5 \pm 13,5%) чоловіків та 8 (61,5 \pm 13,5%) жінок). Контрольну групу (Gr1) сформовано з 18 осіб (середній вік $24,8 \pm 1,3$ роки): 10 (55,6 \pm 11,7%) чоловіків і 8 (44,4 \pm 11,7%) жінок) з безперервними зубними рядами, першим класом оклюзії за Енглеєм і ознаками оклюзійних детермінант, наближеними до ідеальних.

У відібраних осіб визначали стан оклюзії, вимірювали показники вертикального (overbite) і горизонтального (overjet) перекриття зубів. Телерентгенографію (ТРГ) в бічній проекції проводили на комп'ютерному рентгенологічному обладнанні Veraviewerocs 2D, (Morita, Японія) (Рис.1, 2). Конділографічні дослідження здійснювали з застосуванням електронного конділографа Cadiax Diagnostic (Gamma GmbH, Австрія). Для цефалометричного аналізу застосовували програмне забезпечення Gamma Dental Software v.6.3. за Slavicek R. [13]. Аналізували стан вертикальної оклюзійної висоти (ВОВ), протрузії верхніх зубів (ВП), протрузії нижніх зубів (НП), інклинації верхніх зубів (ВІ), інклинації нижніх зубів (НІ), розташування оклюзійної площини по відношенню до вісеорбітальної площини - (ОкП) [12]. Показники сагітальних кутів рухів нижньої щелепи (ССК) включались у схему цефалометричного аналізу для розрахунків траєкторій ведення на зубах.

Обробка результатів дослідження проводилась в пакетах статистичного аналізу MedCalc v.15.2 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 2015 г.) та MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2013 г.). Для подання результатів кількісних показників розраховувались середнє значення (\bar{X}), стандартна похибка ($\pm m$) [2,3]. Для якісних показників розраховувалась частота (%) і стандартна похибка ($\pm m\%$). При порівнянні значень показників у трьох групах використовувалась однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і критерій Шеффе для множинних порівнянь (у випадках нормального закону розподілу показників) або непараметричний критерій Крускала-Уолліса (у випадках закону розподілення показників, відмінного від нормального) і критерій Данна для множинних порівнянь [2, 3]. Для якісних показників при проведенні порівняння використано критерій Хі-квадрат [2, 3]. Критичний рівень значимості було прийнято рівним 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

Незважаючи на невеликий термін існування реставрацій, присутні були оклюзійні негаразди. Визначено сколи коронок зубів і реставрацій, розцементування конструкцій, рухомість зубів, застрягання їжі між зубами та інші патологічні зміни, характерні для травматичної оклюзії.

Середні значення показників вертикального перекриття фронтальних зубів в Gr2 склали $2,0 \pm 0,4$ мм, в групі Gr.3 – $2,0 \pm 0,3$ мм і були статистично значуще ($p=0,003$ за критерієм Крускала-Уолліса) нижче, ніж в Gr1 ($3,1 \pm 0,2$ мм). Середнє значення показника горизонтального перекриття також відрізнялося ($p=0,005$ за критерієм Крускала-Уолліса). При цьому у Gr3 ($1,0 \pm 0,2$ мм) воно було статистично значуще ($p<0,01$) нижче, ніж в контрольній групі (Gr1) - ($1,8 \pm 0,1$ мм.). В Gr2 середнє значення показника горизонтального перекриття склало $1,5 \pm 0,2$ мм, і статистично значущої відмінності від інших груп не виявлено, $p>0,05$).

Також слід відзначити наявність балансуєчої і гіпербалансиєчої оклюзії у значної частини осіб в групах спостереження, що зустрічалась у 72,7 \pm 13,4% випадків в Gr2, у 84,6 \pm 10,0% випадків у Gr3 групі) і у Gr1 - (11,1 \pm 7,4% випадків) Визначено статистично значущі відмінності між групами спостереження ($p<0,001$ за критерієм Хі-квадрат з урахуванням поправки Йейтса, $\chi^2=19,4$; число ступенів свободи =2).

При проведенні аналізу не було виявлено відмінності середніх значень показника ВОВ в трьох групах ($p=0,80$ за критерієм Крускала – Уолліса). Середнє значення показника ВОВ в Gr.1 було $42,6 \pm 0,5$ град., в Gr.2 – $43,3 \pm 1,4$ град., в Gr.3. – $41,8 \pm 1,5$ град. (табл.).

Не було також виявлено відмінності середніх значень показника МК в групах ($p=0,76$ за результатом ANOVA). При цьому середнє значення показника в Gr1 склало $131,2 \pm 1,5$ град., в Gr2 – $129,4 \pm 2,3$ град. та $131,4 \pm 2,3$ град. в групі Gr3 (табл.).

Не було виявлено відмінності середніх значень показника ВП в групах ($p=0,35$ за результатом ANOVA). При цьому середнє значення показника ВП у Gr1 склало $5,68 \pm 0,39$ мм, в Gr2 – $5,47 \pm 1,02$ мм, в Gr3 – $4,27 \pm 0,90$ мм (табл.).

Не виявлено і відмінності середніх значень показника ВІ в групах ($p=0,25$ за результатом ANOVA). При цьому середнє значення ВІ склало $24,5 \pm 0,9$ град. в Gr1, $27,5 \pm 1,9$ град в Gr2 та $27,2 \pm 1,7$ град. в Gr3 (табл.).

Відмінності середніх значень показника НП в групах також не були статистично значущі ($p=0,13$ за результатом ANOVA). При цьому середнє значення показника в Gr1 - $2,27 \pm 0,37$ мм, в Gr2 – $2,04 \pm 0,94$ мм і в групі Gr3 – $0,55 \pm 0,70$ мм (табл.).

Таблиця
Порівняльний аналіз показників дентоальвеолярного комплексу
лицевого скелету за результатами цефалометрії і аксіографії

Показник	$\bar{X} \pm m$			Рівень значущості відмінності, p
	Gr1 (n=18)	Gr2 (n=11)	Gr3 (n=13)	
ВОВ, градуси	42,6±0,5	43,3±1,4	41,8±1,5	0,80
МК, градуси	131,2±1,5	129,4±2,3	131,4±2,3	0,76
ВП, міліметри	5,68±0,39	5,47±1,02	4,27±0,9	0,35
ВІ, градуси	24,5±0,9	27,5±1,9	27,2±1,7	0,25
НП, міліметри	2,27±0,37	2,04±0,94	0,55±0,7	0,13
НІ, градуси	26,4±1	22,7±1,3	23,2±1,6	0,08
ОкП, градуси	9,5±0,8 ^{ns}	4,7±1,5	1,3±1,2	<0,001
ССК, міліметри	46,3±1,4	47±1,2	47,1±1,8	0,92

Примітка: 1. Для проведення порівняння використано у випадку нормального закону розподілу дисперсійний аналіз (критерій Шеффе для множинних порівнянь); у випадку закону розподілу відмінного від нормального – критерій Крускала – Уолліса (критерій Данна для множинних порівнянь).

* – відмінність від Gr1 статистично значуща, p<0,05;

– відмінність від Gr2 статистично значуща, p<0,05;

§ – відмінність від Gr3 статистично значуща, p<0,05.

2. ВОВ – вертикальна оклюзійна висота, ВП – протрузія верхніх зубів, ВІ – інклінація верхніх зубів, НП – протрузія нижніх зубів, НІ – інклінація нижніх зубів, ОкП – оклюзійна площа, ССК – кут сагітального суглобового шляху.

Не було виявлено статистично значущої відмінності середніх значень і для показника НІ (p=0,08 за результатом ANOVA). При цьому середнє значення НІ склало 26,4±1,0 град. в Gr1, 22,7±1,3 град. в Gr2 і 23,2±1,6 град. в Gr3 (табл.).

А от відмінності середніх значень показника ОкП в групах було статистично значущим (p<0,001 за результатом ANOVA). При цьому середнє значення ОкП у Gr1 - 9,5±0,8 град.) було значно вище ніж в Gr2 - 4,7±1,5 град. (p<0,01) і вище, ніж в Gr3 - 1,3±1,2 град., (p<0,01). Статистично значущої відмінності середніх значень ОкП між Gr2 і Gr3 не виявлено (p=0,16) (табл.).

Не було виявлено відмінності середніх значень показника ССК в групах (p=0,92 за результатом ANOVA). При цьому середнє значення ССК в Gr1 було 46,3±1,4 град., в Gr2 – 47,0±1,2 град. та в Gr3 - 47,1±1,8 град (табл.).

Результати досліджень на їх обговорення

Вертикальне і горизонтальне перекриття фронтальних зубів забезпечують дистанцію функціонального шляху протрузійного та латеротрузійного ведення для розмикання бічних зубів із метою усунення рефлекторної імпульсації, що виграє значну роль в координації діяльності жуваельних м'язів і профілактиці небажаних навантажень на зуби. Зменшення показника вертикального перекриття і збільшення сагітального перекриття співставляють з формуванням протрузійного і латеротрузійного ведення на дистальних зубах, парафункціями м'язів щелепно-лицевої ділянки і м'язово-суглобовими дисфункціями. У таких осіб часто визначається підвищене стирання зубів та ознаки травматичної оклюзії, що визначено в наших дослідженнях і підтверджується даними з літературних джерел [5, 8, 9, 11].

Більшість досліджуваних нами показників дентоальвеолярного комплексу не мають статистично значущих відмінностей між собою. Це мо-

же свідчити про адаптаційні зміни переднього компоненту ведення, і в першу чергу, функціонального кута ведення на зубах, а також, у певній мірі, погодження переднього і заднього компонентів ведення нижньої щелепи. Відповідність означених показників підтверджується відсутністю ознак м'язово-суглобової дисфункції, незважаючи на статистично значущі відмінності вікових показників груп спостереження і контрольної групи і виявлених змін вертикального і горизонтального перекриття.

Рівень розташування ОкП за методом Slavicek R. [13] визначається по відношенню до вісеорбітальної площини на основі орієнтирів ріжучих країв нижніх різців і дистальних горбиків перших молярів. За відсутності першого моляра даний вимір здійснюється до поперечної кромки оклюзійної поверхні другого моляра. Його показники в групах статистично суттєво відрізняються по відношенню до контрольної групи (p<0,001 за результатом ANOVA), що може бути пояснено змінами форми оклюзійної площини за рахунок змін висоти фронтальних і бічних зубів (стирання фронтальних зубів і балансуєчі та гіпербалансиєчі контакти внаслідок супрапозиції дистальних зубів) (рис. 1, 2).

Науковими дослідженнями доведено, що зміни рівня розташування ОкП впливають на висоту горбиків бічних зубів і перекриття фронтальних зубів, що також визначено в наших дослідженнях. При високому розташуванні оклюзійної площини спостерігається сплюснення горбиків бічних зубів та зменшення рівня вертикального перекриття і дана особливість відмічена у групах спостереження. Слід зазначити, що зміни розташування ОкП супроводжуються естетичними порушеннями, пов'язаними зі змінами у співвідношеннях фронтальних зубів. Присутність даних ознак є показанням до оклюзійного регулювання, що підтверджується висновками великої кількості досліджень [4, 9, 15].

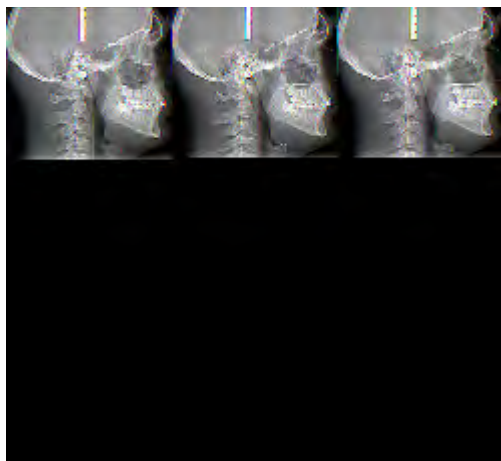


Рис. 1. Профільна телерентгенограма особи контрольної групи.

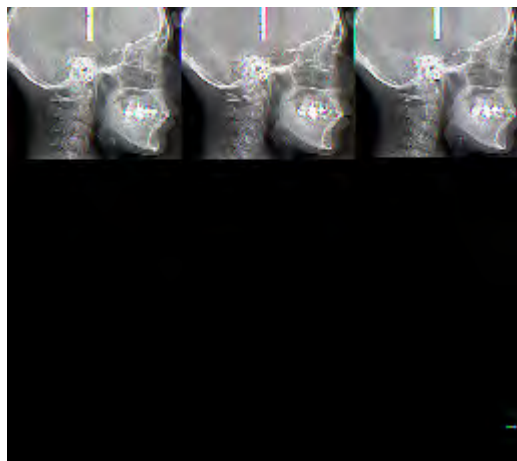


Рис. 2. Профільна телерентгенограма пацієнта робочої групи.

Відсутність статистично значущих відмінностей при порівнянні показників робочих груп свідчить про малу ймовірність суттєвого впливу малих дефектів зубних рядів на формування змін досліджених оклюзійних детермінант.

Висновки

Визначені зміни розташування оклюзійної площини у осіб із протезами і реставраціями в спрощеному підході співставляються зі змінами показників вертикального і сагітального перекриття зубів, а також з поширеністю балансуєчих і гіпербалансиєчих контактів, що є підтвердженням оклюзійних порушень. Відповідно слід зв'язати показання до конформативного підходу при проведенні реставрацій і протезуванні шляхом розширення обсягів діагностики стану оклюзії перед початком лікування з підключенням цефалометричного аналізу.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження необхідні для уточнення вікових норм стану компонентів жувального органу. Динамічне цефалометричне дослідження рекомендоване для аналізу і прогнозування змін оклюзійних детермінант.

Література

1. Клітинський Ю.В. Характер функціонально-оклюзійного ведення у пацієнтів з груповою направляючою функцією в залежності від віку / Ю.В. Клітинський, С.А. Коваль // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. - 2013. - № 3 (42). - С. 184-188.

2. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко и др.]. - Д. : Папакца Е.К., 2006. - 214 с.
3. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В.П. Леонова. - М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 144 с.
4. Сафонкін О.А. Ортодонтична підготовка перед протезуванням / О.А. Сафонкін // Світ Ортодонції. - 2011-2012. - № 2. - С. 29-33.
5. Фастовець О.О. Аналіз впливу оклюзійних концепцій на характер стирання твердих тканин зубів / О.О. Фастовець, С.С. Кобиляк // Вісник стоматології. - 2013. - № 2. - С. 80-83.
6. Трезубов В.Н. Цефалометрическое изучение лицевого скелета при планировании устранения деформаций окклюзионной поверхности зубных рядов / В.Н. Трезубов, Е.А. Булычева, С.О. Чикунов [и др.] // Институт стоматологии. - 2015. - № 4. - С. 102-104.
7. Шуклін В.А. Взаємозв'язок між показниками жувальної проби та оклюзійними співвідношеннями, відновленими незнімними ортопедичними конструкціями / В.А. Шуклін // Современная стоматология. - 2012. - № 1 (60). - С. 77-83.
8. Applied Occlusion / [Wassell R., Naru A., Steele J. et al.] - London : Quintessence Publ. Co.Ltd, 2008. - 166 p.
9. Davies S.J. Good occlusal practice in simple restorative dentistry / S.J. Davies, R.J.M. Gray, P.W. Smith / in: S. J Davies and R J M Gray. A clinical guide to occlusion. The authoritative reference for dental practitioners and students BDJ books. - Lovestoft : Dennis Barber Lim., 2003. - P. 23-35.
10. Sato M. Inclination of the occlusal plane is associated with the direction of the masticatory movement path / M. Sato, M. Motoyoshi, M. Hirabayashi [et al.] // Eur. J. Orthod. - 2007. - Vol. 29. - P. 21-25.
11. Fundamentals of Fixed Prosthodontics / [H.T. Shillenburg, S. Hobo, D. Lowell et al.]. - Quintessence Publ. Co.Inc., 1997. - [3rd ed.]. - P. 11-73.
12. Slavicek G. Cephalometrie / G. Slavicek. - Berlin : Steinbeis-Ed., 2011. - 526 p.
13. Slavicek R. The Masticatory Organ. Function and Dysfunction / R. Slavicek. - Vienna - Klosterneuburg : Gamma Med.-wiss., 2006. - 544 p.
14. Zoghby A.E. Functional harmony between the sagittal condylar path inclination and the anterior guidance inclination / A.E. Zoghby, J.-P., Re, C. Perez // Int. J. Stom. Occ. Med.- 2009.- Vol.2.- P.130-136.

Реферат

АНАЛИЗ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕНТОАЛЬВЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА У ЛИЦ С ПРОТЕЗАМИ И РЕСТАВРАЦИЯМИ В УПРОЩЁННОМ ПОДХОДЕ
Жегулович З.Е.

Ключевые слова: окклюзионные нарушения, балансирующие и гипербалансирующие контакты зубов, вертикальное перекрытие зубов, горизонтальное перекрытие зубов, цефалометрия, упрощённый подход в протезировании и реставрации зубов.

Определение признаков нарушений дентоальвеолярного комплекса лицевого скелета используется для оценки изменённого положения зубов при планировании ортодонтического лечения. Целью нашего исследования был анализ состояния параметров дентоальвеолярного комплекса у лиц, пользующихся протезами и реставрациями, изготовленными в упрощённом подходе по результатам профилейных телерентгенограмм. Материал и методы: Отобраны 24 пациента и сформированы две группы (11 человек с непрерывными зубными рядами, 13 человек с малыми дефектами зубных рядов) и

18 человек с признаками окклюзии, близкими к идеальным составили контрольную группу. Проведены: клинический анализ окклюзии, цефалометрический анализ, кондиллографические исследования. Статистический анализ проводился в пакетах MedCalc v.15.2 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 2015 г.). Результаты исследования. Определены статистически значимые отличия между показателями уровня вертикального перекрытия зубов групп наблюдения и контрольной группы ($p=0,003$ согласно критерию Крускала-Уоллиса) Среднее значение показателя горизонтального перекрытия также отличалось ($p=0,005$ согласно критерию Крускала-Уоллиса). Определены статистически значимые отличия распространения балансирующих и гипербалансирующих контактов между группами наблюдения и контрольной группой ($p<0,001$ согласно критерию χ^2 -квадрат с учетом поправки Йейтса). Отличия средних значений показателя окклюзионной плоскости были статистически значимыми в сравнении с контролем ($p<0,001$ согласно результатов ANOVA). Не выявлены отличия изучаемых показателей при сравнении рабочих групп. Выводы. Полученные данные изменений расположения окклюзионной плоскости у лиц с протезами и реставрациями в упрощенном подходе сопоставляются с изменениями показателей вертикального и сагиттального перекрытия зубов, а также с распространённостью балансирующих и гипербалансирующих контактов, что является подтверждением окклюзионных нарушений.

Summary

ANALYSIS OF CEPHALOMETRY VALUES OF DENTOALVEOLAR COMPLEX IN PATIENTS WITH DENTURES AND RESTORATIONS MADE IN SIMPLISTIC APPROACH

Zhegulovych Z.Ye.

Key words: occlusal disorders, balancing and hyperbalancing tooth contacts of teeth, vertical overlap, horizontal overlap, cephalometry, simplistic approach in prosthetics and dental restoration.

Identifying signs of disorders in dentoalveolar complex is used to evaluate any changes in tooth position while planning orthodontic correction. The aim of the study was to analyze the parameters of dentoalveolar complex in individuals wearing the dentures or having restorations made in simplistic approach based on the findings of lateral cephalometry findings. Material and methods: 24 patients were selected and divided into two groups (11 individuals with unaffected dentitions, 13 individuals with small defects of the dentition). 18 individuals with perfect occlusion made up a control group. Investigations included clinical analysis of occlusion, cephalometry, and condylography. Statistical analysis was performed by using the MedCalc v. 15.2 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Belgium, 2015). Results. Statistically significant differences between the values of vertical overlap were identified in the test groups and control group ($p = 0.003$ according to the Kruskal-Wallis criterion). The mean value of horizontal overlap was differed ($p = 0.005$ according to the Kruskal-Wallis criterion). Statistically significant differences in balancing and hyperbalancing contacts distribution between the test groups and the control group were identified ($p < 0.001$ according to Chi-square test with the Yates correction). The differences between the mean values of the occlusal plane were statistically significant when compared with the control group ($p < 0.001$ according to ANOVA results). The differences were not identified when both test groups were compared. Conclusions. The resulting data in occlusal plane value analysis point out changes in persons with dentures and restorations made in the simplistic approach and can be compared with the changes in vertical and sagittal overlapping of the teeth, as well as with the balancing and hyperbalancing contacts distribution that is the evidence of the occlusal disorders.

УДК 615.462:678.7:616.314-089.28/.29

Комариця О. Й.

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОГЕЛЮ НА ОСНОВІ АДГЕЗИВНО АКТИВНОГО ПОЛІМЕРУ "АКРИЛАН-ЛПІ" З АНТИСЕПТИЧНИМ ЗАСОБОМ У СКЛАДІ ЗНІМНОГО ТИМЧАСОВОГО ПЛАСТИНКОВОГО ПРОТЕЗУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У зв'язку з потребою попередження ускладнень після стоматологічних втручань, які пов'язані із порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, виникає потреба у розробці досконалішої технології підтримки відповідної концентрації діючих лікарських речовин при потребі тимчасового протезування. Наведені результати порівняльного аналізу клінічних показників ефективності застосування модифікованого знімного тимчасового протезу із використанням гідрогелю на основі адгезивно активного полімеру при комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом. При порівнянні клінічних показників запального процесу та динаміки ранового загоєння у 40 пацієнтів контрольної та основної груп спостерігалась позитивна динаміка, однак у пацієнтів основної групи виявлено скорочення термінів загоєння на 1 – 2 доби. Використання модифікованого тимчасового протезу із гідрогелем на основі адгезивно активного полімеру дозволяє не тільки відновити жувальну та естетичну функцію після множинного видалення зубів, але і знижує запальну реакцію слизової протезного ложа, прискорює процес епітелізації пошкоджених тканин, сприяє загоєнню післяопераційної рани у більш короткі терміни завдяки локальній, медикаментозній дії на слизову оболонку порожнини рота.

Ключові слова: знімне протезування, гідрогель адгезивно – активного полімеру, хлоргексидин біглюконат, генералізований пародонтит.

Дослідження здійснене за темою кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології ФПО ЛНМУ ім. Данила Галицького "Клінічно-експериментальне обґрунтування застосування хірургічних та ортопедичних стоматологічних технологій при діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань пацієнтів, обумовлених дефектами та деформаціями зубо-щелепної системи", № державної реєстрації 0115U000047 ІН.30.00.0005.15.

Вступ

При множинному видаленні зубів, особливо у фронтальних ділянках щелеп у хворих на генералізований пародонтит, виникає питання тимчасового протезування для забезпечення як функції та естетики, так і забезпечення якості загоєння післяопераційної рани і скорочення термінів від операції до постійного протезування. Подібні вимоги виникають і при двоетапній імплантації із застосуванням чотирьох і більше імплантатів, особливо у фронтальних ділянках щелеп, коли для відновлення естетики можливе застосування тільки тимчасового знімного протезу [1, 2, 3].

У зв'язку з потребою попередження ускладнень після стоматологічних втручань, які пов'язані із порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, виникає потреба у розробці досконалішої технології підтримки відповідної концентрації діючих лікарських речовин при потребі тимчасового протезування [4, 5].

Застосування лікарських засобів за традиційними схемами часто не дозволяє цілеспрямовано доставити ліки до ранових поверхонь, пролонгувати дію лікарського середника та досягнути бажаного терапевтичного ефекту. Тому питання щодо вивчення та впровадження новітніх ортопедичних матеріалів, які б відповідали не тільки відновленню жувальної ефективності при тимчасовому протезуванні, але і містили у собі терапевтичні властивості, як носії лікарського засобу пролонгованої та адресної дії, в умовах сьогодення залишається важливим [6, 7].

Нами запропонований нерезорбувальний гідрогель - адгезивно активного полімеру "Акрилан-ЛПІ" на основі полівінілпіролідону та 2-гідроксиетилметакрилату з додатками гідрофоб-

них мономерів, розроблений на кафедрі ХТПП Національного університету «Львівська політехніка». Застосування стоматологічної конструкції із застосуванням запропонованого матеріалу є привабливим з позиції хорошої біотолерантності, високої сорбційної здатності до водорозчинних та спирторозчинних субстанцій, стійкості до впливу високих температур (110 – 120 °С) та характерним високоеластичним станом. [8, 9]

Як медикаментозний наповнювач у дослідженні використано хлоргексидин біглюконат, який володіє антисептичною властивістю, пригнічує розмноження грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибків, перешкоджає прикріпленню бактерій до елементів порожнини рота [10].

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування при знімному тимчасовому протезуванні із використанням гідрогелю на основі адгезивно активного полімеру "Акрилан-ЛПІ" при комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом.

Матеріали і методи дослідження.

Контрольну та основну групи склали 40 пацієнтів з генералізованим пародонтитом, які потребували видалення 2 та більше зубів на етапі комплексного пародонтологічного лікування, що включало в себе знімне протезування. Рандомізовано усіх пацієнтів поділено на дві групи, співмірно за віком та статтю: основна група (20 осіб) та група порівняння (20 осіб).

Група порівняння отримувала традиційний комплекс лікувальних заходів, що включає хірургічне видалення зубів з наступним локальним лікуванням післяопераційної рани. Через 1 годину

після видалення зубів, на операційну рану пацієнтам накладали знімний тимчасовий пластинковий протез.

В основній групі після видалення зубів, на заздалегідь виготовленому тимчасовому протезі, у проекції ділянок видалених зубів, здійснювали індивідуальне моделювання та приєднували до внутрішньої поверхні протеза гідрогель на основі адгезивно активного полімеру «Акрилан-ЛПІ» насичений хлоргексидин біглюконатом [11, 12]. Додатково проводили інструктаж індивідуального гігієнічного догляду за порожниною рота та знімним протезом із гідрогелем [13, 14].

При місцевому обстеженні акцентували увагу на наступних ознаках запалення: припухлість м'яких тканин, біль при пальпації, виявлення зон подразнення та гіперемія.

Динаміку ранового загоєння оцінювали за наступними параметрами: очищення рани, наявність грануляцій, епітелізація та звикання до протезу.

Оцінку клінічних ознак здійснювали за бальною системою:

А – наявність симптому;

В – стухання симптому;

С – відсутність симптому.

Термін клінічного спостереження починали на другий день після операції та проводили упродовж десяти діб.

Результати дослідження та їх обговорення

Досліджуваний гідрогель на основі адгезивно активного полімеру «Акрилан-ЛПІ» у поєднанні із базисом знімного протезу використовувався у 20 пацієнтів основної групи. Одержані результати порівнювалися з результатами дослідження 20 пацієнтів контрольної групи. Загальний стан пацієнтів обох груп упродовж усього періоду спостереження відмічався як задовільний.

Порівняльний аналіз клінічних показників контрольної та основної груп виявив наступне (табл. 1, 2)

Таблиця 1
Клінічні показники контрольної групи

Клінічні ознаки	Терміни спостереження (доба).																			
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	А		А		А		В		А		В		А		В		В		С	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Припухлість	20	100,0	20	100,0	18	90,0	2	10,0	17	85,0	3	15,0	14	70,0	6	30,0	10	50,0	10	50,0
Біль при пальпації	20	100,0	20	100,0	18	90,0	2	10,0	17	85,0	3	15,0	15	75,0	5	25,0	9	45,0	11	55,0
Зони подразнення	20	100,0	20	100,0	19	95,0	1	5,0	18	90,0	2	10,0	14	70,0	6	30,0	10	50,0	10	50,0
Гіперемія	20	100,0	20	100,0	19	95,0	1	5,0	18	90,0	2	10,0	12	60,0	8	40,0	7	35,0	13	65,0

Таблиця 2
Клінічні показники основної групи

Клінічні ознаки	Терміни спостереження (доба).																			
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	А		А		В		А		В		В		С		В		С		С	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Припухлість	20	100,0	18	90,0	2	10,0	14	70,0	6	30,0	9	45,0	11	55,0	4	20,0	16	80,0	3	15,0
Біль при пальпації	20	100,0	19	95,0	1	5,0	15	75,0	5	25,0	10	50,0	10	50,0	4	20,0	16	80,0	2	10,0
Зони подразнення	20	100,0	20	100,0	-	-	18	90,0	2	10,0	15	75,0	5	25,0	9	45,0	15	75,0	5	25,0
Гіперемія	20	100,0	20	100,0	-	-	18	90,0	2	10,0	14	70,0	6	30,0	7	35,0	13	65,0	4	20,0

Актуальні проблеми сучасної медицини

Ознаки запалення у контрольній групі пацієнтів починали стухати починаючи з 3 – 4 доби, у пацієнтів основної групи - починаючи з 2 доби.

Активний процес зменшення запалення припадав на 5–7 добу у пацієнтів контрольної групи проти 3–5 доби у пацієнтів основної групи

При порівняльному аналізі, у відсотковому еквіваленті виявлено зменшення запального

процесу на 4 добу у 40% в основній групі, на противагу 10% у контрольній групі та 83% у основній групі проти 55% у контрольній відповідно на 6 добу.

Результати динаміки ранового загоєння у пацієнтів контрольної та основної груп наведені у табл. 3, 4.

Таблиця 3
Динаміка ранового загоєння контрольної групи

Клінічні ознаки	Терміни спостереження (доба)																					
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10			
	С	С	С	В	С	В	С	В	С	В	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А		
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Очищення рани	20	100,0	20	100,0	15	75,0	5	25,0	9	45,0	11	55,0	4	20,0	16	80,0	3	15,0	17	85,0		
Наявність грануляції	20	100,0	20	100,0	19	95,0	1	5,0	16	80,0	4	20,0	14	70,0	6	30,0	10	50,0	10	50,0	4	20,0
Епітелізація	20	100,0	20	100,0	20	100,0	-	-	18	90,0	2	10,0	15	75,0	5	25,0	9	45,0	11	55,0	7	35,0

Таблиця 4
Динаміка ранового загоєння основної групи

Клінічні ознаки	Терміни спостереження (доба)																						
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10				
	С	С	В	С	В	С	В	С	В	В	А	В	А	В	А	А	А	А	А				
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%		
Очищення рани	20	100,0	15	75,0	5	25,0	11	55,0	9	45,0	7	35,0	13	65,0	4	20,0	16	80,0			20	100,0	
Наявність грануляції	20	100,0	18	90,0	2	10,0	15	75,0	5	25,0	10	50,0	10	50,0	3	15,0	17	85,0	1	5,0	19	95,0	
Епітелізація	20	100,0	20	100,0		17	85,0	3	15,0	11	55,0	9	45,0	5	25,0	15	75,0	3	15,0	17	85,0	2	10,0

Виявлено, що очищення рани у пацієнтів контрольної групи відбулось на 3–4 добу, у пацієнтів основної групи - на 2–3 добу. Процес активної грануляції та епітелізації рани у контрольній групі спостерігався на 4–5 добу, в основній групі пацієнтів - на 3–4 добу.

У відсотковому еквіваленті виявлено, що, наприклад, на 3 добу процес загоєння у контрольній групі становив 10% проти 28% у основній групі відповідно та 45% у контрольній групі на противагу 80% у основній на 5 добу відповідно.

При порівнянні клінічних показників запального процесу та динаміки ранового загоєння у пацієнтів контрольної та основної груп спостерігалась позитивна динаміка, однак у пацієнтів основної групи виявлено скорочення термінів загоєння на 1 – 2 доби.

Висновки

Використання гідрогелю на основі адгезивно-активного полімеру “Акрилан-ЛПІ” при комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом при знімному протезуванні створює можливість локальної, адресної, пролонгованої медикаментозної дії на СОПР, що у свою чергу знижує запальну реакцію слизової протезного ложа, прискорює процес епітелізації пошкоджених тканин, сприяє загоєнню післяопераційної рани у більш короткі терміни та дозволяє забезпечити надходження строго контрольованої кількості препарату в уражену ділянку, запобігає поширенню медикаменту за всією порожниною рота, тим самим виключаючи неконтрольований вплив на слизову і потрапляння лікарського засобу в шлунково - кишковий тракт. Застосування модифікованого протезу у клініці

дозволяє зменшити клінічні прояви негативної дії знімного протезу, дозволяє послабити та амортизувати піки жувального тиску, що сприяє сповільненню процесів резорбції та атрофії альвеолярного відростку та альвеолярної частини щелепи, створюючи сприятливі умови для подальшого протезування.

Перспективу подальших досліджень становитиме розробка та впровадження у клінічну практику гідрогелю на основі адгезивно активного полімеру "Акрилан-ЛПІ" як самостійної лікувальної пов'язки у хворих із стоматологічним статусом.

Література

1. Привалов В. В. Клинические подходы к оптимизации методики непосредственного протезирования больных с потерей зубов : дис. канд. мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / Привалов В. В. – Тверь, 2007. – 148 с.
2. Чумакова Ю. Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту (клініко-експериментальне дослідження : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Чумакова Юлія Геннадіївна. – Одеса, 2008. – 37 с.
3. Талалай М. А. Сокращение периода адаптации к съёмным пластинчатым протезам полного зубного ряда при использовании клеевых композиций : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / М. А. Талалай. – М., 2005. – 18 с.
4. Корехов Б. Н. Физико-механические характеристики эластичных материалов для съёмных зубных протезов / Б. Н. Корехов, А. Н. Ряховский, И. Я. Поюровская, Т. Ф. Сутугина // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 55–59.
5. Лещук С. С. Клінічні питання застосування покривних знімних протезів у сучасній ортопедичній стоматологічній практиці / С.С. Лещук, Ю.В. Вовк // Український стоматологічний альманах. - 2002. - №3. - С. 48-51.
6. Дорошенко О. М. Ефективність профілактики та медикаментозної корекції патологічних змін тканин протезного ложа і поля в період адаптації до знімних протезів : дис. докт. мед. наук :

- 14.00.21 «Стоматология» / Дорошенко О. М. – Київ, 2012. – 179 с.
7. Гриновець І. С. Розробка складу і технології плівок з декаметоксином для лікування слизової оболонки порожнини рота / І. С. Гриновець, Р. М. Федін, Т. Г. Калинюк, В. С. Гриновець // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Лікарства человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств». – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 29-31.
8. Матеріали біомедичного призначення на основі (ко)полімерів полівінілпіролідону: Монографія / О. В. Суберляк, В. Й. Скорохода, Н. Б. Семенюк, Ю. Я. Мельник. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – 244 с. (Розділ 2 – С. 60-93)
9. Skorokhoda V. Hydrogels penetration and sorption properties on the substances release controlled processes / V. Skorokhoda, N. Semenyuk, Yu. Melnyk, O. Suberlyak. // Chemistry and Chemical Technology. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 117-121.
10. Ньюман М. Антимикробные препараты в стоматологической практике / Майкл Ньюман, Арье ван Винкельхофф // Азбука. – 2004. – 328 с.
11. Пат. № 96213 У Україна МПК А61С13/07 Спосіб виготовлення лікувально-профілактичної індивідуальної стоматологічної конструкції / Заявники та патентовласник: Ю. В. Вовк, О. Й. Комариця, О. В. Суберляк, Н. Б. Семенюк Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Національний університет «Львівська політехніка» - № 201407923; заявл. 26.01.2015; опубл. 26.01. 2015, "Промислова власність", Бюл. № 2, 2015.
12. Комариця О. Й. Порівняльна характеристика міцності з'єднання еластичних матеріалів при виготовленні базисів знімних протезів / О. Й. Комариця, О. В. Суберляк, В. М. Земке // Вісник проблем біології та медицини. – 2016. – Вип. 1, Т.2, (127). – С. 240–244.
13. Комариця О. Й. Динаміка сорбції та десорбції хлоргексидину із кополімеру метакрилату при лікуванні хвороб пародонта / О. Й. Комариця, С. Ю. Крамаренко, О. В. Суберляк // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 3, Т.2, (123). – С. 260 – 266.
14. Комариця О. Й. Застосування гідрогелю адгезивно – активного полімеру з антисептичним засобом у складі знімного пластмасового протеза / О. Й. Комариця, О. В. Суберляк, Н. Б. Семенюк, Ю. В. Вовк // Український стоматологічний альманах . – 2016. – № 2. – С. 43–47.

Реферат

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ АДГЕЗИВНО АКТИВНОГО ПОЛИМЕРА "АКРИЛАН-ЛПИ" С АНТИСЕПТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ В СОСТАВЕ СЪЕМНОГО ВРЕМЕННОГО ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА. Комарица А. И.

Ключевые слова: съёмное протезирование, гидрогель адгезивно - активного полимера, хлоргексидин биглюконат, генерализованный пародонтит.

В связи с необходимостью предупреждения осложнений после стоматологических вмешательств, связанных с нарушением целостности слизистой оболочки полости рта, возникает потребность в разработке технологии поддержки соответствующей концентрации действующих лекарственных веществ при необходимости временного протезирования. Приведенные результаты сравнительного анализа клинических показателей эффективности применения модифицированного съёмного временного протеза с использованием гидрогеля на основе адгезивно активного полимера при комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. При сравнении клинических показателей воспалительного процесса и динамики раневого заживления у 40 пациентов контрольной и основной групп наблюдалась положительная динамика, однако у пациентов основной группы выявлено сокращение сроков заживления на 1 - 2 суток. Использование модифицированного съёмного временного протеза с гидрогелем на основе адгезивно активного полимера позволяет не только восстановить жевательную и эстетическую функции после множественного удаления зубов, но и снижает воспалительную реакцию слизистой протезного ложа, ускоряет процесс эпителизации поврежденных тканей, способствует заживлению послеоперационной раны в более короткие сроки благодаря локальному, медикаментозному воздействию на слизистую оболочку полости рта.

Summary

CLINICAL EFFICACY ANALYSIS OF HYDROGEL CONTAINING ADHESIVE ACTIVITY POLYMER "ACRYLAN-LPI" AND ANTISEPTICS IN RELATION TO WEARING TEMPORARY REMOVABLE LAMINAR DENTURES

Komaritsa A. I.

Key words: removable denture, hydrogel, adhesive active polymer, chlorhexidine digluconate, generalized periodontitis.

In order to prevent complications following dental procedures that can damage oral mucosa integrity, there is a need to develop technologies that could support proper concentration of active drug substances in cases of temporary prosthesis fitting and wearing. This paper presents the results obtained by carrying out comparative analysis of clinical indices of the effectiveness relating to modified temporary removable pro-

thesis with hydrogel containing adhesive active polymer in the complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis. When comparing clinical indices of the inflammatory process and the dynamics of wound healing in 40 patients and the control group, showed a positive trend, but the treatment group showed a reduction of healing for 1 - 2 days. Using the modified polypropylene removable temporary prosthesis with hydrogel-based adhesive active polymer can not only restore chewing and aesthetics by replacing missing teeth, but also reduces the inflammatory reaction of the mucous prosthetic bed, accelerates epithelial regeneration of damaged tissue, promotes wound healing of surgical wounds in shorter intervals of time due to local medical effects of the oral mucosa.

УДК 616.311.2 – 002 – 053: 612.014

Малко Н.В.

ІНТЕНСИВНІСТЬ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНІЙ ТЕРИТОРІЇ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

Наведені дані про стан тканин пародонта у дітей, які проживають в умовах впливу дії несприятливих чинників навколишнього середовища. Встановлено, що, незважаючи на однакові тенденції зростання значень індексу РМА у залежності від віку та збільшення інтенсивності запального процесу у тканинах пародонту у дітей груп дослідження, у мешканців з екологічно забрудненого регіону значення індексу РМА були вище, ніж у дітей, що проживають у екологічно чистому регіоні.

Ключові слова: діти, гінгівіт, екологічна ситуація.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Оцінка стоматологічної захворюваності дітей з урахуванням еколого-соціальних аспектів та ефективності профілактики карієсу та хвороб пародонта», № державної реєстрації 0115U000037.

Вступ

Зміцнення здоров'я дитячого населення є головним завданням сучасної медицини, в тому числі й стоматології. В умовах антропогенного забруднення навколишнього середовища зберігається тенденція до зростання загально соматичної захворюваності, яка у дітей в екологічно небезпечних регіонах до 5 разів вища, ніж у відносно чистих [1, 11].

Оточуюче середовище відіграє суттєву роль у виникненні стоматологічних захворювань. Дослідження [2, 4, 5, 8] довели, що карієс зубів у дітей, що проживають в умовах різного антропогенного навантаження зустрічається у 88-100% оглянутих, а частота захворювань пародонта становить від 14% до 77% [3, 7, 9, 10]. За дослідженнями встановлено, що серед запальних захворювань тканин пародонта в дитячому віці домінує ХКГ, поширеність якого досягає 90% [2, 3, 10].

У зв'язку з цим є необхідним подальше з'ясування функціональних змін в організмі дітей при запальних процесах в тканинах пародонта, які проживають в умовах екологічного навантаження.

Мета дослідження

Визначення інтенсивності запального процесу у тканинах пародонту дітей, що проживають у несприятливих екологічних умовах за допомогою індексу РМА.

Об'єкт та методи дослідження

З метою оцінки стану тканин пародонту проведено епідеміологічне обстеження 642 дітей, які проживають на території з високим рівнем забруднення та природним дефіцитом йоду та фтору (м. Яворів та м. Жидачів). Для групи порівняння обстежено 214 дітей, мешканців м. Львова, який характеризується як умовно "чистий регіон". Оглянуто дітей віком 7, 12 та 15 років згідно рекомендацій ВООЗ. Стан тканин пародонту оцінювали за результатами опитування, огляду порожнини рота і за допомогою пародонтальних індексів та проб (індекс РМА, проба Шіллера-Писарева). Отримані дані опрацьовані статистично за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 5.5A».

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки важкості перебігу запальних явищ у тканинах пародонту, проведено аналіз індексу РМА (рис.). Так, у дітей, що проживають на екологічно забруднених територіях, його значення у середньому складає $35,43 \pm 1,92\%$, що відповідає гінгівіту середнього ступеня, тоді як у дітей – мешканців екологічно чистого регіону дані індексу були нижче та становили $24,48 \pm 1,52\%$ ($p < 0,01$), що характеризувалось як гінгівіт легкого ступеня.

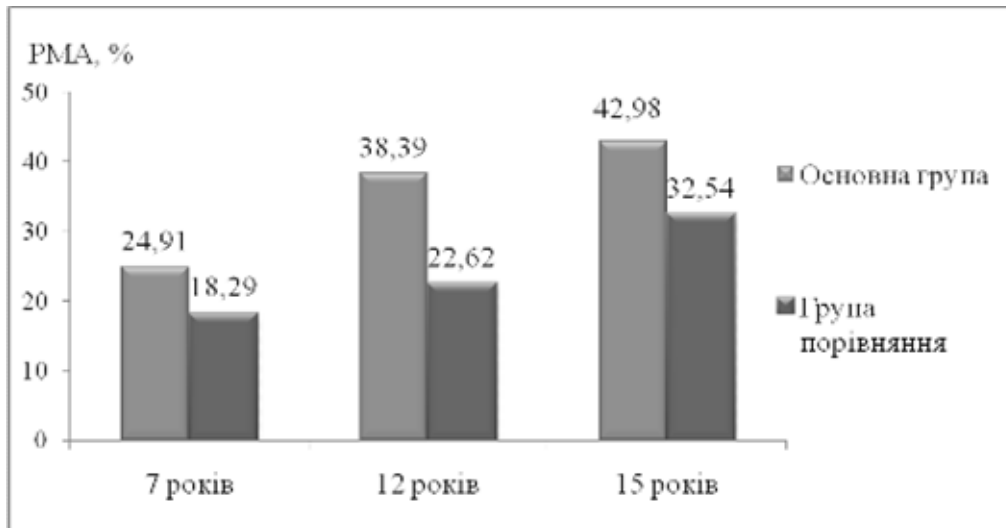


Рис. Значення індексу РМА у групах дослідження.

Аналіз значень індексу РМА залежно від віку показав, що у 7-річних осіб з ХКГ з екологічно забрудненого регіону дані індексу відповідають гінгівіту легкого ступеня ($24,91 \pm 1,96\%$), ($p < 0,05$). У 12-річних дітей основної групи досліджували подальше збільшення значень індексу РМА до $38,39 \pm 1,93\%$, що характеризувалось як гінгівіт середнього ступеня ($p < 0,05$). У 15-річних підлітків основної групи значення РМА було найвищим і дорівнювало $42,98 \pm 1,90\%$ та відповідало гінгівіту середнього ступеня важкості ($p < 0,05$). У дітей - мешканців екологічно чистого регіону у 7-річному віці індекс РМА становив $18,29 \pm 1,58\%$, що відповідало гінгівіту легкого ступеня важкості. У 12-річних дітей цієї ж групи значення індексу РМА збільшувалось до $22,62 \pm 1,39\%$, однак характеризувалось як гінгівіт легкого ступеня. У 15-річних підлітків значення індексу були максимальні – $32,54 \pm 1,60\%$, що розцінювалось як гінгівіт середнього ступеня важкості.

Структура важкості хронічного катарального гінгівіту за критеріями РМА представлена у таблиці. З'ясовано, що у 7-річних дітей основної групи при легкому ступені ХКГ індекс РМА дорівнював $13,08 \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$) та поступово збільшуючись, у 12 років становив $19,21 \pm 1,46\%$ ($p < 0,01$). Максимальні значення індексу РМА при легкому ступені ХКГ відзначали у 15-річних підлітків – $23,81 \pm 1,44\%$ ($p < 0,05$). Мінімальні значення індексу РМА при середньому ступені ХКГ відзначали у 7-річних дітей з ЕЗР – $36,74 \pm 1,43$ ($p < 0,05$) з подальшим збільшенням до $39,12 \pm 1,42$ ($p > 0,05$) у 12-річних дітей цієї ж групи при середньому ступені ХКГ. Найбільші значення індексу РМА при середньому ступені ХКГ були у 15-річних підлітків – $46,05 \pm 1,42\%$, ($p < 0,05$). Дані папілярно-маргінально-альвеолярного індексу при важкому ступені ХКГ змінювались від $56,83 \pm 1,48\%$ у 12-річних дітей до $59,07 \pm 1,49\%$ ($p < 0,01$) – у 15-річних підлітків основної групи.

Таблиця

Структура важкості хронічного катарального гінгівіту у дітей за критерієм РМА (%)

Вікові групи	Основна група (ЕЗР)			Група порівняння (ЕЧР)		
	легкий ступінь РМА	середній ступінь РМА	важкий ступінь РМА	легкий ступінь РМА	середній ступінь РМА	важкий ступінь РМА
7 років	$13,08 \pm 1,42^*$	$36,74 \pm 1,43^*$	-	$6,54 \pm 1,82$	$30,05 \pm 1,81$	-
12 років	$19,21 \pm 1,46^{**}$	$39,12 \pm 1,42^{***}$	$56,83 \pm 1,48$	$10,29 \pm 1,79$	$34,95 \pm 1,82$	-
15 років	$23,81 \pm 1,44^{**}$	$46,05 \pm 1,42^*$	$59,07 \pm 1,49^{**}$	$17,24 \pm 1,80$	$41,12 \pm 1,86$	$50,21 \pm 1,84$
Всього	$18,70 \pm 1,44^{**}$	$40,64 \pm 1,42^*$	$57,95 \pm 1,48^{**}$	$11,35 \pm 1,80$	$35,37 \pm 1,83$	$50,21 \pm 1,84$

Примітка: * - ступінь достовірності по відношенню до порівняльної групи $p < 0,05$;

** - ступінь достовірності по відношенню до порівняльної групи $p < 0,01$;

*** - ступінь різниці по відношенню до порівняльної груп $p > 0,05$.

У дітей порівняльної групи, мешканців екологічно чистого регіону, у 7-річному віці при легкому ступені ХКГ індекс РМА характеризувався мінімальними значеннями – $6,54 \pm 1,82\%$, однак поступово збільшуючись, у віці 12 років при легкому ступені ХКГ дорівнював $10,29 \pm 1,79\%$. У 15-річних підлітків значення індексу РМА при легкому ступені ХКГ було найвищим та становило $17,24 \pm 1,80\%$. У 7-річних дітей порівняльної групи

при середньому ступені ХКГ значення РМА становило $30,05 \pm 1,81\%$ та, зростаючи до $34,95 \pm 1,82\%$ у 12-річних дітей з ХКГ середнього ступеня, досягало максимальних значень ($41,12 \pm 1,86\%$) у 15-річних підлітків з ХКГ середнього ступеня. Значення РМА при важкому ступені ХКГ у 15-річних підлітків порівняльної групи дорівнювало $50,21 \pm 1,84\%$.

Висновки

Згідно результатів обстеження встановлено, що, незважаючи на однакові тенденції зростання значень індексу РМА у залежності від віку та збільшення інтенсивності запального процесу у тканинах пародонта у дітей груп дослідження, у мешканців з ЕЗР значення індексу РМА були вище, ніж у дітей, що проживають у екологічно чистому регіоні.

Перспективи подальших досліджень

Розробити патогенетично спрямований лікувально-профілактичний комплекс, що дозволить попередити розвиток важких форм ураження тканин пародонту у дітей з ХКГ, що проживають в умовах комплексного впливу антропогенного навантаження та природних геохімічних умов.

Література

1. Безвушко Е.В. Взаємозв'язок карієсу зубів, захворювань тканин пародонта та зубощелепних аномалій у дітей шкільного віку Львівської області / Е.В. Безвушко, Н.Л. Чухрай, Т.Г. Гутор // Практична медицина. – 2010. – Т.16, № 1. – С. 35–39.
2. Казакова Р.В. Порівняльний аналіз показників карієсу зубів і захворювань тканин пародонта у підлітків, які проживають у різних екологічних умовах / Р.В. Казакова, В.С. Мельник, М.В. Білишук // Новини стоматології. – 2013. – № 1. – С. 78–79.

3. Каськова Л.Ф. Показники стоматологічної захворюваності у дітей Полтавської області / Л.Ф. Каськова, О.Е. Абрамова, Л.Ф. Чуприна // Актуальні проблеми сучасної медицини : матеріали наук.-практ. конф. – Полтава, 2009. – Т. 9, Вип. 3. – С. 83–85.
4. Ковач І.В. Перспективи применения биопрофилактики у детей с основными стоматологическими заболеваниями в современных условиях / И.В. Ковач, А.Ю. Макаревич // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2011. – №10. – С. 4–10.
5. Лучинський М.А. Стан тканин пародонта у дітей, які проживають на території забрудненої інгаляційними ксенобіотиками / М.А. Лучинський, В.М. Лучинський, О.І. Остапко // Практична медицина. – 2012. – № 6, Т. ХУІІІ. – С. 19–22.
6. Няньковский С.Л. Стан здоров'я школярів в Україні / С.Л. Няньковский, М.С. Яцула, М. І. Чикайло, І.В. Пасечнюк // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 5 (40). – С. 109–114.
7. Савичук Н.О. Современные подходы к первичной профилактике заболеваний тканей пародонта у детей / Н.О. Савичук // Современная стоматология. – 2008. – № 3. – С. 53–57.
8. Савичук О.В. Концептуальна модель збереження і зміцнення стоматологічного здоров'я школярів / О.В. Савичук // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012. – № 1. – С. 64–66.
9. Смоляр Н.І. Стоматологічна захворюваність дітей, які живуть у різних за екологічною ситуацією місцевостях / Н.І. Смоляр, Е.В. Безвушко // Вступ до медичної геології / за ред. : Г.І. Рудька, О.М. Адаменка. – К., 2010. – Т. 1. – С. 286–295.
10. Хоменко Л.А. Новые возможности объективной оценки гигиенического состояния полости рта / Л.А. Хоменко, Е.И. Остапко, Ю.А. Шинчук // Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 78–83.
11. Alawi M. A. Concentrations of some heavy metals (Cd, Cu, Pb, Se and Sn) in human teeth at different ages and the correlation to caries / M. A. Alawi, A. Abusbaih // JJC. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 191–199.

Реферат

ИНТЕНСИВНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЗАГРЯЗНЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ

Малко Н.В.

Ключевые слова: дети, гингивит, экологическая ситуация.

Приведены данные о состоянии тканей пародонта у детей, проживающих в условиях воздействия действия неблагоприятных факторов окружающей среды. Установлено, что несмотря на одинаковые тенденции роста значений индекса РМА в зависимости от возраста и увеличение интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта у детей групп исследования, у жителей экологически загрязненного региона значения индекса РМА были выше, чем у детей, проживающих в экологически чистом регионе.

Summary

INTENSITY OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN CHILDREN RESIDING IN ENVIRONMENTALLY INAPPROPRIATE TERRITORIES

Malko N.V.

Key words: children, gingivitis, environment.

This article presents the data on the state of periodontal tissues in children residing in environmentally inappropriate territories and exposed various unfavourable factors. It was found that in spite of the same growth trends of PMA index depending on age and an increase in the values of the intensity of the inflammatory process in periodontal tissues in children of test groups, residents of polluted territories demonstrated higher PMA index values compared with children residing in environmentally appropriate regions.

УДК 616-093/-098

Мамедов Ф.Ю., Ердоган И.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан,
Университет «ОдларЮрду», г. Баку, Азербайджан

Возрастная динамика изменения микробиоценоза полости рта свидетельствует об увеличении бактерий, обладающих протеолитической активностью, что повышает риск развития воспалительных и деструктивных заболеваний тканей пародонта. Доминирующими микроорганизмами в спектре микробиоценоза ротовой жидкости у обследуемых практически здоровых лиц являются аэробные и анаэробные стрептококки, стафилококки, лактобациллы и энтеробактерии. Выраженные изменения микробиоценоза полости рта, развивающиеся у лиц с увеличением возраста и развитием хронического гастрита, характеризуют снижение активности компенсаторных реакций органов и тканей полости рта. Сочетанное течение гастрита и воспаления в тканях пародонта проявляется в выраженных негативных изменениях микробиоценоза. Особенности микрофлоры ротовой жидкости и зубного налета при соматической патологии и катаральном гингивите характеризуются избыточным ростом бактерий и усилением размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Таким образом, наличие соматической патологии сопровождается снижением частоты высеваемости и количества лактобацилл, нейссерий и энтеробактерий и увеличением встречаемости пародонтопатогенных микроорганизмов. Установленная при этом структура микробного пейзажа полости рта может быть использована при анализе микробиоценоза соответствующего биотопа у пациентов с указанными патологиями.

Ключевые слова: пародонт, микроорганизмы, гастрит.

Высокому уровню распространенности и интенсивности воспалительных и деструктивных заболеваний пародонта способствуют многочисленные факторы как местного, так и общего характера. Важным этиопатогенетическим звеном, влияющим на тяжесть течения пародонтопатий, является наличие соматической патологии. Наличие у больных соматической патологии, сопровождающейся снижением и ослаблением иммунной системы, создает условия для негативных воздействий на ткани полости рта со стороны микрофлоры, в частности, патогенных и условно-патогенных бактерий, имеющих в ротовой полости [4,5]. Изучение степени влияния различных организменных факторов на механизм развития локальной функциональной реакции органов и тканей ротовой полости является актуальной проблемой современной стоматологии. При различных заболеваниях органов и систем организма происходят существенные функциональные и морфологические изменения в пародонтальном комплексе, в частности, нарушения метаболизма, гемодинамики и сдвиги в микробиоценозе [9,10]. При этом самым важным этиологическим фактором в возникновении и развитии воспалительных заболеваний пародонта большинство авторов считает характеризующуюся многокомпонентным составом микрофлору зубной бляшки, обладающую в основной своей массе высокой адгезией, инвазивными и токсическими свойствами [2,3,6,7,8]. Генерализация и переход в хроническую форму патологических процессов, развивающихся в мягких и твердых тканях пародонта, определяются не только видовым и количественным составом микробного пейзажа, но и ролью каждого

из видов микроорганизмов в этом процессе, состоянием защитных сил самого организма и ответной реакцией иммунной системы.

Цель исследования

Выявление этиологической и патогенетической взаимосвязи состояния микробиоценоза полости рта и наличия общесоматической патологии.

Объект и методы исследования

Было осуществлено когортное поперечное исследование, которое включало комплексное стоматологическое обследование, изучение микробиологических особенностей полости рта у пациентов различного возраста и уровня здоровья. Обследование детей проводилось на базе стоматологической клиники, кафедр микробиологии и иммунологии АМУ и Университета «ОдларЮрду». К исследованиям были привлечены 92 человека в возрасте 25-39 лет. Для возможности проведения сравнительного анализа микрофлоры полости рта у практически здоровых и больных лиц выделенные группы были сопоставимы по половым и возрастным признакам. Для изучения количественных и качественных показателей микроорганизмов, населяющих полость рта, материал получали из 2 биотопов): 1) ротовая жидкость, 2) зубной налет, 5) десневая жидкость, забранная из зубодесневого желобка.

Для установления изменений микробиоценоза основных биотопов полости рта при наличии воспаления в тканях десны были отобраны пациенты, имеющие соматическую патологию и практически здоровые лица.

Материал собирали натошак, чистку зубов

осуществляли за 3-4 часа до забора материала. В лаборатории проводили раститровку исследуемого материала в изотоническом растворе хлорида натрия и посев на плотные питательные среды.

После инкубации определяли культуральные свойства микроорганизмов, наличие изменений свойств питательных сред вокруг колоний, и пересчет КОЕ на 1 г (мл, см²) исследуемого материала (табл.).

Таблица
Разделы и объем исследования

Раздел	Содержание раздела	Объем исследований
1	Комплексная оценка состояния здоровья и формирование групп	Практически здоровые – 45 С соматической патологией – 47
2	Комплексное стоматологическое обследование (по методике ВОЗ [1997])	
3	Определение структуры микробиоценоза полости рта	Практически здоровые – 45 С соматической патологией - 47
4	Определение особенностей микробиоценоза основных биотопов полости рта при воспалении пародонта	Практически здоровые - 45 С соматической патологией - 47

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, которые включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение. Для оценки межгрупповых различий значений применяли t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 7.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования, изучающие микрофлору на фоне заболеваний пародонта и в интактном состоянии, позволяют предположить, что дискретное количество микроорганизмов может функционировать в качестве патогенных в процессе развития болезни. Тем не менее, выводы, основанные на результатах этих исследований, следует рассматривать в различных аспектах. Одним из аспектов является неспособность идентифицировать и выделить значительную часть микроорганизмов, обнаруженных в поддесневой среде. Исследование было проведено для оценки образцов зубного налета и слюны людей, страдающих от хронического гастрита. В результате выявлено, что есть различия в спектрах микроорганизмов в слюне и зубной бляшке.

Изучение состояния микрофлоры отдельных биотопов организма является важной задачей, т.к. несмотря на условно принятые количественные и качественные показатели, данная система под влиянием различных эндо- и экзогенных факторов подвергается существенным изменениям. В ходе настоящих исследований был установлен характер изменений микробиоценоза полости рта, в частности, двух основных отделов полости рта - ротовой жидкости и зубного налета как у практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 34 лет, так и у пациентов с сома-

тической патологией аналогичного возраста.

В структуре биоценоза смешанной слюны спектр микроорганизмов, представленный 11-ю видами у лиц молодого возраста, можно считать достаточно стабильным, как в качественном, так и в количественном отношении. Так, количество в 1 мл ротовой жидкости стафилококков, лактобацилл, нейссерий, пептострептококков и бактериоидов колебалось в пределах от 4,51 до 6,94 lg КОЕ (рис.1).

С увеличением возраста у обследуемых практически здоровых лиц в более старшей возрастной группе диагностировался рост уровня стафилококков и пептострептококков примерно на 1,2 - 1,6 lg КОЕ, а также количества представителей патогенной микрофлоры - грибов рода *Candida* (3,63 lg КОЕ против 4,22 lg КОЕ в исследуемой группе), а также актиномицетов, которые стали обнаруживаться в полости рта лиц в возрасте 26-34 года - 4,32 lg КОЕ, тогда как у обследуемых младшей возрастной группы они практически не высевались.

Что касается представителей нормальной микрофлоры, то в их количестве выявлялось некоторое уменьшение. Так, количество лактобацилл снижается с 4,51 lg КОЕ до 4,33 lg КОЕ.

В старшей возрастной группе при сравнительном анализе полученных данных установлено снижение в ротовой жидкости количества коринобактерий, бактериоидов и стрептококков (соответственно, на 4,32, 0,20 и 0,06 lg КОЕ/мл).

Таким образом, на основании спектрального анализа различий, выявленных в микробиоценозе полости рта, во всех возрастных группах обследуемых практически здоровых лиц грибы рода *Candida* высевались в количестве, не превышающем 3,63 – 4,22 lg КОЕ/мл, а другие представители биоценоза ротовой полости встречались в ассоциациях с преобладанием стрептококков, стафилококков, лактобацилл, пептострептококков и бактериоидов.

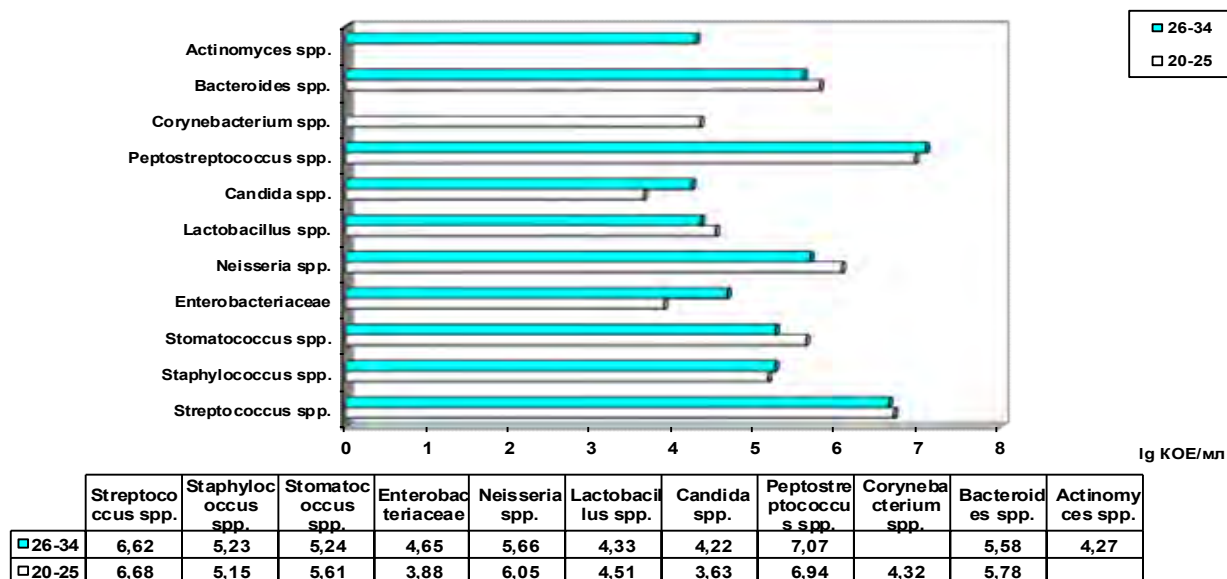


Рис. 1. Количество микроорганизмов в ротовой жидкости практически здоровых лиц 20-25 (n=12) и 26-34 лет (n13).=

Полученные нами данные согласуются с исследованиями, проведенными ранее зарубежными учеными, по оценке качественных и количественных показателей бактерий в смешанной слюне как практически здоровых лиц, неотягощенных какой-либо соматической патологией, так и больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [1].

В структуре биоценоза зубного налета у обследуемых всех групп, представленной различными видами, регистрируются актиномицеты, а также грибы рода *Candida*. Необходимо отметить, что количественные показатели микроорганизмов в 1 г зубных отложений, незначительны (рис. 2). В младшей возрастной группе в данном биотопе ротовой полости увеличивается частота высеваемости стрептококков, лактобак-

терий и пептострептококков.

В количественном отношении представителей кокковой флоры регистрируется почти на 0,5-1 порядок больше, одновременно выделяются некоторые виды облигатных анаэробов (вейллонеллы, порфиромонады и бактероиды). В старшей возрастной группе увеличивается частота встречаемости некоторых родов пародонтопатогенных микроорганизмов - фузобактерий, актиномицетов и порфиромонад, в том числе и грибов рода *Candida*. С увеличением возраста чаще регистрируются стафилококки, лактобактерии и нейсерии. Рост частоты высеваемости сопровождается снижением количества стрептококков, появляются актиномицеты и порфиромонады.

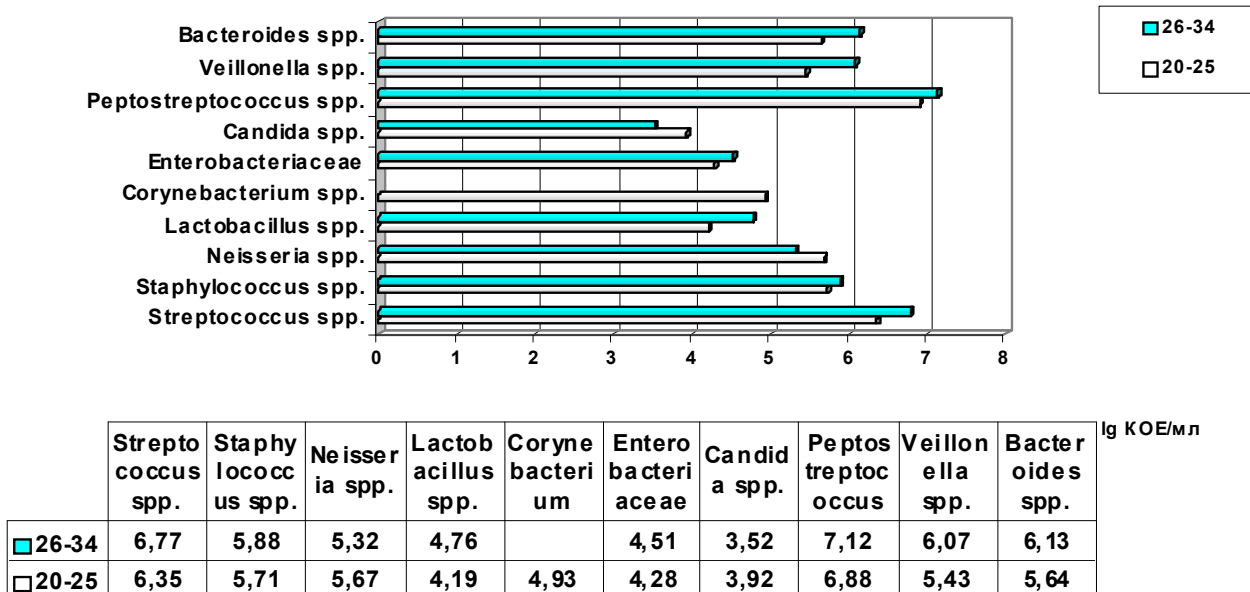


Рис. 2. Количество микроорганизмов зубного налета у практически здоровых лиц 20-25 (n=12) и 26-34 лет (n=13).

Таким образом, резидентная микрофлора полости рта у обследуемых лиц представлена такими видами бактерий, как стрептококки, пептококки и энтеробактерии. При этом количество выявленных вышеуказанных микроорганизмов незначительно, особенно у лиц в возрасте 26-34 года.

Наличие общесоматической патологии и воспалительных заболеваний мягких тканей пародонта характеризуется выраженными изменениями микробиоценоза в смешанной слюне. В

ротовой жидкости у больных с хроническим гастритом в возрасте 20-25 лет возрастает частота высеваемости лактобацилл, грибов рода *Candida*, вейллонелл, а также энтеробактерий.

С увеличением возрастных показателей увеличивается количество вейллонелл и грибов рода *Candida*, снижается частота встречаемости пептострептококков, и одновременно наблюдается рост уровня пародонтопатогенных микроорганизмов (рис. 3).

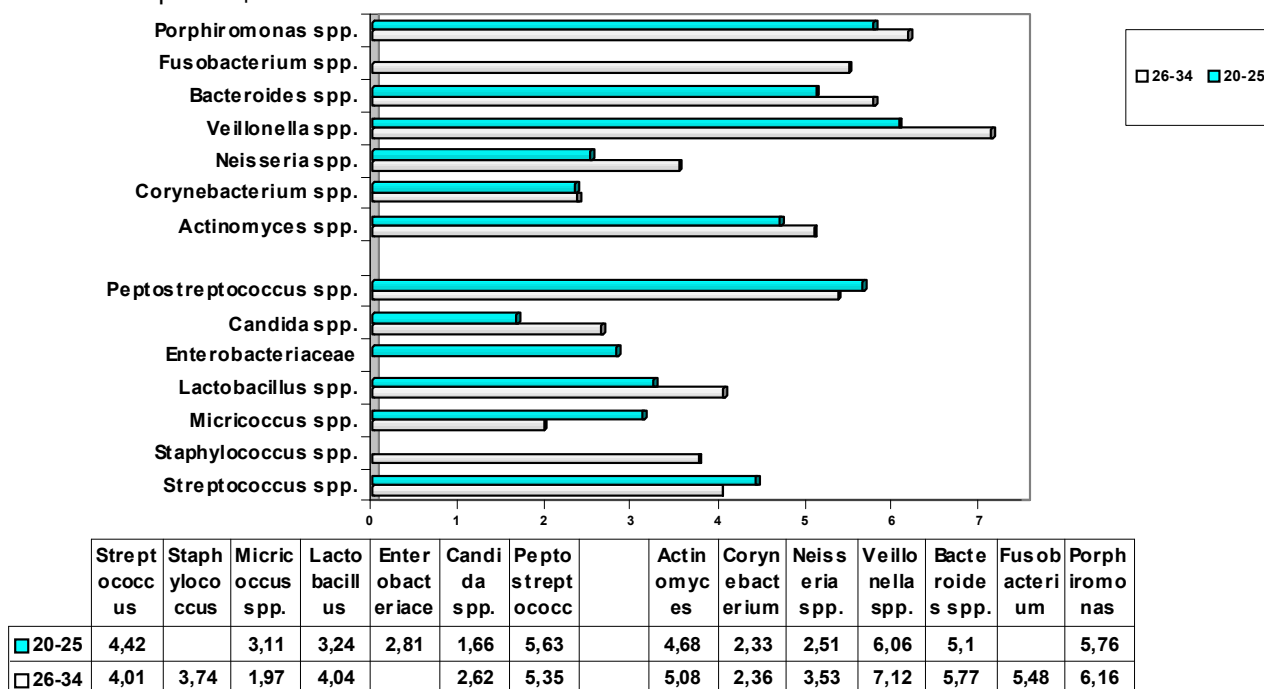


Рис. 3. Количество микроорганизмов в ротовой жидкости лиц 20-25 (n=11) и 26-34 лет (n=12) с соматической патологией и локализованным катаральным гингивитом.

Исследования показывают, что в течение нескольких часов бактерии концентрируются на поверхностях зубов. На поверхности зуба к пелликуле первыми прилипают грамположительные микроорганизмы, такие как *Actinomyces viscosus* и *Streptococcus Sanguis*. Для изучения микробиоценоза слюны и десневой жидкости и их сравнительной оценки при хроническом гастрите было проведено исследование среди 70 человек в возрасте 20-25 и 26-34. Среди соматических и практических здоровых людей в показателях микроорганизмов, которые были найдены в слюне, отмечались отличные изменения. Приобретенные статистические данные показывают, что десневая жидкость и слюна являются надежным диагностическим критерием по определению функционального состояния полости рта. В ротовой жидкости больных старшей возрастной группы с наличием хронического катарального гингивита количество значительного числа выделенных патогенных микроорганизмов, в том числе актиномицетов и порфириомонад, составляло к концу бактериологических исследований 4,68 lg

КОЕ/мл и 6,16 lg КОЕ/мл. Таким образом, современный уровень знаний патогенеза патологических процессов в тканях полости рта определяет воспалительную концепцию как результат взаимодействия системы «микроорганизм-хозяин». Согласно данным представлениям, некоторые защитные реакции органов и систем организма, направленные на нейтрализацию микробной инфекции, нередко сами становятся факторами, приводящим к повреждениям мягких и твердых тканей.

Вывод и перспективы дальнейших исследований

Наличие соматической патологии сопровождается снижением частоты высеваемости и количества лактобацилл, нейссерий и энтеробактерий и увеличением встречаемости пародонтопатогенных микроорганизмов. Установленная при этом структура микробного пейзажа полости рта может быть использована при анализе микробиоценоза соответствующего биотопа у пациентов с указанными патологиями.

Литература

1. Гаврилова О.А. Влияние хронического гастродуоденита на уровень стоматологической заболеваемости у детей младшего школьного возраста / О.А. Гаврилова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 6. - С. 39-43.
2. Ламонт Р.Дж. Микробиология и иммунология для стоматологов / Р.Дж. Ламонт, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д. Дж. Лебланк / пер. с англ. - М. : Практическая медицина, 2010. - 504 с.
3. Леус П. А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное значение / П. А. Леус // Стоматологический журнал. - 2007. - № 2. - С. 100-111.
4. Bartold P. M. Effect of Porphyromona sgingivalis - induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis / P. M. Bartold, V. Marino, M. Cantley, D. R. Haynes // J. Clin. Periodontol. - 2010. - Vol. 37, № 5. - P. 405-411.
5. Demling A. Short-term influence of lingual orthodontic therapy on microbial parameters and periodontal status. A preliminary study / A. Demling, C. Demling, R. Schweska-Polly [et al.] // Angle Orthod. - 2010. - Vol. 80, № 3. - P.480-484.
6. Herrera D. The periodontal abscess (I). Clinical and microbiological findings / D. Herrera, S. Roldan, I. Gonzalez [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2010. - Vol. 27. - P. 387.
7. Graves D.T. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases / D.T. Graves, D. Fine, Y.T. Teng [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2008. - Vol. 35. - P. 89-105.
8. Gorr S.U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense / S.U. Gorr // Front Oral Biol. - 2012. - Vol.15. - P. 84-98.
9. Janket S. J. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction / S. J. Janket, J. A. Jones, J. H. Neuman [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2008. - Vol. 105, № 2. - P. 173-179.
10. Vandamme P. Revision of Campylobacter, Helicobacter, and Wolinella taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of Arcobacter gen. nov. / P. Vandamme, E. Falsen, R. Rossau [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. - 2011. - Vol. 41. - P. 88.
11. Vickerman M.M. A genetic determinant in Streptococcus gordonii Challis encodes a peptide with activity similar to that of enterococcal sex pheromone cAM373, which facilitates intergeneric DNA transfer / M.M. Vickerman, S.E. Flannagan, A.M. Jesionowski [et al.] // J. Bacteriol. - 2010. - Vol. 192. - P. 2535-2545.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТА ХВОРИХ З СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Мамедов Ф.Ю., Ердоган І.

Ключові слова: пародонт, мікроорганізми, гастрит.

Вікова динаміка зміни мікробіоценозу порожнини рота свідчить про збільшення бактерій, що володіють протеолітичною активністю, що підвищує ризик розвитку запальних і деструктивних захворювань тканин пародонта. Домінуючими мікроорганізмами в спектрі мікробіоценозу ротової рідини у обстежуваних практично здорових осіб є аеробні і анаеробні стрептококи, стафілококи, лактобацили і ентеробактерії. Виражені зміни мікробіоценозу порожнини рота, що розвиваються у осіб зі збільшенням віку і розвитком хронічного гастриту, характеризують зниження активності компенсаторних реакцій органів і тканин порожнини рота. Одночасний перебіг гастриту і запалення в тканинах пародонта виявляється в виражених негативних змінах мікробіоценозу. Особливості мікрофлори ротової рідини і зубного нальоту при соматичній патології і катаральному гінгівіті характеризуються надмірним зростанням бактерій і посиленням різноможелення патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Таким чином, наявність соматичної патології супроводжується зниженням частоти висівання і кількості лактобацил, нейссерій і ентеробактерій і збільшенням виявлення пародонтопатогенних мікроорганізмів. Встановлена при цьому структура мікробного пейзажу порожнини рота може бути використана при аналізі мікробіоценозу відповідного біотопу у пацієнтів з зазначеними патологіями.

Summary

PATHOGENETIC ACTIVITY OF ORAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH SOMATIC DISEASES

Mamedov F.Y., Erdogan I.

Key words: periodontium, microorganisms, gastritis.

Age-related dynamic changes of oral microbiota are an evidence of an increase in bacteria possessing proteolytic activity that increases the risk of developing inflammatory and destructive diseases of periodontal tissues. The dominant microorganisms in the range of microbiota in oral fluid identified in healthy individuals are aerobic and anaerobic streptococci, staphylococci, lactobacilli, and enterobacteria. Marked changes in oral microbiota that develop with aging and in chronic gastritis, are characterised by decreased intensity of compensatory reactions in oral organs and tissues. Simultaneous course of gastritis and inflammation in periodontal tissues can be revealed by pronounced negative changes in microbiota. Oral fluid microflora and plaque in the presence of somatic pathology and catarrhal gingivitis are characterized by excessive growth of bacteria and increased growth of pathogenic and opportunistic microorganisms. Thus, the presence of somatic pathology is associated with lower culturing rate and the number of lactobacilli and enterobacteria neysseriy, and with increased detection of parodontium-pathogenic microorganisms. The structure of the microbial landscape of the oral cavity can be used in the analysis of microbiota appropriate habitat for patients with above mentioned pathologies.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГЛИБИНИ ПАРОДОНТАЛЬНОЇ КИШЕНІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ СИСТЕМНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ СУПУТНЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Мета дослідження - вивчити показники глибини пародонтальної кишені у хворих на хронічний генералізований пародонтит із системним прийомом антибактеріальних препаратів (лікування супутнього соматичного захворювання) до та після лікування. 117 хворих на генералізований пародонтит були розділені на групи: 1-а група (контроль) – хворі на генералізований пародонтит без супутньої патології (15 осіб, традиційне лікування згідно загальноприйнятих протоколів). 2-а група – 102 особи: 2А підгрупа (34 пацієнти з системною антибіотикотерапією супутньої патології без попередньої професійної стоматологічної підготовки; 2Б підгрупа (35 пацієнтів із системною антибіотикотерапією супутньої патології з попередньою професійною стоматологічною підготовкою (згідно запропонованої нами схеми); 2В підгрупа (33 пацієнти з системною антибіотикотерапією супутньої патології та коригуючим стоматологічним лікуванням за запропонованим нами способом, яке виявило високу ефективність корекції, що полягало в суттєвому зменшенні глибини пародонтальної кишені в досліджених зубах ($p < 0,05$). Терміни дослідження 1, 6 та 12 міс.

Ключові слова: генералізований пародонтит, антибіотикотерапія, пародонтальна кишеня, лікування.

Запально-дистрофічні захворювання тканин пародонту є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями. Згідно різних літературних джерел, в окремих регіонах України на хронічний генералізований пародонтит (ГП) хворіє близько 95% населення [1,2]. Тому серед важливих проблем сучасної стоматології питання вдосконалення діагностики, профілактики, лікування захворювань зубів, тканин пародонта і слизової оболонки ротової порожнини залишаються актуальними, не дивлячись на численні дослідження в цілому світі, і мають велике соціальне значення [3,4].

Поширеність генералізованого пародонтиту (ГП) (МКХ-10 К 05.31) як основного захворювання серед пацієнтів із супутньою патологією, а це часто неспецифічні захворювання легень та виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, залишається на високому рівні [5,6,7]. Лікування даної супутньої патології в умовах стаціонару включає системний прийом антибіотиків, які мають неоднозначний вплив на перебіг ГП та стан ротової порожнини в даній категорії хворих [8-11]. Пародонтологічне лікування таких пацієнтів повинно враховувати не тільки особливості впливу супутньої патології на перебіг ГП, але й специфіку медикаментозної терапії, що призначається в зв'язку з даною патологією. Особливої уваги заслуговує системна антибіотикотерапія (АБТ), яка є важливою складовою лікування супутнього захворювання та досить часто виступає потужним фактором впливу на перебіг ГП [12].

Мета дослідження

Вивчити показники глибини пародонтальної кишені у хворих на ГП із системним прийомом антибактеріальних препаратів із приводу лікування супутнього захворювання та оцінити ефективність запропонованого патогенетично обґрунтованого комплексного лікування хворих на ГП із супутньою патологією зі включенням анти-

септиків на основі лікарських трав і пробіотика (живі полірезистентні штами *Bacillus clausii*).

Матеріали та методи дослідження

Критерієм відбору хворих для вирішення поставленої мети послужила наявність у них запально-дистрофічних захворювань пародонта, зокрема ГП, із діагностованою супутньою патологією, яка вимагала системного прийому антибактеріальних препаратів. Обстежено та проліковано 117 хворих ГП I-II ст. розвитку (хронічний перебіг) на тлі системної АБТ супутньої патології (виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційована з *Helicobacter pylori* (49 хворих), і негоспітальна бактеріальна пневмонія (53 особи). Хворі рандомізовані за віком і статтю: жінок - 38,6%, чоловіків - 61,4%. Вік обстежених - від 20 до 52 років.

Хворі на ГП були розділені на групи: 1-а група (контроль) – хворі на ГП (15 осіб), традиційне лікування згідно загальноприйнятих протоколів лікування з включенням професійної гігієни ротової порожнини (РП), яким не призначалася системна АБТ; 2-а група – хворі на ГП із системною АБТ супутньої патології (102 особи): 2А підгрупа (34 особи) – пацієнти з системною АБТ супутньої патології без попередньої професійної стоматологічної підготовки (ППСП); 2Б підгрупа (35 осіб) – пацієнти з системною АБТ супутньої патології з ППСП; 2В підгрупа (33 особи) – пацієнти з системною АБТ супутньої патології та коригуючим стоматологічним лікуванням за запропонованим нами способом. Обстеження хворих здійснювали на момент поступлення до стаціонару, через 14 діб по закінченню курсу системної АБТ, через 1, 6 та 12 міс після проведеного курсу лікування супутнього захворювання.

Лікування хворих на ГП було етіотропним, патогенетичним та симптоматичним і включало заходи як місцевого, так і загального характеру. Стоматологічне лікування згідно загальноприйнятих протоколів для ГП, включало базисну те-

рапію (зрошення розчинами антисептиків, видалення м'якого зубного нальоту, механічне та ультразвукове видалення над- та під'ясенних зубних відкладень (апарат "Woodpecker", фірми "Woodpecker Inc."), із наступним поліруванням доступних поверхонь коренів зубів, шліфування та полірування пришийкових ділянок і контактних поверхонь. Для зменшення гіперчутливості опрацьованих ділянок зуба використовували десенситайзер. Усім пацієнтам здійснювали видалення подразнюючих факторів. Терапевтичним процедурам, за показами, передувало тимчасове шинування рухомих зубів скловолоконною шиною, яке при потребі замінювалося на постійне. У хворих із діагностованим ГП II ст. (при глибині пародонтальної кишені від 4 мм) проводили хірургічні втручання на тканинах пародонта (закритий кюретаж) за умови відсутності явищ активного перебігу ГП.

Хворих усіх груп навчали правилам гігієни ротової порожнини на демонстраційній моделі з одночасним підбором засобів індивідуального догляду і наступним контролем ефективності догляду. Пацієнти основної групи (підгрупа 2В), окрім комплексного традиційного стоматологічного лікування, отримували запропоноване коригуюче стоматологічне: полоскання фітопрепаратом "Стоматофіт" (виробництво Phytopharm Klenka S.A., Польща) 2 рази на добу після чищення зубів, а також пробіотик "Ентерожерміна" (виробництво Sanofi-Synthelabo S.p.A., Італія) усередину по 1 флакону суспензії, 2 рази на добу протягом прийому антибактеріальних препаратів із метою профілактики кишкового дисбіозу, і як результату - розвитку дисбіозу ротової порожнини. Усім пацієнтам на період клінічного обстеження запропоновано застосовувати зубну пасту на основі лікарських трав для чищення зубів щонайменше 2 рази на добу після прийому їжі.

Із метою визначення ступеня деструкції кісткової тканини та величини ретракції ясен проводили вимірювання *глибини пародонтальних кишень* за допомогою гудзикового пародонтологічного зонда з чотирьох сторін зуба: вестибулярної, оральної, медіальної та дистальної прямим і непрямим методом.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою програм для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel. Обчислювали середню арифметичну величину (M), похибку репрезентативності середньої величини (m) і рівень значущості відмінностей середніх величин (p) на підставі t -критерію Ст'юдента для рівня достовірності 95%.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що глибина пародонтальної кишені у хворих 1-ї групи на ГП I ст. виявилася різною, залежно від положення зуба в зубному ряді. Серед обстежених зубів глибина пародонтальної кишені була найглибшою біля молярів

(зуби 16 і 46), найменшою - біля ікл (зуби 13 і 43), цей показник був вірогідно меншим від пацієнтів 2А підгрупи.

При проведенні традиційного лікування у хворих 1-ї групи на ГП I ст., глибина пародонтальної кишені ікл (зуби 13 і 43) змінилася мало. Біля різців (зуби 21 і 41) пародонтальна кишеня стала глибшою на 180-у добу лікування ($p < 0,05$). У премолярів (зуби 24 і 44) глибина кишені на 14-у добу невірогідно зменшилася, а на 30-у і 180-у добу поглибилася ($p < 0,05$). У молярів 16 також до 14-ї доби тривало зменшення глибини пародонтальної кишені, тоді як на 30-у і 180-у доби - її поглиблення ($p < 0,05$). Водночас у моляра 46 глибина пародонтальної кишені збільшилася до 180-ї доби ($p < 0,05$). Тобто, проведений курс лікування за традиційною схемою виявився малоефективним.

При застосуванні АБТ супутньої патології без ППСП у хворих 2А підгрупи на ГП I ст. розвитку на 30-у і 180-у доби відмітили поглиблення пародонтальної кишені ($p < 0,05$) в усіх обстежуваних зубах. У хворих на ГП I ст. 2Б підгрупи з ППСП на 14-у добу лікування, глибина ПК в усіх зубах, окрім зуба 43, стала меншою ($p < 0,05$), ніж до лікування, при ГП II ст. показник зменшився в усіх зубах, окрім 16 і 43 ($p < 0,05$). Через 1 і 6 міс у хворих на ГП I ст. та II ст. розвитку вірогідне зменшення глибини ПК спостерігали в усіх зубах, що ймовірно є результатом усунення бактеріального фактору внаслідок прийому антибіотиків.

При порівнянні показника глибини пародонтальної кишені між хворими на ГП II ст. 1-ї та 2А підгрупи в динаміці лікування за традиційною схемою і застосування АБТ при супутній патології в однакові терміни спостереження встановлено, що на 14-у добу різниця була вірогідною в зубах 41, 24, 16 і 46; на 30-у добу - у зубах 43, 41, 24, 44 і 46; на 180-у добу - у зубах 43, 21, 41, 24, і 44. Погіршення (поглиблення пародонтальної кишені) було більш показовим при ГП II ст. у хворих 2А групи. Тобто наші результати показали, що застосування системної АБТ у хворих на ГП I і II ст. із супутньою патологією потребує додаткових засобів і прийомів, пов'язаних із більш конкретними діями, тобто необхідність проведення диференційованого пародонтологічного лікування через наслідки застосування антибіотиків є вкрай важливим.

У хворих на ГП I ст. 2Б групи з ППСП на 14-у добу лікування глибина ПК в усіх зубах, окрім зуба 43, стала меншою ($p < 0,05$), ніж до лікування, при ГП II ст. показник зменшився в усіх зубах, окрім 16 і 43 ($p < 0,05$). Через 1 і 6 міс у хворих на ГП I ст. та II ст. розвитку вірогідне зменшення глибини ПК спостерігали в усіх зубах.

У хворих 2В групи при АБТ супутньої патології, застосування ППСП та запропонованих препаратів виявили стійкий позитивний ефект (зменшення глибини ПК біля кожного зуба, починаючи з 14-ї доби, яке прогресувало до 30-ї і 180-ї доби ($p < 0,05$)). При запропонованому способі лі-

кування (попередня професійна стоматологічна підготовка, препарати «Стоматофіт» та «Ентерожерміна») досягалася більш виразна вірогідна позитивна динаміка не тільки між станом до і після лікування, але й між термінами спостереження: до і 14-а доба, 14-а і 30-а доба, 30-а і 180-а доба, що засвідчило зменшення запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонту, діагностували стабілізацію ГП. Рівень епітеліального прикріплення ясен дещо покращився біля окремих зубів. Маргінальні ясна набули здорового блідо-рожевого кольору, щільно прилягали до шийок усіх груп зубів у хворих на ГП I ст. 2B групи, що чітко простежувалося вже починаючи від 14-ї до 30-ї і 180-ї доби.

Підсумовуючи, слід зауважити, що при порівнянні динаміки зменшення глибини пародонтальної кишені, залежно від застосованих схем, при лікуванні традиційною схемою в 1-а групі спостерігається неефективність застосованих засобів; у 2A підгрупі зменшення глибини пародонтальної кишені відбувається не у всіх зубах; у 2B підгрупі - результати стабільні і глибина кишені зменшується в усіх зубах, у 2B підгрупі - результати не тільки стабільні, але й при запропонованому способі лікування досягається більш виразна вірогідна позитивна динаміка не тільки між станом до лікування і після лікування, але й між термінами спостереження: до і 14-а доба, 14-а і 30-а доба, 30-а і 180-а доба.

Висновки

Розроблене патогенетично обґрунтоване комплексне лікування хворих на ГП із супутньою патологією та проведення курсу АБТ із включенням антисептика на основі лікарських трав ("Стоматофіт") і пробіотика ("Ентерожерміна") виявило високу клінічну ефективність даного

Реферат

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛУБИНЫ ПАРОДОНТАЛЬНОГО КАРМАНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Матвийків Т. И.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, антибиотикотерапия, пародонтальный карман, лечение.

Цель исследования - изучить показатели глубины пародонтального кармана у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне системного приема антибактериальных препаратов (лечение сопутствующего соматического заболевания) до и после лечения. 117 больных генерализованным пародонтитом были разделены на группы: 1-а группа (контроль) – больные генерализованным пародонтитом без сопутствующей патологии (15 больных, традиционное лечение согласно общепринятых протоколов). 2-а группа – 102 больных: 2A подгруппа (34 пациента с системной антибиотикотерапией сопутствующей патологии без предварительной профессиональной стоматологической подготовки; 2B подгруппа (35 пациентов с системной антибиотикотерапией сопутствующей патологии с предварительной профессиональной стоматологической подготовкой (согласно предложенной нами схемы); 2B подгруппа (33 пациента с системной антибиотикотерапией сопутствующей патологии и коррегирующим стоматологическим лечением по предложенному нами способу, который выявил высокую эффективность коррекции, которая заключалась в значительном уменьшении глубины пародонтального кармана в исследованных зубах ($p < 0,05$). Сроки исследования - 1, 6 та 12 мес.

способу коррекції, що полягало в тенденції до зменшення глибини пародонтальної кишені в досліджених зубах ($p < 0,05$).

Література

1. Данилевський Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 464 с.
2. Петрушанко Т.О. Диференційована профілактика та лікування порушень гомеостазу кальцію при хворобах зубів і тканин пародонту / Т.О. Петрушанко, Л.Й. Островська, І.О. Іваницький // Современная стоматология. 2009. - №1. - С. 79-80.
3. Мельничук Г. М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування / Г.М. Мельничук, М. М. Рожко, Л. В. Завербна. - Івано-Франківськ, 2011. - 327 с.
4. Дмитриева Л.А. Пародонтит / Л.А. Дмитриева. – Москва: МЕДпресс-информ, 2007. –504 с.
5. Scannapieco F.A. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production / F.A. Scannapieco, B. Wang, H.J. Shian // Ann. Periodont. – 2001. – Vol. 6. – P. 78–86.
6. Рябоконт Е.Н. Прооксидантно-антиоксидантний статус у больных пародонтитом на фоне гастродуоденальной патологии ассоциированной с инфекцией *H. pylori* / Е.Н. Рябоконт, В.В. Олейничук // Український медичний альманах. - 2011. - Т.14, №1. - С.167-170.
7. Гончарук Л.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии / Л.В. Гончарук, К.Н. Косенко, С.Ф. Гончарук // Современная стоматология. – 2011. – №1. – С. 37-40.
8. Перцева Т. А. Новые технологии и стандарты терапии у больных пульмонологического профиля / Т.А. Перцева, Т.В. Киреева // Астма та алергія. – 2008. – № 11. – С. 48–53.
9. Гуменюк М.І. Патологічні процеси пародонту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.І. Гуменюк, І.П. Мазур, В.І. Ігнат'єва [та ін.] // Астма та алергія. - 2013. №3. - С. 28-34.
10. Мазур І.П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта / И.П. Мазур, И.А. Бикшугова, Д.М. Ставская // Современная стоматология. - 2014. - №1. - С.20-26
11. Фещенко Ю.І. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – №2. – С. 57–65.
12. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение : руководство для врачей / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 320 с.

Summary

DYNAMICS OF PERIODONTAL POCKETS DEPTH INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS RECEIVING SYSTEMIC ANTIBIOTIC THERAPY OF UNDERLYING SOMATIC PATHOLOGY

Matviyuk T.I.

Key words: generalized periodontitis, antibiotic therapy, periodontal pocket, therapy.

The aim of the study was to explore the values of periodontal pocket depth in patients with chronic generalized periodontitis who are receiving systemic antibiotic therapy of underlying somatic pathology before and after the periodontal treatment. 117 patients with generalized periodontitis were divided into groups: Group 1 (Control) involved patients with generalized periodontitis without somatic pathology (15 persons, according to generally accepted conventional treatment protocols for the generalized periodontitis). Group 2 included 102 persons: 2A subgroup was made up of (34 patients with systemic antibiotic therapy of somatic pathology and absence of periodontal treatment); 2B subgroup included (35 patients with systemic antibiotic therapy of somatic pathology and professional oral hygiene (according to proposed scheme of the treatment); 2C subgroup (33 patients with systemic antibiotic therapy of somatic pathology and corrective periodontal treatment by using proposed method that demonstrated high efficiency. Significant reduction in the depth of periodontal pockets was observed in the examined teeth ($p < 0.05$). The duration of the research was divided into 1, 6 and 12 month periods.

УДК 616.314-07+613.95+616.314-002

Октисюк Ю.В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА КАРІЕС ЗУБІВ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОНАХ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Івано-Франківський національний медичний університет

У статті наведені результати вивчення імунологічних показників ротової рідини 12-річних дітей із різним ступенем активності каріозного процесу, що проживають в рівнинній передгірській та гірській клімато-географічних зонах Івано-Франківської області. Встановлено, що концентрація секреторного імуноглобуліну А (sIgA) була максимальною в карієсрезистентних осіб, та становила (0,2±0,02) г/л у рівнинній, (0,19±0,07) г/л у передгірській та (0,21±0,06) г/л – у гірській зонах. У дітей із декомпенсованим ступенем перебігу карієсу спостерігалось достовірне зниження величини даного показника в середньому в 1,9 разу у порівнянні з здоровими ($p < 0,05$). Мінімальні показники вмісту лізоциму у ротовій рідині фіксувались у дітей із високою інтенсивністю карієсу зубів та були в 1,8 разу нижчими відносно даних дітей з інтактними зубними рядами ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей між вмістом sIgA та лізоциму у ротовій рідині дітей різних клімато-географічних зон не встановлено.

Ключові слова: діти, ротова рідина, карієс зубів, лізоцим, секреторний імуноглобулін А, клімато-географічні зони.

Робота є самостійним фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології ІФНМУ «Сучасні підходи до збереження стоматологічного здоров'я у населення Прикарпаття», № держ. реєстрації 0115U001535.

Вступ

Карієс зубів, незважаючи на постійне вдосконалення методів донозологічної діагностики, профілактики та лікування, залишається одним із найпоширеніших захворювань людини і згідно епідеміологічних досліджень досягає 98%. Поширеність даного захворювання у дитячого населення України коливається від 72,3 до 91,4% [6].

Згідно із сучасними уявленнями у патогенезі карієсу зубів ключову роль відіграють декілька основних чинників, серед яких інфекційний агент, субстрат, тверді тканини зуба та час що визначають перебіг процесів де- та ремінералізації [1]. Суттєвим фактором у виникненні та протіканні карієсу зубів є рівень імунобіологічної резистентності макроорганізму. За результатами численних лабораторних і клінічних досліджень стан системи місцевого імунітету ротової порожнини визначає гострий, системний перебіг каріозного процесу та має важливе прогностичне значення [3].

Провідне значення у забезпеченні антибактеріального, противірусного, антиоксидантного механізмів ротової рідини забезпечується вмістом у ній секреторного імуноглобуліну А (s IgA), лізоциму та інших факторів захисту [5].

Захисна роль s IgA у виникненні карієсу зубів полягає у нейтралізації ним вірусів, бактеріальних екзотоксинів та ферментів, перешкоджанні адгезії бактеріальної флори до клітин епітелію і зубних поверхонь. Бактеріолітичні, бактеріостатичні та бактерицидні властивості лізоциму пов'язані із руйнуванням ним пептидогліканів клітинної стінки мікроорганізмів та веде в кінцевому підсумку до їх лізису [2, 10]. Літературні дані щодо вивчення вмісту та ролі s IgA у ротовій рідині карієсрезистентних та карієспіддатливих дітей є досить суперечливими [9, 11].

Мета дослідження

Аналіз вмісту лізоциму та s IgA ротовій рідині карієсрезистентних і дітей із різним ступенем активності карієсу зубів, що проживають у різних клімато-географічних зонах Івано-Франківської області.

Об'єкт і методи дослідження

Здійснено стоматологічне обстеження 188 дітей віком 12 років із різним ступенем активності карієсу зубів, без загальносоматичної патології, що проживали в рівнинній передгірській та гірській клімато-географічних зонах Івано-Франківської області. Контрольну групу складало 46 дітей цього ж віку з інтактними зубними рядами. Визначення стоматологічного статусу дітей здійснювали за методикою ВООЗ [8]. Отримані результати фіксувалися в спеціально розроблених картах обстеження. Визначали поширеність (%) та інтенсивність карієсу зубів (індекс КРВ). Активність карієсу зубів визначали за методикою Т.Ф.Виноградової. Збір ротової рідини у дітей здійснювали вранці натще, без стимуляції, шляхом її спльовування в мірні стерильні ємності протягом 5 хв. Визначен-

ня вмісту slg A в ротовій рідині проводили методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Manchini et. al. [7,10] за допомогою набору реактивів «IgA секреторный- ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор Бест, Росія»). Стан неспецифічної резистентності ротової порожнини оцінювали за рівнем лізоциму у ротовій рідині за методикою Бухаріна О.В., 1971 [2].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою персонального комп'ютера та прикладних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6». Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та його похибки (m). Достовірність різниці між групами обчислена за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження свідчить, що компенсована форма активності карієсу зубів зустрічалася у 33,33% дітей рівнинної та 42,42% – передгірської зони. У гірській зоні найбільшим виявився відсоток дітей із субкомпенсованою формою каріозного процесу, який становив 38,1%. (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей за ступенем активності карієсу зубів і клімато-географічною зоною проживання, абс/%

Ступінь активності карієсу	Здорові		Компенсований		Субкомпенсований		Декомпенсований	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рівнинна	36	34,29	35	33,33	24	22,86	10	9,52
Передгірська	6	9,09	28	42,42	22	33,33	10	15,15
Гірська	4	6,35	21	33,33	24	38,10	14	22,22

Таблиця 2

Вміст slgAu ротовій рідині дітей із різним ступенем активності карієсу та місцем проживання, г/л

Ступінь активності карієсу зубів	Рівнинна зона	Передгірська зона	Гірська зона
Здорові	0,25±0,02	0,23±0,03	0,27±0,07
I	0,23±0,03	0,24±0,03	0,24±0,12
II	0,18±0,04	0,18±0,04	0,17±0,09
III	0,14±0,03	0,12±0,04	0,13±0,06
Середнє	0,2±0,02	0,19±0,07	0,21±0,06

Примітка: * - різниця між показниками дітей із різним ступенем активності карієсу та здоровими в межах зони вірогідна (p<0,05).

Як свідчать результати дослідження, вміст slgA в ротовій рідині дітей гірської зони в середньому становив (0,21±0,06) г/л та виявився дещо вищим, ніж у дітей із передгірської та рівнинної зон, показники яких знаходилися на рівні (0,19±0,07) г/л та (0,2±0,02) г/л (p>0,05) (табл. 2). Найвищі концентрації s-IgA в ротовій рідині обстежених фіксувалися в школярів з інтактними зубами та складала в рівнинній зоні (0,25±0,04) г/л та в передгірській – (0,23±0,08) г/л. У здорових дітей гірської місцевості концентрація секреторної форми IgA перевищувала показники дітей рівнинної на 7,4 % та передгірської зон на 14,8 % і становила (0,27±0,07) г/л, проте різниця виявилася статистично недостовірною (p>0,05). Зі збільшенням інтенсивності карієсу вміст s-IgA в ротовій рідині достовірно знижується і в дітей із декомпенсованим ступенем перебігу він досягав мінімальних значень: у рівнинній зоні (0,14±0,03) г/л, у передгірській – (0,12±0,04) г/л та в гірській – (0,13±0,06) г/л (p<0,05).

Отримані результати дослідження щодо зво-

ротної залежності вмісту slgAu ротовій рідині та інтенсивністю карієсу зубів підтверджуються даними літератури [4, 11, 13] та можуть свідчити про важливу роль місцевого імунітету ротової порожнини щодо карієсогенних мікроорганізмів. Водночас у літературі відображаються результати, що свідчать про підвищення вмісту s IgA в ротовій рідині дітей віком до 3 років із карієсом зубів, яке автори пояснюють реакцією на зростання антигенного навантаження, спричиненого колонізацією порожнини рота маленької дитини карієсогенними мікроорганізмами [9]. Очевидно досить суперечливі результати досліджень пояснюються віком обстежених, гігієнічним станом ротової порожнини, порою року, а також методами дослідження [5, 7].

Результати дослідження активності лізоциму в ротовій рідині обстежених школярів свідчать про зворотну залежність вмісту останнього від інтенсивності карієсу зубів. У дітей із рівнинної зони з низьким рівнем карієсу зубів активність лізоциму становила (33,62±2,16) мкг/мл та ви-

явилася на 5,9 % нижчою за дані школярів передгірської та 13 % – гірської місцевості, в яких аналогічні показники становили відповідно (35,73±2,11) мкг/мл та (38,62±2,37) мкг/мл (табл. 3). Активність лізоциму ротової рідини дітей із декомпенсованою формою перебігу карієсу усіх клімато-географічних зон була достовірно нижчою ніж у дітей контрольних груп ($p < 0,05$) і від-

повідала рівню (19,47±2,45) мкг/мл у школярів рівнинної, (22,58±2,46) мкг/мл – передгірської та (24,71±2,31) мкг/мл – гірської зон. У цілому показники активності даного ферменту виявилися найвищими в дітей гірської місцевості, де склали (33,91±1,44) мкг/мл, у передгірській та рівнинній зоні (32,03±1,31) та (29,68±1,98) мкг/мл відповідно.

Таблиця 3
Концентрація лізоциму у ротовій рідині дітей різних клімато-географічних зон залежно від ступеня активності карієсу зубів, мкг/мл

Ступінь активності карієсу зубів	Рівнинна зона	Передгірська зона	Гірська зона
Здорові	37,89±2,31	38,25±3,18	41,18±3,56
I	33,62±2,16	35,73±2,11	38,62±2,37
II	25,38±3,56*	29,57±2,34*	31,15±2,87*
III	19,47±2,45*	22,58±2,46*	24,71±3,31*
Середнє	29,68±1,98	32,03±1,31	33,91±1,44

Примітка: * - різниця між показниками дітей із різним ступенем активності карієсу та здоровими в межах зони вірогідна ($p < 0,05$).

Отримані дані узгоджуються із результатами більшості дослідників та свідчать про інгібуючу антимікробну роль лізоциму у розвитку карієсу зубів [12].

Висновки

1. Аналіз результатів вивчення імунологічних показників свідчить про відсутність достовірної різниці між вмістом лізоциму та sIgA ротовій рідині дітей різних клімато-географічних зон. ($p > 0,05$).

2. Активність лізоциму в ротовій рідині дітей із декомпенсованим ступенем карієсу зубів виявилися в 1,7 раза нижчими за аналогічні показники дітей із інтактними зубними рядами ($p < 0,05$).

3. Зі зростанням ступеня активності карієсу зубів у дітей усіх клімато-географічних зон спостерігалось зниження вмісту sIgA у ротовій рідині. Концентрація даного фактору захисту у дітей із декомпенсованим перебігом карієсу зубів була в 1,9 раза нижчою ніж показники здорових дітей.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дослідження будуть використані для розробки оптимального комплексу лікувально-профілактичних заходів карієсу зубів у дітей, що проживають в різних клімато-географічних зонах.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КАРИЕСОМ ЗУБОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗНЫХ КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОНАХ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Октисюк Ю.В.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, кариес зубов, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А, климато-географические зоны.

В статье приведены результаты изучения иммунологических показателей ротовой жидкости 12-летних детей с разной степенью активности кариеса зубов, проживающих в равнинной предгорной и горной климато-географических зонах Ивано-Франковской области. Установлено, что концентрация секреторного иммуноглобулина А (s Ig A) была максимальной у кариесрезистентного контингента, и составила (0,2 ± 0,02) г/л в равнинной, (0,19 ± 0,07) г/л в предгорной и (0,21 ± 0,06) г/л – горной зонах. У детей с декомпенсированным течением кариеса наблюдалось достоверное снижение величины данного показателя в среднем в 1,9 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$). Минимальные показатели содержания лизоцима в ротовой жидкости фиксировались у детей с высокой интенсивностью кариеса зубов и были в 1,8 раза ниже относительно данных детей с интактными зубными рядами ($p < 0,05$). Достоверных различий между содержанием s Ig A и лизоцима в ротовой жидкости детей разных климато-географических зон не установлено.

Література

1. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
2. Бухарин О.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О.В. Бухарин, Н.В. Васильев. — Томск, 1974. — 120 с.
3. Гиляева В.В. Современные аспекты дозонологической диагностики кариеса зубов / В.В. Гиляева // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 5. — С. 47-54.
4. Гладка О.М. Влияние комплексного застосування препаратів магнію на стан специфічного та неспецифічного захисту ротової порожнини / О.М. Гладка, Є.М. Рябоконт // Запорозький медичинський журнал. — 2012. — № 4. — С. 9 – 10.
5. Овруцкий Г. Д. Иммунология кариеса зубов / Г. Д. Овруцкий, А. И. Марченко, Н. А. Зелинская. — К.: Здоровье, 1991. — 96 с.
6. Савичук Н. О. Інноваційні підходи до профілактики карієсу зубів у дітей і вагітних жінок / Н. О. Савичук // Современная стоматология. — 2013. — № 5. — С. 50–55.
7. Росток Д. Слюна и кариес зубов: диагностические тесты в зубоврачебной практике / Д. Росток, Ю. Кройча, В. Кузнецова [и др.] // Стоматология. — 2001. — № 5. — С. 7-10.
8. Стоматологическое обследование. Основные методы. — 4-е изд. — ВОЗ. — Женева, 1997. — 76 с.
9. Хоменко Л. О. Рівень секреторного імуноглобуліну А у ротовій рідині дітей віком до 3 років з карієсом зубів / Л. О. Хоменко, Н. Г. Бичкова, Н. В. Біденко // Новини стоматології. — 2012. — № 1. — С. 108–109.
10. Atter A. Y. Immunologia / A. Y. Atter. — Wrocław: WMUP, 2007. — 364 p.
11. Doifode D. Comparison of salivary IgA levels in caries free and caries active children / D. Doifode, S.G. Damle // Int. Journal of Clinical Dental Science. — 2011. — Vol. 2. — P. 10-14.
12. Moslemi M. Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries / M. Moslemi, M. Sattari, F. Kooshki [et al.] // Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects. — 2015. — Vol. 9, № 2. — P. 109-114.
13. Chawda J. Salivary sIgA and Dental Caries Activity / J. Chawda, N. Chaduvula, H. Patel [et al.] // Indian Pediatrics. — 2011. — Vol. 48, № 17. — P. 719—721.

Summary

IMMUNOLOGICAL INDICES OF ORAL LIQUID IN CHILDREN WITH CARIES RESIDING IN DIFFERENT CLIMATE AND GEOGRAPHICAL ZONES OF IVANO-FRANKIVSK REGION

Oktysyuk Yu. V.

Key words: children, oral fluid, dental caries, lysozyme, secretory IgA, climatic and geographic zones.

This article presents the results of the assessment of immunological parameters of oral liquid obtained in 12-year-old children with caries, who reside in the plains and foothills of mountain climatic and geographical zones of Ivano-Frankivsk region. It was found that the concentration of secretory immunoglobulin A (s Ig A) was maximal in caries-resistant contingent, and was $(0,2 \pm 0,02)$ g / l in the children residing in plains, $(0,19 \pm 0,07)$ g / l in the children residing in the foothills, and $(0,21 \pm 0,06)$ g / l in the children from mountainous areas. Children with decompensated course of caries demonstrated significant decrease in the value of this index by an average of 1.9 times as compared with the healthy children ($p < 0,05$). Minimum values of lysozyme content in oral fluid were recorded in children with high caries intensity that was 1.8-fold lower with respect to the data of children with intact dentitions ($p < 0,05$). There have been established significant differences between the contents of s Ig A and lysozyme in saliva of children residing in different climatic and geographical zones.

УДК 616.724–008.6–02:616.314. 21а

Риберт Ю. О.

АНАЛІЗ СТАНУ ЗУБОЩЕЛЕПНОГО КОМПЛЕКСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУГЛОБОВИМИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА МЕТОДІВ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

В статті розглянуто результати комплексного аналізу патології зубощелепного комплексу за нозологічними її формами 47 пацієнтів з діагностованими скронево-нижньощелепними розладами залежно від їх нозології – (компресія біламінариної зони, зміщення меніска, гіпермобільність, артрити, артрози та їх комбінацій) і застосованих методів лікування. Виявлено, що при суглобових розладах найбільш поширеними патологіями були пародонтит (44,6%), множинні дефекти зубних рядів (34,0%), вторинні деформації (19,1%), ортодонтична патологія (12,8%) та їх поєднання. Поєднані форми оклюзійної патології у пацієнтів з суглобовими розладами характерні для старшого віку (після 40 років), у той час як ортодонтична патологія характерна для пацієнтів 20 - 40 років. Складність поєднаної патології СНЩС і оклюзійних розладів вимагає ретельної діагностики, опрацювання детального плану лікування від санації порожнини рота до застосування різних за типом дії оклюзійних шин з обов'язковим завершенням лікування протетичною реабілітацією різними ортопедичними конструкціями для відновлення центрального співвідношення і функціональної оклюзії.

Ключові слова: суглобові скронево-нижньощелепні розлади, патологія зубощелепного комплексу.

Наукове дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького «Екологія та пародонт. Дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба» (№ державної реєстрації 0114U000112) та є фрагментом кваліфікаційної роботи автора.

Вступ

Зубощелепні деформації, аномалії та порушення оклюзійних співвідношень відіграють суттєву роль у патогенезі захворювань СНЩС [3,4,5,6,8,9]. Причиною виникнення дисфункції СНЩС і жувальних м'язів багато дослідників вважають порушення функціональної оклюзії та парафункції жувальних м'язів [2,11,12,13].

Значна частина авторів вважають передумовою розвитку дисфункції СНЩС і жувальних м'язів наявність дефектів зубів і зубних рядів, що виникають через несвоєчасне протезування [1,10].

За спостереженнями деяких авторів, кінцеві дефекти зубних рядів, зниження висоти нижньої третини обличчя в пацієнтів із частковою відсутністю зубів, які пов'язані зі зміщенням нижньої щелепи дорзально, супроводжуються симптоматикою, характерною для дисфункції СНЩС і жувальних м'язів [2].

Отже, пацієнти з ортодонтичною та ортопедичною патологіями у сполученні із дисфункціями СНЩС потребують специфічного підходу при діагностиці і виборі методів лікування, які б забезпечили нормалізацію оклюзійних, м'язових і суглобових співвідношень з подальшою реконструкцією статичної та динамічної оклюзії ортопедичними методами.

Мета дослідження

Аналіз стану зубощелепного комплексу пацієнтів із суглобовими розладами скронево-нижньощелепних суглобів та методів їх лікування.

Об'єкт і методи дослідження

Із 121 пацієнта з діагностованими скронево-нижньощелепними розладами (СНР) після їх детального клінічного і додаткового обстеження виявлено 47 пацієнтів (38,8%) тільки з суглобовими розладами скронево-нижньощелепного су-

глоба (СНЩС), які включали компресію біламінарної зони, зміщення меніска, гіпермобільність, артрити та артрози об'єднані в групу артропатії у сполучені з різними формами оклюзійної патології.

Лікування здійснено залежно від стану зубощелепного комплексу із застосуванням різних варіантів ортопедичних конструкцій та їх комбінацій.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених 47 пацієнтів з поєднанням суглобової патології СНЩС та діагностованими оклюзіопатіями було 24 чоловіка (51,1%) та 23 жінки (48,9%), майже порівну.

Клінічна та відсоткова характеристика обстежених пацієнтів з поєднаною патологією (оклюзіопатія + артропатія) за статтю наведена у таблиці.

Таблиця
Кількісна та відсоткова характеристика пацієнтів із поєднаною патологією (оклюзіопатія + артропатія) за статтю

Стать	пацієнти	Окклюзіопатія														Артропатія									
		Ортодонтична патологія		патологічне прорізування 3-х молярів		множинні дефекти зубного ряду		вторинна деформація		ятрогенна патологія		патологічна стертість		пародонтит I та II ступеня		компресія біламінарної зони		зміщення меніска		гіпермобільність		артрити		артрози	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ч	24	1	2,2	4	8,6	8	17,0	5	10,6	3	6,4	4	8,6	12	25,5	5	10,6	15	31,9	2	4,2	1	2,2	3	6,4
ж	23	5	10,6	1	2,2	8	17,0	4	8,5	3	6,4	2	4,2	9	19,1	1	2,2	18	38,3	1	2,2	1	2,2	2	4,2
Σ	47	6	12,8	5	10,8	16	34,0	9	19,1	6	12,8	6	12,8	21	44,6	6	12,8	33	70,2	3	6,4	2	4,4	5	10,6

Серед обстежених з суглобовими розладами переважали пацієнти з пародонтитом I-II ступеня (44,6%), з множинними дефектами зубних рядів (30,0%) та вторинними деформаціями (19,1%). Ортодонтична патологія і патологічна стертість зубів виявлена у 12,8% відповідно, патологічне прорізування третіх молярів у 10,8%. Звертаємо увагу на 12,8% пацієнтів, у яких виявлена ятрогенна патологія.

Означені патологічні стани виявлялися як поодинокі нозологічні одиниці, так і в їх комбінаціях.

Виявлені оклюзіопатії у пацієнтів з суглобовою формою СНР розподілилися за віковими ознаками наступним чином: ортодонтична патологія припадала на вік від 21 до 48 років; патологічне прорізування третіх молярів - на вік від 25 до 35 років; множинні дефекти зубних рядів у чоловіків - на вік від 39 до 68 років, для жінок - на вік від 40 до 75 років; вторинні деформації для чоловіків - на вік 35-61 рік, для жінок на вік 41-65 років; патологічна стертість у чоловіків - на вік 51-61 рік, у жінок - 46-49 років; ятрогенна патологія припадала на вік 46-70 років для обох статей; пародонтит діагностований у чоловіків у віці від 46 до 68 років, у жінок від 48 до 66 років.

Виявлені вікові особливості патологічних станів зубощелепного комплексу пацієнтів із суглобовими розладами СНЩС засвідчують їх поєданий розвиток у більш старшому віці (після 40 років), у порівнянні з такими оклюзійними патологіями, як ортодонтична або патологічне прорі-

зування третіх молярів, що характерно для пацієнтів більш молодого віку - 20-40 років.

При аналізі артропатій виявлено, що зміщення меніска діагностовано у 70,2% обстежених пацієнтів, компресія біламінарної зони - у 12,8%, артроз - у 10,6%, гіпермобільність - у 6,4% і артрити - у 4,4% обстежених. У двох пацієнтів діагностовано «зміщення меніска + артроз» і «компресію біламінарної зони + гіпермобільність» відповідно.

Кожний пацієнт з артропатією залежно від її форми та стану зубощелепного комплексу потребує суто індивідуального підходу щодо ортопедичного лікування.

Таке лікування будується на основі ретельного клінічного аналізу, аналізу додаткових методів дослідження, які включали панорамну рентгенографію, ультразвукове обстеження СНЩС і жувальних м'язів, за показанням МРТ-дослідження, артрографію, аналіз функціональної оклюзії в артикуляторі, налаштованому на індивідуальну функцію за отриманими артрограмами, та індивідуального підходу до вибору оклюзійної шини.

Остаточний відбір ортопедичної конструкції залежав від досягнутого результату оклюзіотерапії та сплінтлайнтерапії і стану зубощелепного комплексу після санації (видалення зубів за показаннями, пародонтальна хірургія, ендодонтичного та відновного лікування зубів, що залишилися тощо).

У кінцевому результаті 10 пацієнтам зі змі-

щенням меніска проведена оклюзіотерапія з наступним раціональним протезуванням незнімними конструкціями зубних протезів з реконструкцією функціональної оклюзії, 7 пацієнтам проведена оклюзіотерапія з наступним відновленням функціональної оклюзії покривними протезами з фіксацією на телескопічних коронках. Трьом пацієнтам після оклюзіотерапії відновлення функціональної оклюзії досягнуто бюгельним протезуванням.

Двом пацієнтам після оклюзіотерапії відновлення функціональної оклюзії здійснено в комбінації незнімного протезування на одній щелепі з покривними протезами на телескопічних коронках на іншій, а у двох пацієнтів нормалізації функції СНЩС вдалося досягнути відновленням функціональної оклюзії тільки за рахунок застосування покривних протезів на телескопічних коронках і постановки зубів в індивідуальному артикуляторі.

У випадках наявності ортодонтичної патології у пацієнтів зі зміщенням меніска крім оклюзіопатії застосована сплінтлайнтерапія у двох пацієнтів. У двох інших пацієнтів крім оклюзійної терапії і сплінтлайнтерапії ортодонтичне лікування завершилося раціональним протезуванням в центральному співвідношенні щелеп.

Тільки сплінтлайнтерапія дала позитивний лікувальний ефект у одного пацієнта з ортодонтичною патологією.

У одного пацієнта старшого віку оклюзіотерапія була завершена пожиттєвою капою.

У двох випадках за наявності у пацієнтів розвиненої форми пародонтиту проведена пародонтальна хірургія з наступною оклюзіотерапією, яка завершилася в одному випадку бюгельним протезуванням.

У одного пацієнта зі зміщенням меніска застосована пряма нормалізація оклюзії з наступними оклюзіотерапією і бюгельним протезуванням.

Серед п'яти пацієнтів з компресією біламінарної зони у одного із них досягнутий позитивний лікувальний ефект тільки відновленням функціональної оклюзії покривними протезами на телескопічних коронках. У інших чотирьох застосована оклюзіотерапія з наступним раціональним протезуванням у одного і протезуванням покривними протезами з фіксацією на телескопічних коронках у трьох.

При гіпермобільності у двох пацієнтів з ортодонтичною патологією позитивний ефект досягнутий комбінацією оклюзійної терапії з сплінтлайнтерапією.

У чотирьох пацієнтів з артрозом СНЩС ортопедичні заходи включали оклюзіотерапію у одного, оклюзіотерапію і раціональне протезування у одного, оклюзіотерапію з пожиттєвою капою у одного, і протезування покривними протезами з фіксацією на коронках також у одного з них.

При артриті СНЩС ортопедична частина лікування у двох пацієнтів включала тільки оклюзіотерапію.

У двох пацієнтів з комбінованою патологією СНЩС «компресія біламінарної зони + гіпермобільність» та «зміщення меніска + артроз» застосована тільки оклюзіотерапія.

Суглобові розлади СНЩС у сполученні з оклюзійною патологією, зумовленою різними варіантами патології зубощелепного комплексу або їх поєднаних форм, відносяться до складних форм суглобової дисфункції з точки зору діагностики і лікування.

У таких випадках, крім діагностики самих суглобових розладів із застосуванням клінічних і додаткових, переважно променевих, методів дослідження, необхідне ретельне визначення стану функціональної оклюзії методами оклюзіографії та її аналізом у індивідуально налаштованому артикуляторі.

Підбір оклюзійної шини повинен бути суто індивідуальний, а її конструкція планується в налаштованому на індивідуальну функцію артикуляторі.

Результат оклюзійної терапії у зв'язку з перебудовою міостатичного рефлексу та оклюзійних співвідношень з урахуванням різних за видами оклюзіопатій у пацієнтів потребує, в подальшому, обов'язкового протезування різними типами ортопедичних конструкцій, які б забезпечили реконструкцію функціональної оклюзії.

Висновки

Суглобові форми скронево-нижньощелепних розладів (компресія біламінарної зони, зміщення меніска, гіпермобільність, артрити, артрози) поєднуються з розвиненими формами зубощелепної патології, які призводять до порушень функціональної оклюзії.

Поєднані форми оклюзійної патології у пацієнтів з суглобовими розладами характерні для старшого віку (після 40 років), у той час як ортодонтична патологія характерна для пацієнтів 20 - 40 років.

Складність поєднаної патології СНЩС і оклюзійних розладів вимагає ретельної діагностики, опрацювання детального плану лікування від санації порожнини рота до застосування різних за типом дії оклюзійних шин з обов'язковим завершенням лікування протетичною реабілітацією ортопедичними конструкціями для відновлення центрального співвідношення і функціональної оклюзії.

Перспектива подальших досліджень

Аналіз зубощелепного комплексу пацієнтів із поєднанням м'язових та суглобових скронево-нижньощелепних розладів та методів їх лікування.

Література

1. Дмитренко І.А. Особливості діагностики та лікування хворих з дефектами зубних рядів частковими знімними протезами з урахуванням стану скронево-нижньощелепного суглоба : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец.14.01.22 «Стоматологія» / І.А. Дмитренко – Київ, 2013. – 18 с.
2. Долгалев А.А. Комплексное обследование и лечение пациента с выраженными нарушениями окклюзии / А.А. Долгалев, Е.А.

- Брагин // Современная ортопедическая стоматология. - 2007. - № 7. - С. 17-20.
3. Мирза А.И. Дисфункциональные состояния, обусловленные дистальным смещением нижней челюсти / А.И. Мирза, А.И. Стефанов, Р.А. Мирза // Современная стоматология. - 2007. - № 2. - С. 126-130.
 4. Неспрядько В.П. Суглобовий фактор при ортодонтичному лікуванні / В.П. Неспрядько, М.С. Драгомирецька, Ю.В. Клітинський // Матеріали міжнар. конф. «Актуальні проблеми ортодонції». - Львів : ДООО, 2010. - С. 48-50.
 5. Новіков В.М. Кореляційні зв'язки між м'язово-суглобовою дисфункцією СНЩС та оклюзійними порушеннями при різних видах прикусів / В.М. Новіков, Ю.С. Лунькова // Проблеми екології та медицини. - 2011. - № 15(3-4). - С. 120-122.
 6. Рибалов О.В. Виникнення нестабільності СНЩС під час ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій / О.В. Рибалов, Л.В. Смаглюк // Український стоматологічний альманах. - 2005. - № 3. - С. 68-70.
 7. Семкин В.А. Диагностика дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, обусловленной патологией окклюзии, и лечение таких больных / В.А. Семкин // Стоматология. - 2007. - № 1. - С. 44-49.
 8. Смаглюк Л.В. Структура симптомів дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба в залежності від морфофункціонального стану зубощелепної ділянки / Л.В. Смаглюк, Н.М. Трофіменко // Вісник стоматології. - 2005. - № 2. - С. 75-77.
 9. Шейко А.П. Взаємозв'язок оклюзійних порушень і синдрому больової дисфункції / А.П. Шейко // Український стоматологічний альманах. - 2012. - № 2. - С. 124.
 10. Шибінський В.Я. Вплив оклюзійних порушень на внутрішні розлади скронево-нижньощелепних суглобів та їх диференційна діагностика з допомогою магнітно-резонансної томографії : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.Я. Шибінський. - Львів Нац. мед ун-т ім.Д. Галицького. - Л., 2009. - 20 с.
 11. Kevijl R. Temporomandibular disorders and bruxism / R. Kevijl, K. Mehulic, A. Dundjer // Minerva Stomatol. - 2007. - Vol. 56, № 7. - P. 393-397.
 12. Michelotti A. The role of orthodontics in temporomandibular disorders / A. Michelotti, G. Iodice // J. Oral. Rehabil. - 2010. - № 9. - P. 95-97.
 13. Tsukiyama Y. An evidence-based assesment of occlusal adjustment as a treatment, for temporomandibular disorders / Y. Tsukiyama, G.T. Kazuyoshi // J. Prosthet. Dent. - 2001. - Vol. 86, № 1. - P. 57-66.

Реферат

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО КОМПЛЕКСА ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И МЕТОДОВ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Рыберт Ю. А.

Ключевые слова: суставные височно-нижнечелюстные расстройства, патология зубочелюстного комплекса.

В статье рассмотрены результаты комплексного анализа патологии зубочелюстного комплекса по нозологическим их формам 47 пациентов с диагностированными височно-нижнечелюстными расстройствами в зависимости от их нозологии (компрессия биламинарной зоны, смещение мениска, гипермобильность, артриты, артрозы и их комбинаций) и примененных методов лечения. Выявлено, что при суставных расстройствах наиболее распространенными патологиями были пародонтит (44,6%), множественные дефекты зубных рядов (34,0%), вторичные деформации (19,1%), ортодонтическая патология (12,8%) и их сочетания. Сочетанные формы окклюзионной патологии у пациентов с суставными расстройствами характерны для старшего возраста (после 40 лет), в то время как ортодонтическая патология характерна для пациентов 20 - 40 лет. Сложность сочетанной патологии ВНЧС и окклюзионных расстройств требует тщательной диагностики, выработки детального плана лечения от санации полости рта до применения различных по типу действий окклюзионных шин с обязательным завершением лечения протетической реабилитацией различными ортопедическими конструкциями для восстановления центрального соотношения и функциональной окклюзии.

Summary

ANALYSIS OF DENTOFACIAL COMPLEX OF PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDERS AND THEIR CORRECTION

Rybert Yu. O.

Key words: temporomandibular joint disorder, pathology of dentofacial complex.

The article presents the results of comprehensive analysis by clinical entities of dentofacial complex pathologies in 47 patients with temporomandibular disorders classified according to their nosology (compression of bilaminar region, displacement of meniscus, hypermobility, arthritis, arthrosis and their combinations) and the treatment applied. It was established that the most common disorders of articular pathologies were periodontitis (44.6%), multiple dental defects (34.0%), secondary deformation (19.1%), orthodontic pathology (12.8%) and their combinations. The comorbidities of occlusal pathology in patients with articular disorders were typical for aged individuals (over 40), while the orthodontic pathology was typical for patients aged 20 - 40. Complexity of comorbidity in TMJ and occlusal disorders requires thorough diagnosis, elaboration of a detailed treatment plan ranging from dental health plan to the application of occlusal splints of different types. Prosthetic rehabilitation including various prosthetic restorations to correct centric relation and functional occlusion should be mandatory completion of treatment.

УДК 613.98, 616.314-08-039.57-06:613.863-08

Сторожева М.В., Григоров С.Н., Рекова Л.П., Осипов М.В., Давыдов А.А.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ГИАЛУОСТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Харьковский национальный медицинский университет

В статье приведены результаты использования остеопластического материала «Гиалуост» у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. Проведена сравнительная характеристика хирургического лечения при проведении лоскутных операций без использования остеопластических материалов и фоне их применения для активизации репаративного остеогенеза в области оперативного вмешательства.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, хирургическое лечение, остеопластика.

Лечение заболеваний пародонта до настоящего времени остается сложной и нерешённой до конца медицинской проблемой. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости, особенно увеличивается число пациентов молодого и среднего возраста. Распространенность поражений тканей пародонта у больных после 35 лет по данным ВОЗ достигает 99,3%. В стоматологической помощи по поводу заболеваний пародонта нуждается 44% населения данной возрастной группы [1]. В комплексном лечении заболеваний пародонта необходимо последовательное использование компонентов не только терапевтического, но и хирургического и ортопедического этапов лечения. Задачами хирургического лечения в этом случае являются устранение образовавшихся вследствие деструктивных процессов в тканях пародонта костных карманов и создание благоприятных условий для оптимизации остеогенеза [3]. Независимо от применения хирургического вмешательства и его объема, исход лечения во многом будет зависеть от правильного ведения предоперационного и послеоперационного периодов [2].

К оперативным вмешательствам приступают лишь после выполнения мероприятий по обучению больного правилам гигиены полости рта, полной санации полости рта, временному шинированию подвижных зубов, удалению над- и поддесневых зубных отложений, избирательное устранения травматической окклюзии, а также изготовления имediat-протезов при множественном удалении зубов.

Хирургические вмешательства на пародонте, как правило, осуществляются после консервативной антибактериальной и противовоспалительной терапии. Основным видом лечения деструктивных заболеваний пародонта остаются хирургические методы, так как их использование позволяет устранить пародонтальные карманы, приостановить прогрессирование деструкции альвеолярной кости и обеспечить длительную стабилизацию процесса. Особую актуальность в настоящее время приобретает возможность использования при проведении таких оперативных вмешательствах средств, воздействующих на течение репаративного остеогенеза [5]. В на-

стоящее время на хирургическом этапе лечения заболеваний пародонта применяется большое количество медикаментозных препаратов для оптимизации регенерации костной ткани [4]. Одним из таких препаратов является препарат «Гиалуост» на основе аморфного нанодисперсного резорбируемого гидроксиапатита кальция в гиалуронатной матрице в качестве биоимплантата. Отличительной особенностью материала является его хорошая биосовместимость с тканями и способность купирования воспалительного процесса в костной ране.

Цель исследования

Повышение эффективности хирургического лечения больных с воспалительно-деструктивными процессами пародонта с использованием остеопластических материалов на амбулаторном хирургическом приёме.

Объект и методы исследования

На базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ХНМУ проводилось обследование и лечение 31 больного в возрасте от 31 до 50 лет с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести. Для проведения диагностики состояния тканей пародонта использовались клинические, рентгенологические методы, а также методы оценки состояния пародонта: гигиенический индекс Федорова–Володкиной (ИГ), индекс РМА, пародонтальный индекс (в модификации Russel A., 1956). Динамическое наблюдение у больных обеих групп выполнялось через 1,5 месяца и через 1 год после проведения комплексного лечения.

Все пациенты были разделены на две группы: основная (20 больных) и контрольная (11 больных). При осмотре больных до начала лечения выявлялись жалобы больных на кровоточивость десен, подвижность зубов, наличие обильного количества над- и поддесневых зубных отложений. При обследовании полости рта были выявлены гиперемия и отечность маргинального края десны, зубодесневые карманы до 5мм., степень подвижности зубов II-III степени. Проба Шиллера-Писарева положительная, индекс гигиены до 4 баллов (очень плохой), РМА более 50% (тяжелый гингивит), ПИ 5-6 баллов. При проведении рентгенологического исследо-

вания отмечалось уменьшение высоты межзубных перегородок альвеолярной кости от 1/3 до 1/2 длины корня зуба, признаки горизонтальной и вертикальной резорбции, разрушение кортикальной пластинки, расширение периодонтальной щели на фоне выраженного остеопороза.

В обеих группах до начала оперативного вмешательства проводилось лечение пародонтита, включающее удаление над- и поддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового аппарата, полировка абразивными пастами поверхностей зубов и цемента корня зуба с последующим индивидуальным подбором средств гигиены полости рта и наложением лечебных десневых повязок с мирамистином и метилурацилом.

На хирургическом этапе лечения больным обеих групп проводилось хирургическое вмешательство (радикальная лоскутная пластическая операция по Цешинскому-Видману-Нейману). Под местной анестезией проводили два вертикальных разреза от края десны до переходной складки в пределах 4-6 зубов. Затем, отступив на 2,0-2,5 мм. от края десны, делали два горизонтальных разреза с вестибулярной и оральной поверхности альвеолярного отростка, угол наклона скальпеля к поверхности десны составлял 45°. Формировали трапецевидные слизисто-надкостничные лоскуты, оставшуюся часть маргинального края удаляли, отслаивали лоскуты и обнажали костные карманы, в которых проводили удаление грануляционной ткани, поддесневых зубных отложений, а так же обрабатывали маргинальный край альвеолярного отростка. Костную поверхность и межзубные промежутки промывали растворами антисептиков. Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали швами в межзубных промежутках. Швы снимали на 7 день после операции. При проведении хирургического вмешательства у пациентов основной группы для активации репаративного остеогенеза использовался остеопластический материал «Гиалуост», которым выполнялось заполнение костных дефектов.

Через 1,5 месяцев после завершения хирургического этапа пациентам обеих групп было проведено ортопедическое лечение с целью восстановления жевательной функции с учетом необходимости снижения нагрузки на ткани пародонта. В ортопедическом лечении использовались несъемные шинирующие конструкции.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты клинического исследования через 1,5 месяца после хирургического вмешательства показали, что комплексное лечение больных первой группы с применением остеопластического материала «Гиалуост» дает лучшие клинические результаты (98,1%), в то время как в контрольной группе больных количество положительных результатов значительно ни-

же (50,9%).

У больных контрольной группы отмечалось уменьшение кровоточивости десен, подвижность зубов II степени, отсутствие зубного налета, гиперемия и отечность межзубных сосочков на всем протяжении альвеолярного отростка. Зубодесневые карманы до 3-4 мм. ИГ от 2-2,5 баллов (удовлетворительное состояние), ПИ 3,5-4 балла (пародонтит средней степени тяжести), РМА 40% (гингивит средней степени тяжести). Рентгенологически обнаруживалась горизонтальная резорбция межзубных перегородок до 1/2, отмечались признаки остеопороза не только в области вершин межзубных перегородок, но и в губчатой кости фронтальных и боковых отделах, костные карманы до 1/2 длины корней зубов, отсутствие кортикальной пластинки на всем протяжении.

В то же время у больных основной группы клинически определялось отсутствие кровоточивости десен, подвижность зубов I степени, отсутствие зубного налета, гиперемии и отечности десны и межзубных сосочков на всем протяжении альвеолярного отростка. Глубина зубодесневых карманов составляла 2-3 мм. ИГ 2-2,5 баллов (удовлетворительное состояние), ПИ 1,5-2 балла (пародонтит легкой степени), РМА 25% (гингивит легкой степени тяжести). Рентгенологически определялась горизонтальная резорбция межзубных перегородок до 1/3, признаки остеопороза только в области вершин межзубных перегородок, костные карманы отсутствовали, отмечалась четкость рисунка костных структур.

В течение одного года наблюдения после проведения хирургического вмешательства у больных контрольной группы наблюдалось периодическое обострение течения хронического генерализованного пародонтита, что вызывало необходимость повторных курсов консервативного лечения.

У пациентов, которым было проведено хирургическое лечение без применения «Гиалуоста», в 50,6% случаев наблюдений было зарегистрировано обострение течения хронического пародонтита. На протяжении этого периода пациенты предъявляли жалобы на зуд и жжение десен, изменение их цвета, кровоточивость при приеме твердой пищи и чистке зубов, неприятный запах изо рта. Объективно наблюдали отечность и гиперемию с цианотичным оттенком межзубных сосочков и маргинальной десны, легкую кровоточивость при зондировании зубодесневого соединения, над- и поддесневые зубные отложения, наличие пародонтальных карманов. Выявлялась патологическая подвижность зубов II степени, гиперемия и отечность межзубных сосочков и маргинальной десны во фронтальном и боковом отделах на всем протяжении альвеолярного отростка, глубина зубодесневых карманов до 3-4 мм, с признаками гноетечения. ИГ 2-2,5 баллов (неудовлетвори-

тельное состояние), ПИ 4-6 баллов (пародонтит тяжелой степени), РМА 50% (гингивит средней степени тяжести). Рентгенологически отмечалась горизонтальная резорбция межзубных перегородок до 1/2 длины корней, остеопороз в области вершин межзубных перегородок и губчатой кости, разволокнение кортикальной пластинки альвеолярного гребня.

У больных основной группы при клиническом осмотре наблюдалось отсутствие кровоточивости десен, исчезновение болей при чистке зубов, подвижность зубов отсутствует, отсутствие зубного налета, гиперемии и отечности десны и межзубных сосочков на всем протяжении альвеолярного отростка. Зубодесневые карманы до 1 мм. Отсутствие рецидивов за весь период наблюдения. ИГ составил 1-1,5 баллов (хорошее состояние), ПИ 0,5-1 балл (пародонтит легкой степени тяжести), РМА 25% (гингивит легкой степени тяжести). Рентгенологически обнаруживались признаки незначительного остеопороза у вершины межзубных и межальвеолярных перегородок, усеченность вершин межзубных перегородок, костные карманы, остеопоротические изменения в губчатой кости отсутствовали. Ширина периодонтальной щели в норме. Кортикальная пластинка отмечалась на всем протяжении альвеолярного отростка.

Сравнительный анализ результатов лечения у больных основной и контрольной групп показал, что через 1 год после проведения хирургического вмешательства у пациентов основной группы удалось добиться стабилизации процесса деструкции. Это подтверждалось снижением тяжести показателей индекса РМА с 50% до 25% и «хорошим» показателем уровня ИГ гигиены, тогда как в контрольной группе индекс РМА оставался на уровне 50%, уровень ИГ соответствовал результатам «удовлетворительный».

Выводы

В комплексное лечение генерализованного

пародонтита средней степени тяжести необходимо включать хирургические вмешательства с использованием остеопластических материалов для нормализации обменных процессов в костной ткани, что способствует уменьшению активности дистрофически-деструктивных изменений в пародонте и длительную клинико-рентгенологическую стабилизацию патологического процесса.

Таким образом, данное клиническое исследование обосновывает возможность использования материала на основе нанодисперсного гидроксиапатита кальция «Гиалуост» для широкого применения в амбулаторной хирургической практике при комплексном лечении хронического пародонтита.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным направлением является изучение возможностей применения биоактивных материалов при лечении серозной формы альвеолита, а также изучение морфологических особенностей взаимодействия остеопластических препаратов с эндоссальными структурами костной ткани.

Литература

1. Григорьян А.С. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования / А.С. Григорьян, А.И. Воложин, В.С. Агапов [и др.] // *Стоматология*. — 2000. — № 3. — С. 4-8.
2. Дунызина Т.М. Клинический опыт применения остеопластических материалов на современном пародонтологическом приеме / Т.М. Дунызина // *Институт стоматологии*. — 2000. — № 2. — С. 26-28.
3. Модина Т.Н. Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантированных материалов в пародонтологической хирургии / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, В. А. Михайлова // *Клиническая стоматология*. — 2007. — № 1. — С. 50-52.
4. Модина Т.Н. Экспериментальное обоснование применения гиалуоста для закрытия костных дефектов в амбулаторной хирургии. / Т.Н. Модина, И.С. Маклакова // *Клиническая стоматология*. — 2011. — № 4. — С. 30-32.
5. Сеидбеков О.С. Использование имплантационных материалов на основе гидроксиапатита при замещении малых дефектов зубных рядов. / О.С. Сеидбеков, А.Р. Ага-Заде // *Стоматология для всех*. — 1999. — № 2. — С. 38-40.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ «ГІАЛУОСТ» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІСКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ

Сторожева М.В., Григоров С.М., Рекова Л.П., Осипов М.В., Давідов О.О.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, хірургічне лікування, остеопластика.

У статті наведено результати використання остеопластичного матеріалу «Гиалуост» у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом. Проведена порівняльна характеристика хірургічного лікування при проведенні клаптевих операцій без використання остеопластичних матеріалів та на фоні застосування препарату для активізації репаративного остеогенезу в ділянці оперативного втручання.

Summary

APPLICATION OF "HIALUOST" OSTEOPLASTIC MATERIAL IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PARODONTITIS

Storozheva M.V., Grigorov S. M., Reкова L. P., Osipov M. V., Davidov O.O.

Key words: chronic generalized periodontitis, surgery, osteoplasty.

This article describes the results obtained by applying osteoplastic material "Hialuost" in the treatment of chronic generalized periodontitis. Comparative characteristics of flap surgeries without using osteoplastic materials and under applying this material to enhance reparative bone formation in the area of surgery.

УДК 616.724:616.314-007.272]-073.178

Шибінський В. Я.

СИЛОВІ НАВАНТАЖЕННЯ НА СУГЛОВОВІ ГОЛОВКИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ОКЛЮЗІЙНОЇ ДІЇ.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У даний час аналіз оклюзії і рухів нижньої щелепи склався у самостійну наукову клінічну дисципліну – гнатологію, за якою суглобні компоненти повинні бути в гармонії із зубо-щелепною функціональною анатомією. За відсутності такої гармонії перевантажені структури і їхні функціональні поверхні реагують на ситуацію ремоделюванням і деформацією СНЩС. Нами створений аналог біомеханічної моделі нижньої щелепи людини для підрахунку відносного ступеня тиску у СНЩС на робочій і балансуєчій точках у різних ділянках суглобів. Встановлено, що під час однобічного навантаження нижньої щелепи, більше навантаження зазнає СНЩС з непрацюючого боку, розподіл сил у випадку дії оклюзійних навантажень на фронтальну частину зубної дуги сприяє переміщенню суглобового диска дозад, а однобічна дія оклюзійних сил на жувальну групу зубів сприяє переміщенню суглобового диска вперед з працюючої сторони. Отримані у дослідженні показники силових реакцій не є прямим відображенням розподілу навантажень у СНЩС, але вони є достатньою підставою для якісного розпізнавання біомеханічних явищ, які відбуваються у скронево-нижньощелепних суглобах.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, модель нижньої щелепи, розподіл навантажень у суглобовій головці.

Дослідження здійснено за комплексною науковою темою кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ ім. Данила Галицького. «Розробка та удосконалення клінічних та технологічних заходів комплексного лікування хворих з дефектами і деформаціями зубо-щелепної системи» (№ державної реєстрації 0109U000017). Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів означених науково-дослідних робіт кафедри.

Вступ

Скронево-нижньощелепний суглоб є однією із ланок артикуляційного ланцюга, досить чутливий до всіх оклюзійних відхилень з боку окремих зубів і зубних рядів. Епідеміологічні дослідження свідчать про значну поширеність та зростання частоти втрати зубів в Україні [2,3,9].

Значні зміни зубної оклюзії можуть перевищити адаптаційні і ремоделювальні можливості і, отже, привести до деструктивних змін у СНЩС [7,11]. Однак оклюзія не є статичною і незмінною формою, її зміни залежать від зубних рядів, жувальних м'язів і СНЩС. Невеликі зміни оклюзії згодом нівелюються жувальними м'язами і СНЩС, а великі – можуть привести до оклюзійної травми, патології жувальних м'язів і порушенням СНЩС. Ефективна реабілітація подібних станів можлива при визначених змінах оклюзії, які полегшують навантаження на жувальні м'язи і СНЩС [1,4,5,13,17,18,19].

Суглобні компоненти повинні бути в гармонії із зубо-щелепною функціональною анатомією. За відсутності такої гармонії перевантажені структури і їхні функціональні поверхні реагують на ситуацію ремоделюванням і деформацією СНЩС [15,16].

На сьогодні створені й удосконалені аналоги біомеханічної моделі нижньої щелепи людини для підрахунку відносного ступеня тиску у СНЩС на робочій і балансуєчій стороні при однобічному стискуванні зубів (сила кусання, їхньої точки прикладання на зубну дугу і результуюча сила жувальних м'язів) [6,12].

Таким чином, біомеханічні дослідження зубо-щелепно-лицевої системи дозволяють одержати достовірну інформацію про функціональний взаємозв'язок СНЩС і жувальних м'язів з оклюзією зубів, необхідну для підвищення діагностики,

вибору оптимального методу лікування і прогнозу результатів лікування функціональних порушень СНЩС.

Мета дослідження

Метою дослідження було створення тривимірної математичної моделі нижньої щелепи і виявлення за нею біомеханічних закономірностей розподілу силових реакцій на суглобові головки при різних варіантах оклюзійного навантаження.

Об'єкт і методи дослідження.

Для визначення силових реакцій у вибраних точках суглобових головок необхідно було створити математичну тривимірну модель щелепи та прийняти низку припущень.

У результаті попереднього аналізу прийняті наступні припущення:

- у задачі про зусилля, які діють на нижню щелепу зовні, - гіпотеза про тіло, що деформується;
- у задачі про навантаження в нижньощелепній кістці – гіпотеза про ізотропне лінійно-пружне суцільне тіло з однорідними властивостями;
- СНЩС закріплені від переміщення у напрямку, перпендикулярному до поверхні суглобової головки в п'яти досліджуваних точках кожен;
- оклюзійні сили замінюємо закріпленням від переміщення по осі Z;
- при відкушуванні їжі (задіяна фронтальна група зубів) – зусилля двох жувальних м'язів однакові $T_1=T_2$;
- при пережовуванні їжі (задіяна жувальна група зубів, або передні і задні зони підпори за Eichner) на одному боці – зусилля відповідного жувального м'яза в два рази більше за м'яз з протилежного боку.

Для визначення жувальних зусиль, діючих на нижню щелепу, була вирішена задача про рівновагу нижньої щелепи за двома типами фізіо-

логічного навантаження: відкушуванні і пережовуванні їжі. У результаті, при таких навантаженнях на нижню щелепу діє зусилля жувальних м'язів при відкушуванні їжі $T_1=T_2 = 670,5 \text{ Н}$, а при однобічному пережовуванні $T_1=500 \text{ Н}$, $T_2 = 250 \text{ Н}$. Ці величини і були покладені у вирішення поставлених завдань [6,8,10].

Послідовність створення математичної моделі щелепи полягала у наступному: сканування нижньої щелепи об'ємним сканером; перетворення результатів сканування в поверхневу модель; правлення та доробка поверхневої моделі в PowerSHAPE; імпорт виправленої поверхневої моделі в ЗЕНИТ-95; дослідження силових реакцій у вибраних точках суглобових головок методом кінцевих елементів.

Для створення тривимірної математичної моделі нижньої щелепи використана справжня ще-

лепа людини зі збереженими скронево-нижньощелепними суглобовими головками. За допомогою лазерного скануючого пристрою фірми Roland LPX-250 проведено сканування щелепи та отримано неупорядкований масив точок, що описують геометричну форму щелепи.

Опрацювання результатів сканування здійснено у спеціалізованій системі зворотного інжинірингу Pixform v1.1, у якій проведено суміщення і об'єднання фрагментів сканування та створення єдиного масиву точок, що в межах точності 0,6 мм описує геометрію щелепи.

За масивом точок з допомогою спеціальної функції утворена фасетна (триангульована) модель щелепи, що являє собою набір зв'язаних між собою трикутників, що побудовані за точками сканування (рис. 1).

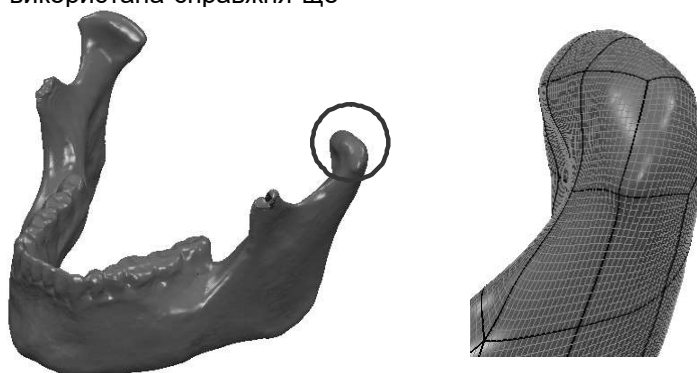


Рис. 1 Поверхнєве представлення моделі щелепи.

Дослідження силових реакцій у вибраних точках суглобових головок методом кінцевих елементів здійснено за допомогою програмного комплексу ЗЕНИТ-95, яка призначена для аналізу просторових конструкцій.

Введення вихідних даних здійснюється за допомогою вбудованих спеціалізованих текстового й графічного редакторів.

Для даної версії програми максимальна кількість вузлів у KE-моделі за замовчуванням приймається рівною 30000; при необхідності

може бути збільшена спеціальною командою до 400000 і більше.

Програма забезпечує виведення інформації у вигляді графічних зображень, кольорових діаграм областей різних напружень і розрахункових схем у графічному вигляді.

Програма має стандартний для Windows однокорпусний інтерфейс користувача. Загальний вид вікна, створюваного програмою, представлений на рис. 2.



Рис. 2 Головне вікно програми.

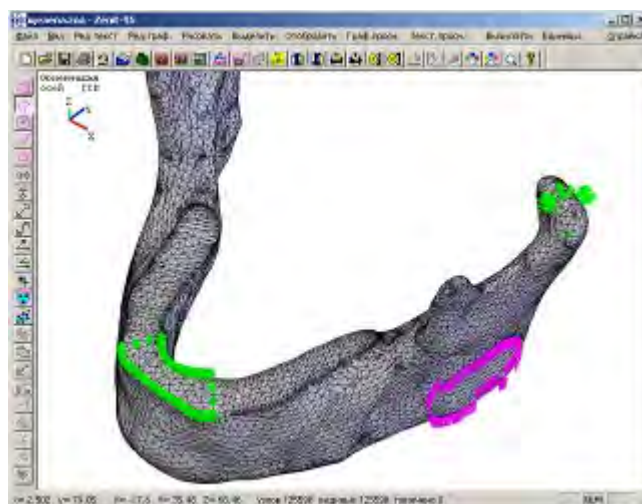


Рис. 3 Модель із заданими всіма умовами.

Реакції СНЩС вивчали методом прикладання навантаження на певні ділянки нижньої щелепи, які відбуваються при відкушуванні і пережовуванні їжі. При відкушуванні їжі, на нижню щелепу враховували жувальне навантаження $Q=350$ Н (при пережовуванні $Q=600$ Н) і зусилля жувальних м'язів. При аналізі впливу жувальних м'язів брали до уваги, що жувальний м'яз (*m. masseter*), найсильніший м'яз, який діє на нижню щелепу, має найбільший переріз, а значить і зусилля, тому іншими м'язами можна знехтувати. *M. masseter* має форму подовженого чотирикутника і розміщений на зовнішній поверхні гілки нижньої щелепи: від виличної дуги до кута нижньої щелепи, його зусилля змінюються залежно від жувального навантаження. Цей м'яз, як і його зусилля, орієнтовані наступним чином: кут між горизонтальною площиною і м'язом дорівнює 83° , кут між м'язом і сагітальною площиною – 3° , кут між м'язом і фронтальною площиною – 7° .

Оскільки програмний комплекс „Зеніт” не дає можливості задавати зусилля під певним кутом, його задано у вигляді трьох складових за осями OX, OY, OZ.

Аналогічно проводимо з правої сторони, за винятком того, що складова сили по осі OX повинна бути із знаком « - », оскільки сила спрямована в протилежний бік.

Оклюдійні сили задаємо як обмеження руху по осі OZ, так само як і закріплення суглобових головок. Модель із заданими всіма умовами наведена на рис. 3

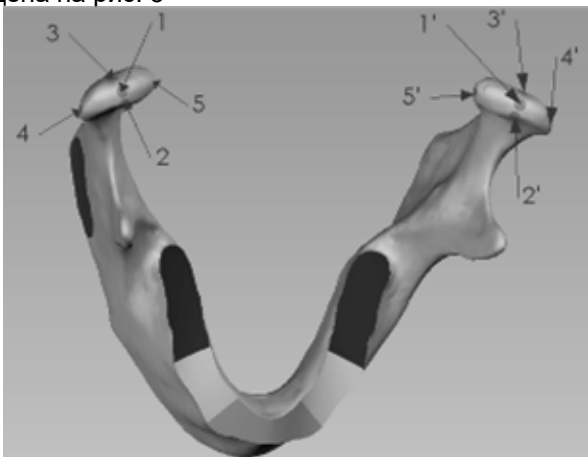


Рис. 4. Модель нижньої щелепи з позначеними місцями вимірювання показників величини і напрямку силових реакцій.

Припускаючи, що зміна напруження у суглобовому диску полегшує інтерпретацію механізмів, які сприяють виникненню патологічних змін в його розміщенні і структурі, вимірювалися показники величини і напрямку силових реакцій на вибрані точки суглобової головки для кожного аналізованого місця при прикладанні сили в зубній дузі під час відкушування (ділянка різців) і пережовування (ділянка премолярів і молярів або передній і задні зони підпор за Eichner). До уваги брали реакції, які записувалися в місцях,

локалізованих у верхній (1 і 1'), латеральній (2 і 2'), задній (3 і 3'), медіальній (4 і 4') та передній (5 і 5') частинах суглобових головок (рис. 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення особливостей розподілу силових реакцій у заданих місцях суглобових головок під дією жувального навантаження нами були обрані наступні моделі:

- модель нижньої щелепи з місцем прикладання оклюдійних сил у фронтальній ділянці;
- моделі нижньої щелепи з місцями прикладання оклюдійних сил у бічних ділянках;
- модель нижньої щелепи з місцем прикладання оклюдійних сил при збереженні двобічних передніх і задніх зон підпор.

При моделюванні жувального (м'язового) зусилля встановлено, що навантаження в різних ділянках зубної дуги викликає силові реакції суглобових поверхонь як з додатними, так і від'ємними знаками, що свідчить про появу зон стиснення і розтягнення. Конструктивні елементи СНЩС за мірою підсилення навантаження постійно зазнають попереминої деформації за всією поверхнею, в основному на стиснення і значно рідше на розтягнення.

При моделюванні відкушуючих зусиль (за відсутності жувальних зубів) отримані дані, які свідчать, що найбільші показники сил припадають на місця, локалізовані у верхній (1–256,2 Н; 1'–262,44 Н), передній (2–192,12 Н; 2'–184,78 Н) та медіальній (5–76,698 Н; 5'–78,307 Н) частинах суглобових головок, що свідчить про найбільше обтяження саме цих ділянок, унаслідок чого збільшується об'єм передніх рухів, які приводять до надмірної рухомості суглобових головок і травми м'яких тканин суглобів (рис. 5, табл. 1).

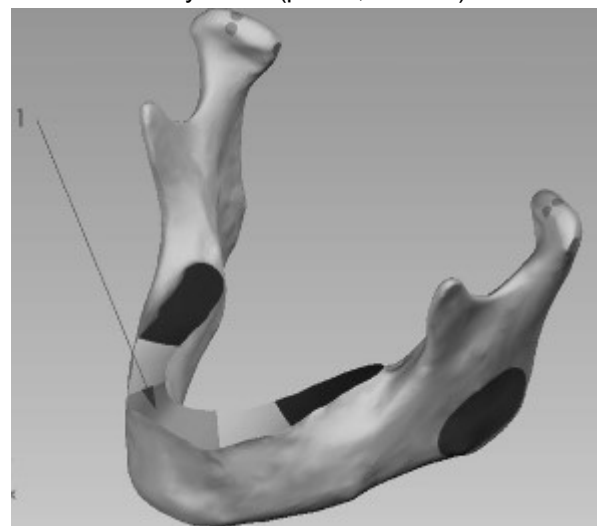


Рис. 5. Модель нижньої щелепи з позначеним місцем прикладання оклюдійних сил.

При моделюванні односторонніх жувальних зусиль більше навантаження суглоб зазнає з непрацюючого боку, що співпадає з результатами дослідження авторів [115], які стверджують, що суглоб балансує стороною більше навантаже-

Актуальні проблеми сучасної медицини

ний, ніж робочої. З працюючого боку найбільш навантажуються верхня (82,808 Н) та задня ділянки (87,38 Н) суглобової головки, що має тен-

денцію та сприяє переміщенню суглобового диска в напрямку до переду (рис. 6 а, б; табл. 2 і 3).

Таблиця 1
Показники величини і напрямку силових реакцій у досліджуваних місцях суглобової головки при прикладанні оклюзійних сил у фронтальній ділянці зубної дуги

Компонент	Пл. 1	Пл. 2	Пл. 3	Пл. 4	Пл. 5
СумХ	0,006	-65,667	16,728	-44,206	76,698
СумУ	-0,016	128,79	-47,208	-0,001	0,016
СумZ	-256,2	-126,53	-13,782	0,003	-0,017
Результ. реакція	256,2	192,12	51,946	44,206	76,698
Компонент	Пл. 1'	Пл. 2'	Пл. 3'	Пл. 4'	Пл. 5'
СумХ	-0,008	63,186	-14,878	46,504	-78,307
СумУ	-0,014	123,86	-42,052	0,007	0,002
СумZ	-262,44	-121,69	-12,267	0,000	0,000
Результ. реакція	262,44	184,78	46,263	46,504	78,307



а)



б)

Рис. 6. Модель нижньої щелепи з позначеними місцями прикладання оклюзійних сил у бічних ділянках: а – молярна зона; б – премолярна та молярна зони.

Таблиця 2
Показники величини і напрямку силових реакцій у досліджуваних місцях суглобової головки при прикладанні оклюзійних сил у бічній ділянці зубної дуги

Компонент	Пл. 1	Пл. 2	Пл. 3	Пл. 4	Пл. 5
СумХ	0,002	6,120	-25,732	-39,494	43,877
СумУ	0,002	-17,274	50,461	0,000	-0,003
СумZ	-109,31	-5,041	-59,563	0,000	0,003
Результ. Реакція	109,31	19,007	75,265	39,494	43,977
Компонент	Пл. 1'	Пл. 2'	Пл. 3'	Пл. 4'	Пл. 5'
СумХ	-0,002	-0,133	29,882	15,646	-43,241
СумУ	-0,005	-0,369	58,582	0,000	0,000
СумZ	-82,808	-0,107	-57,538	-0,002	-0,001
Результ. Реакція	82,808	0,407	87,38	15,646	43,241

Таблиця 3
Показники величини і напрямку силових реакцій у досліджуваних місцях суглобової головки при прикладанні оклюзійних сил в бічній ділянці зубної дуги (зона премолярів і молярів)

Компонент	Пл. 1	Пл. 2	Пл. 3	Пл. 4	Пл. 5
СумХ	0,002	5,696	-25,268	-37,065	41,613
СумY	0,002	-16,084	49,551	0,000	-0,003
СумZ	-107,4	-4,693	-48,669	0,000	0,002
Результ. Реакція	107,4	17,697	73,909	37,065	41,613

Компонент	Пл. 1'	Пл. 2'	Пл. 3'	Пл. 4'	Пл. 5'
СумХ	-0,002	-0,712	30,572	16,805	-44,719
СумY	-0,005	-2,002	59,934	0,000	0,000
СумZ	-85,268	-0,583	-58,866	-0,002	-0,001
Результ. Реакція	85,268	2,204	89,397	16,805	44,719

При моделюванні жувальних зусиль за наявності всіх зон підпор за Echneg спостерігається відносно рівномірний розподіл силових зусиль в усіх досліджуваних частинах суглобових головок (рис. 7, табл. 4).

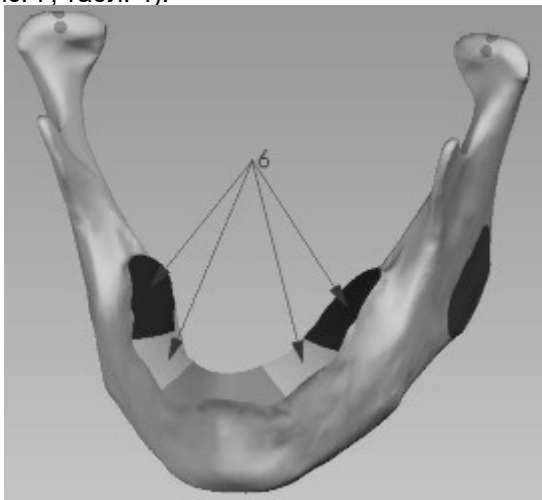


Рис. 7. Модель нижньої щелепи з позначеним місцем прикладання оклюзійних сил при збереженні двосторонніх передніх і задніх зон підпор.

Наведені приклади розподілу жувальних навантажень підтверджують дані про те, що скронево-нижньощелепні суглоби навантажуються переважно компресійним навантаженням під час жувальних і відкушуючих зусиль.

При цьому треба врахувати, що в експериментальних умовах розподіл реакцій в скронево-нижньощелепному суглобі ми визначали під дією статичних навантажень, а в дійсності в процесі функціональних дій нижньої щелепи суглоби будуть піддані кількісно більшому числу навантажень. У процесі відкушування і розжовування їжі характер сил, діючих на суглобові поверхні, ладний, так як величина вертикальних і горизонтальних сил, їх співвідношення між собою міняються. З теоретичного аналізу випливає, що одним з ефективних методів зниження перевантаження суглобів є відновлення цілісності зубного ряду. Перевантажений суглоб не завжди може адаптуватися до змінених умов шляхом ремоделювання своєї структури і форми. І коли перевищуються адаптаційні і ремоделяційні можливості, це приводить до деструктивних змін в СНЩС.

Таблиця 4
Показники величини і напрямку силових реакцій у досліджуваних місцях суглобової головки при прикладанні оклюзійних сил у випадку збереження всіх зон підпор

Компонент	Пл. 1	Пл. 2	Пл. 3	Пл. 4	Пл. 5
СумХ	0,002	-30,225	-0,006	-29,186	50,974
СумY	0,010	59,313	19,087	0,000	0,000
СумZ	-85,461	-58,231	-0,006	-0,006	-0,001
Результ. реакція	85,461	88,444	19,087	29,186	50,974

Компонент	Пл. 1'	Пл. 2'	Пл. 3'	Пл. 4'	Пл. 5'
СумХ	0,023	29,263	0,009	30,116	-51,673
СумY	0,008	57,374	20,44	0,002	0,005
СумZ	-87,839	-56,389	-0,010	0,011	0,001
Результ. реакція	87,839	85,583	20,44	30,116	51,673

Встановлено, що під час однобічного навантаження нижньої щелепи, більше навантаження зазнає СНЩС з непрацюючого боку, розподіл сил у випадку дій оклюзійних навантажень на фронтальну частину зубної дуги сприяє переміщенню суглобового диска назад, а однобічна дія оклюзійних сил на жувальну групу зубів сприяє

переміщенню суглобового диска вперед з працюючої сторони. Отримані у дослідженні показники силових реакцій не є прямим відображенням розподілу навантажень у СНЩС, але вони є достатньою підставою для якісного розпізнавання біомеханічних явищ, які відбуваються у скронево-нижньощелепних суглобах.

Висновки

Запропонована тривимірна математична модель нижньої щелепи, створена за допомогою методу скінченних елементів, за своєю суттю є універсальною, може використовуватися в різних цілях, шляхом зміни умов функціонування. Вивчення реакцій, які виникають в СНЩС, дозволить правильно зрозуміти роль біомеханічних процесів у нормі та патології і допоможуть правильно і раціонально підходити до лікування. Знання закономірностей розподілу силових реакцій в СНЩС дозволить більш раціонально і вдумливо проводити профілактику патологічних станів скронево-нижньощелепних суглобів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати експериментального моделювання навантажень та визначення силових реакцій на суглобові головки СНЩС під дією жувальних навантажень на різні ділянки зубного ряду нижньої щелепи будуть покладені в основу подальших клінічних досліджень.

Література

1. Баданин В. В. Нарушение окклюзии – основной этиологический фактор в возникновении дисфункций височно-нижнечелюстного сустава / В. В. Баданин // *Стоматология*. – 2000. – №1. – С. 51–54.
2. Заблоцкий Я. В. Поширеність та структура дефектів зубних рядів у населення м. Львова та Львівської області / Я. В. Заблоцкий, Н. М. Дидик // *Вісник стоматології*. – 2005. – № 4. – С. 77–86.
3. Лабунец В. А. Нормативная потребность взрослого городского населения Украины в стоматологической ортопедической помощи / В. А. Лабунец // *Вісник стоматології*. – 1999. – № 1. – С. 66–69.
4. Неспрядько В. П. Діагностика та ортопедичне лікування розладів скронево-нижньощелепного суглобу, спричинених порушеннями функціональної оклюзії / В. П. Неспрядько, Ю. В. Клітинський // *Науковий вісник національного медичного університету ім. О.О.Богомольця*. – К., 2004. – № 1-2. – С. 62–68.
5. Новіков В. М. Функціонально-анатомічні зміни у скронево-нижньощелепних суглобах після повної втрати зубів / В. М. Новіков // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2005. – Т. 5, вип. 2. – С. 27–29.

6. Драгулеску Д. О реконструкции нижней челюсти, основанной на численном моделировании и обработки изображений / Д. Драгулеску, М. Друкан, Д. Станкиу [и др.] // *Российский журнал биомеханики*. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 45–52.
7. Окклюзия и клиническая практика / под ред. И. Клинберга, Р. Джагера; пер. с англ. М. М. Антоник. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 200 с.
8. Шимода Т. Предварительный анализ нового полного протеза височно-нижнечелюстного сустава с помощью трехмерного метода конечных элементов / Т. Шимода, С. Цуцуми, С. Сумиоши [и др.] // *Российский журнал биомеханики*. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 71–78.
9. Савчук О. В. Потреба населення м. Києва в незнімному протезуванні / О. В. Савчук, В. І. Радько // *Галицький лікарський вісник*. – 2005. – Т. 12, № 1, ч. 1. – С. 86–87.
10. Тверье В. М. Механический фактор развития и функционирования зубочелюстной системы человека / В. М. Тверье, Е. Ю. Симановская, Ю. И. Няшин // *Российский журнал биомеханики*. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 34–42.
11. Хватова В. А. Клиническая гнатология: учебное пособие для слушателей системы последипломного образования профессионального образования врачей / В. А.Хватова – М.: Медицина, 2005. – 295 с.
12. Чуйко О. А. О биомеханике нижней челюсти с односторонними включенными дефектами зубного ряда / А. Н. Чуйко, А. В. Олейник // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*. – 2008. – № 8. – С. 59–62.
13. Kurita H. A study of factors for successful splint capture of anteriorly displaced temporomandibular joint disc with disc repositioning appliance / H. Kurita, A. Ohtsuka, K. Kurashina [et al.] // *J. Oral Rehabil.* – 2001. – Vol.28, № 7. – P. 651–657.
14. Henrikson T. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in girls with normal occlusion and Class II malocclusion / T. Henrikson, E. C. Ekberg, M. Nilner // *Acta Odontol. Scand.* – 1997. – Vol. 55, № 4. – P. 29–235.
15. Kostrzewa-Janicka A. Przebudowa powierzchni stawowych stawu kroniowo-żuchwowego związanych z przemieszczeniem krążki / A. Kostrzewa-Janicka, A. Pyltewski // *Prot. Stom.* – 1998. – Т. 51, № 2 – S. 85–93.
16. Majewski S. Badanie zespołu ruchowego narządu żucia jako podstawa rozpoznania zaburzeń czynnościowych układu stomatognatycznego-praktyczny opis metody / S. Majewski // *Poradnik stomatologiczny*. – 2002. – № 9. – S. 5–10.
17. Meyer G. Leczenie z zastosowaniem szyn nagzywuch / G. Meyer // *Guintessence*. – 2007. – Т. 1, № 4. – S. 242–254.
18. Mosurska D. Rehabilitacja ruchowa u chorych z dysfunkcją narządu żucia - przegląd stosowanych metod kinezyterapeutycznych i ich skuteczności / D. Mosurska, B. Latała, J. Otfinowski [i in.] // *Poradnik stomatologiczny*. – 2007. – Rok VII, № 3. – S. 28–32.
19. Stos B. Szyny okluzyjne stosowane powszechnie w protetycznej rehabilitacji zaburzeń czynnościowych narządu żucia / B. Stos, M. Piñut, A. Gala // *Poradnik stomatologiczny*. – 2004. – Rok IV, № 3. – S. 5–10.

Реферат

СИЛОВЫЕ НАГРУЗКИ НА СУСТАВНЫЕ ГОЛОВКИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ОККЛЮЗИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Шибінський В. Я.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, модель нижней челюсти, распределение нагрузок в суставной головке.

В данное время анализ окклюзии и движений нижней челюсти сложился в самостоятельную клиническую дисциплину – гнатологию, за которой суставные компоненты должны быть в гармонии с зубно-челюстной функциональной анатомией. При отсутствии такой гармонии перегруженные структуры и их функциональные поверхности реагируют на ситуацию ремоделированием и деформацией ВНЧС. Нами создан аналог биомеханической модели нижней челюсти человека для обчисления относительной степени давления в ВНЧС на рабочей и балансирующей точках в разных участках суставов. Установлено, что во время односторонней нагрузки нижней челюсти большую нагрузку претерпевает ВНЧС с неработающей стороны, распределение сил в случае действий окклюзионных нагрузок на фронтальную часть зубной оси способствует перемещению суставного диска кзади, а одностороннее действие окклюзионных сил на жевательную группу зубов способствует перемещению суставного диска вперед с работающей стороны. Полученные в исследовании показатели силовых реакций не являются прямым отражением распределения нагрузок в СНЧС, но они являются достаточным основанием для качественного распознавания биомеханических явлений, которые происходят в височно-нижнечелюстных суставах.

Summary

POWER LOAD ON ARTICULAR HEADS OF MANDIBLE DEPENDING ON TYPE OF OCCLUSIVE EFFECT

Shybinskiy V. Ya.

Key words: temporo-mandibular joint, model of the mandible, distribution of loads in articular head.

Nowadays the analysis of occlusion and jaw movements has developed into an independent clinical discipline known as gnathology, by which the articular components must be in harmony with the dentofacial functional anatomy. Without such harmony overloaded structures and their functional surfaces respond to the situation by remodelling and deformation of TMJ. We have designed an analogue of biomechanical model of human mandible to calculate the relative degree of TMJ pressure on the working and balancing sites in different parts of the joints. It was established that during the one-sided burden of lower jaw, inactive side of TMJ underwent more load, and the distribution of forces in case of occlusal loads on the frontal part of the dental arch contributed to the displacement of the articular disc backwards and unilateral action of occlusal forces on chewing group of resulted in the displacement of the articular disc forward of the working part. The findings of power responses obtained could not be considered as a direct reflection of the load distribution in TMJ, but they may serve as sufficient grounds for the qualitative detection of biomechanical phenomena that occur in the temporo-mandibular joint.

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.61-003.4-616.12

Абдельрахман Майсара

ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ КІСТ НИРОК

Харківський національний медичний університет

У статті відображені результати динаміки показників вираженості артеріальної гіпертензії в залежності від локалізації кіст нирок. 123 пацієнта, що увійшли в дослідження, розділені на 4 групи в залежності від топографії кісти нирки: в I групі (34 хворих) солітарні кісти розташовувалися у верхньому сегменті нирки; в II групі (30 пацієнтів) - в середньому сегменті, у 32 спостереженнях проста кіста нирки була локалізована в нижньому полюсі нирки (III група спостереження), і в IV групу виділили 27 пацієнтів, у яких була діагностована парапелівікальна кіста. Ефективність терапії у пацієнтів з локалізацією кіст у верхньому полюсі склала 73,5% (25 пацієнта), в середньому - була досягнута в 60% (18 хворих), в нижньому - в 68,8% (22 пацієнти). Найбільш ефективною в плані зниження АТ пункційна склеротерапія виявилася в групі парапелівікальних кіст - зниження більше 15 мм рт.ст. в 77,8% (21 пацієнт). Виконання пункційної склеротерапії кіст нирок сприяє нормалізації артеріального тиску і підтверджує теорію передування ренальних кіст розвитку симптоматичної АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, кісти нирок, пункційна склеротерапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри урології, нефрології і андрології Харківського національного медичного університету «Розробка і впровадження ефективних методів і засобів профілактики, діагностики і лікування найбільш важливих захворювань і травм», № державної реєстрації № 0198U002627.

Вступ

Загальносвітова статистика свідчить про те, що при обстеженні населення у віці понад 40 років, приблизно у 25% виявляють кісти нирок, а до 60-70 років цей показник досягає 60% [3]. Також відомо, що у 20% хворих на кістозні ураження нирок спостерігається симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ), яка є основним показником до хірургічного або малоінвазивного видалення кісти [7]. На думку багатьох фахівців, основним чинником агресивної дії простої кісти на кровопостачання паренхіми нирки служить високий тиск, що створюється в порожнині кістозного утворення та призводить до виражених атрофічних і ішемічних змін в нирковій паренхімі [4, 8].

Розташування кістозного утворення в області верхнього полюсу нирки сприяє компресійній дії кісти на тканині надниркової залози, що сприяє підвищенню показника артеріального тиску (АТ) через синтез клітинами мозкового шару надниркових залоз у відповідь на компресію гормонів симпатoadреналової системи, що мають пряму судинозвужувальну дію. Локалізація кісти в нижньому і середньому сегменті нирки сприяє ризику розвитку уродинамічних порушень. Неадекватний пасаж сечі по верхніх сечових шляхах є одним з ключових патогенетичних предикторів розвитку пієлонефриту, який у свою чергу, стимулює дифузні склеротичні процеси в сполучній тканині, призводить до склерозу ренальних судин і порушення гемодинаміки паренхіми нирки.

Цим обумовлюється розвиток ниркової ішемії з наступним формуванням симптоматичної АГ [1, 2, 5, 6].

Парапелівікальне розташування кісти також може ускладнюватися АГ внаслідок стиснення центральних ниркових або внутрішньониркових судин, що призводить до атрофії ниркової паренхіми. Також гіпертензія може виникати при локалізації кісти в нирковій мисці, яка провокує стиснення верхньої третини сечоводу і сприяє порушенню відтоку сечі [9].

Аналіз сучасної літератури показав вкрай обмежену кількість даних про залежність АГ від локалізації кістозного утворення нирки, що представляється важливим чинником в генезі артеріальної гіпертензії і в прогнозуванні позитивних результатів лікування простих кіст нирок.

Мета дослідження

Вивчити динаміку показників вираженості артеріальної гіпертензії залежно від локалізації кіст нирок.

Матеріали і методи дослідження

За 2011-2015 рр. в КЗОЗ "Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала" знаходилося на обстеженні та лікуванні 276 пацієнтів з кістами нирок різної локалізації. Лікування в об'ємі черезшкірної пункційної склеротерапії отримали 175 (63,4%) хворих. З цієї групи були відібрані 123 пацієнти для подальшого дослідження. Середній вік хворих склав

59,1±6,42 років. Чоловіків було 55 (44,7%), жінок - 68 (55,3%).

Клінічні прояви кіст спостерігалися у вигляді симптоматичної АГ у 78 (63,4%) пацієнтів, а у 45 (36,6%) хворих діагностували поєднання АГ з іншими проявами кістозних захворювань нирок (хронічний пієлонефрит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, СКХ).

Пацієнти, що увійшли до дослідження, розді-

лені на 4 групи залежно від топографії кісти нирки: в I групі (34 хворих) солітарні кісти розташовувалися у верхньому сегменті нирки; у II групі (30 пацієнтів) - в середньому сегменті, в 32 спостереженнях проста кіста локалізувалася в нижньому полюсі нирки (III група спостереження), і в IV групу виділили 27 пацієнтів, у яких діагностували парапелівікальну кісту (табл. 1).

Таблиця 1
Характеристика груп пацієнтів залежно від локалізації кіст

Групи	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
I (верхній полюс)	34	27,6
II (середній сегмент)	30	24,4
III (нижній полюс)	32	26,1
IV (парапелівікальне розташування)	27	21,9
ВСЬОГО	123	100%

Усім пацієнтам (n=123) виконували черезшкірну пункційну склеротерапію кіст. Це втручання проводили під ультразвуковим наведенням в умовах місцевої анестезії з аспірацією вмісту кіст з наступною інстиляцією склерозанту (етиловий спирт 96%) в об'ємі 10% евакуйованій рідині. Вміст в обов'язковому порядку направляли на цистологічне дослідження.

Критеріями ефективності лікування вважалося зниження цифр артеріального тиску як мінімум на 10 мм рт.ст. або навіть до нормальних

значень (згідно ВОЗ, 1999: систолічний АТ ≤ 140 мм рт.ст.; діастолічний АТ ≤ 90 мм рт.ст.;).

Моніторинг АТ проводили до пункції, після процедури протягом 2 годин, на 7 добу та на 30 добу. Отримані дані зіставлялися з топографією кістозного утворення.

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка показників АТ приведена в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2
Динаміка значень рівня систолічного АТ у обстежуваних хворих

Групи	До лікування	Протягом 2 годин після пункції	На 7 добу	На 30 добу
I (n=34)	152,1±3,8	155,2±2,9	126,7±4,0	128,5±3,5
II (n=30)	148,2±4,5	155,1±4,1	130,4±3,5	129,5±3,6
III (n=32)	142,3±4,3	154,2±4,2	137,2±5,7	131,7±4,9
IV (n=27)	152,5±3,4	156,7±4,2	145,1±3,2	140,6±5,0

Таблиця 3
Динаміка значень рівня діастолічного АТ у обстежуваних хворих

Групи	До лікування	Протягом 2 годин після пункції	На 7 добу	На 30 добу
I (n=34)	100,5±2,4	102,1±1,65	88,2±2,6	89,6±0,7
II (n=30)	103,4±1,0	105,2±1,1	87,3±2,7	88,1±3,6
III (n=32)	99,8±1,9	103,3±2,3	93,5±4,3	90,1±5,3
IV (n=27)	101,7±3,0	103,6±2,4	90,3±5,4	85,3±3,0

Черезшкірна пункційна склеротерапія кіст нирки сприяла зниженню показників артеріального тиску у всіх групах. Виражені зміни спостерігалися у пацієнтів з локалізацією кіст у верхньому полюсі (показник систолічного артеріального тиску 152,1 ± 3,8 до лікування знизився до 128,5 ± 3,5 мм рт.ст. на 30 добу після лікування, діастолічного - з 100,5 ± 2,4 до 89,6 ± 0,7 мм рт.ст. відповідно). Ефективність терапії склала 73,5% (у 25 пацієнтів). Серед пацієнтів II групи ефективність лікування була досягнута у 18 хворих (60%) у вигляді зниження цифр систолічного артеріального тиску з 148,2 ± 4,5 до 129,5 ± 3,6 мм рт.ст. і діастолічного з 103,4 ± 1,0 до 88,1 ± 3,6 мм рт.ст. Результати моніторингу рівнів АТ у пацієнтів III групи спостереження також вказують на ефективне зниження цифр систолічного і діастолічного АТ у 68,8% (22 пацієнти) з 142,3 ± 4,3 і 99,8 ± 1,9 до 131,7 ± 4,9 і 90,1 ± 5,3 відповідно.

Найбільш ефективною в плані зниження АТ пункційна склеротерапія виявилася в групі парапелівікальних кіст - зниження більше 10 мм рт.ст. у 77,8% (21 пацієнт) з 152,5 ± 3,4 і 101,7 ± 3,0 мм рт.ст. до 140,6 ± 5,0 і 85,3 ± 3,0 мм рт.ст. відповідно.

Висновки

Ефективність терапії у пацієнтів з локалізацією кіст у верхньому полюсі склала 73,5% (25 пацієнтів), у середньому - була досягнута у 60% (18 хворих), у нижньому - у 68,8% (22 пацієнти). Найбільш ефективною в плані зниження АТ пункційна склеротерапія виявилася в групі парапелівікальних кіст - зниження більше ніж 15 мм рт.ст. у 77,8% (21 пацієнт)

Підсумовуючи дані аналізу впливу розташування кістозного утворення нирки на формування симптоматичної артеріальної гіпертензії, мо-

жна зробити висновок, що саме від локалізації кісти залежать патогенетичні аспекти формування цього захворювання. У нашому дослідженні ми довели, що виконання пункційної склеротерапії кіст нирок сприяє нормалізації АТ та підтверджує теорію передування ренальних кіст розвитку симптоматичної АГ.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення впливу на показники артеріального тиску не лише локалізації, але і розміру кісти.

Література

1. Соловьева А.В. Симптоматические артериальные гипертензии при болезнях почек / А.В. Соловьева // Сочетанная патология в клинической практике: сб. науч. тр., посвящ. юбилею Засл. деятеля науки РФ проф. В.Я. Гармаша. - Рязань, 2011. - С. 25-29.
2. Черенков А.А. Выбор метода лечения при простой симптоматической кисте почки : автореф дисс. на соискание научной

степени канд. мед. наук : спец. 14.01.23 «Урология» / А.А. Черенков. - Москва, 2013. - 24 с.

3. Bisceglia M. Renal cystic diseases: a review / M. Bisceglia, C.A. Galliani, C. Senger [et al.] // *Adv. Anat. Pathol.* - 2006. - Vol.13. - P. 26-56.
4. Hansen K.J. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study / K.J. Hansen, M.S. Edwards, T.E. Craven [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2002. - Vol. 36. - P.443-451.
5. Luscher T.F. Simple renal cyst and hypertension: cause or coincidence? / T.F. Luscher, C. Wanner, W. Siegenthaler [et al.] // *Clin. Nephrol.* - 1986. - Vol. 26. - P. 91-95.
6. Rockson S.G. Solitary renal cyst with segmental ischemia and hypertension / S.G. Rockson, R.A. Stone, J.C Jr. Gunnells // *J. Urol* - 1974. - Vol. 112. - P. 550- 552.
7. Skolarikos A. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review / A. Skolarikos, M.P. Laguna, J.M. de la Rosette // *BJU International.* - 2012. - Vol. 110. - P. 170-178. - doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10847.x
8. Textor S.C. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy / S.C. Textor, L. Lerman // *American journal of hypertension.* - 2010. - Vol. 23 (11). - P. 1159-1169.
9. Winter P. Parapelvic cysts: difficulties in differential diagnosis / P. Winter [et al.] // *Zeit. fur Urol und Nephrol.* - 1989. - Vol. 82, № 5. - P. 237-245.

Реферат

ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ КИСТ ПОЧЕК

Абдельрахман Майсара

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кисты почек, пункционная склеротерапия.

В статье отражены результаты динамики показателей выраженности артериальной гипертензии в зависимости от локализации кист почек. 123 пациента, вошедшие в исследование, разделены на 4 группы в зависимости от топографии кисты почки: в I группе (34 больных) солитарные кисты располагались в верхнем сегменте почки; во II группе (30 пациентов) – в среднем сегменте, в 32 наблюдениях простая киста почки была локализована в нижнем полюсе почки (III группа наблюдения), и в IV группу выделили 27 пациентов, у которых была диагностирована парапелльвикальная киста. Эффективность терапии у пациентов с локализацией кист в верхнем полюсе составила 73,5% (25 пациента), в среднем - была достигнута в 60% (18 больных), в нижнем - в 68,8% (22 пациента). Наиболее эффективной в плане снижения АД пункционная склеротерапия оказалась в группе парапелльвикальных кист - снижение более 15 мм рт.ст. в 77,8% (21 пациент). Выполнение пункционной склеротерапии кист почек способствует нормализации АД и подтверждает теорию предшествования почечных кист развитию симптоматической АГ.

Summary

DEPENDENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION CORRECTION OUTCOMES ON KIDNEY CYSTS LOCATION

Abdelrahman Maisara

Key words: arterial hypertension, kidney cysts, paracentric sclerotherapy.

The article presents results of dynamics of arterial hypertension intensity indices depending on kidney cysts location. 123 patients involved in this investigation were divided into 4 groups depending on kidney cysts topography: in the first group (34 patients) unicameral cysts were in the upper kidney segment; in the second one (30 patients) were in the middle segment. In 32 cases simple kidney cyst was located in the lower part of the kidney (the third group of the observation), the fourth one contained 27 patients, in whom parapelvic cyst was diagnosed. Therapy effectiveness of cysts in the upper segment made up 73,5% (25 patients), 60% (18 patients) for cysts in the middle segment, 68,8% (22 patients) for cysts located in the lower segment. Paracentric sclerotherapy was observed to be the most effective in the group of parapelvic cysts (AP decrease and blood pressure lowering by more than 15 mm Hg was registered in 77,8% (21 patients). Paracentric sclerotherapy of kidney cysts favours arterial pressure normalizing and confirms the theory about renal cysts preceding the development of symptomatic arterial hypertension.

УДК 618.3/7-06-036:616.988:578.826.6:616.523

Аношина Т.М.

ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АСОЦІАЦІЇ ВІЛ ТА ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

Проблема ВІЛ/СНІД не втрачає своєї актуальності. Мета дослідження – розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції. Розрахунки проводили на 2-х групах пацієнток: 1 – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією, у яких виникли виражені ознаки найбільш значимих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плода, прееклампсія, асфіксія при народженні, внутрішньоутробне інфікування); 2 – 115 жінок, у яких не відмічались вказані ускладнення. Розроблений 2-х етапний алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ дозволяє з високою точністю відносити жінок до груп ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту ускладнень у даних жінок. Запропоновані алгоритми є простими в застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованих програм і можуть бути рекомендовані для використання у практичному акушерстві. Проведеним кількісним аналізом (розрахунок інформативності) математично доведено провідну роль активності асоційованого з ВІЛ герпесвірусного процесу у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: ВІЛ, герпесвірусна інфекція, вагітність, акушерські і перинатальні ускладнення, прогноз

Робота є фрагментом НДР «Оптимізація ведення вагітності, пологів та догляду за новонародженими при ВІЛ-асоційованих інфекціях у жінки з метою покращення перинатальних наслідків шляхом розробки та впровадження новітніх технологій діагностики, прогнозування та лікування» (№ державної реєстрації 0115U002155).

Проблема ВІЛ/СНІД не втрачає своєї актуальності. Кількість людей, що живуть з ВІЛ в Україні, продовжує збільшуватися. За оновленими оцінками на початок 2015 р. в країні мешкало майже 223 тисячі таких осіб. В Україні серед ВІЛ-інфікованих осіб переважають чоловіки, але постійно зростає частка жінок – у 2014 р. вона складала 44,2% [1].

Доведено, що перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих часто супроводжується затримкою росту плода, низькою вагою при народженні, антенатальною загибеллю плода, передчасними пологами, несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод [2]. За даними ряду авторів, ці ускладнення частіше виникають внаслідок дії ВІЛ-асоційованих інфекцій, а не ВІЛ [3, 4].

Численні дослідження показали, що у ВІЛ-інфікованих жінок у структурі асоційованих інфекцій з високою частотою виявляється інфікування вірусами герпетичної групи. ВІЛ впливає на клінічні прояви асоційованих інфекцій, які в свою чергу позначаються на реплікації ВІЛ та можуть прискорювати прогресування хвороби. Відомо, що віруси герпесу можуть активувати геном ВІЛ, що знаходиться в стадії провірусу, і є кофакторами прогресування ВІЛ-інфекції в СНІД [5, 6].

На сьогодні доведено, що герпесвірусні інфекції (ГВІ) спричиняють патологічний перебіг гестаційного періоду. У I та на початку II триместрів існує загроза переривання вагітності (20-28%), раннього гестозу (30-33%), бактерійного вагінозу (20%), істміко-цервікальної недостатності (6-8%). У II половині вагітності: частота загрози переривання вагітності ще вища (40-62%), можливі пізні мимовільні викидні, багатоводдя, загроза передчасних пологів (40-82%), прееклампсія (6%), невиношування з передчасним розривом плідних оболонок [5, 7].

Мета дослідження

Розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції.

Матеріал та методи дослідження

Побудова алгоритмів прогнозування здійснювалась на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером з співавторами [8]. Оцінка прогностичної інформативності показників проводиться за формулою дивергенції С.Кульбака.

Розрахунки проводили на 2-х групах пацієнток: 1 – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ, у яких виникли виражені ознаки найбільш значимих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плода, прееклампсія, асфіксія при народженні, ВУІ); 2 – 115 жінок, у яких не відмічались вказані ускладнення, або їх ознаки були недостатньо вираженими.

Отримані результати та їх обговорення

За результатами проведених нами комплексних досліджень встановлено, що на розвиток ускладнень вагітності та порушення стану плода і новонародженого при асоціації ВІЛ та ГВІ впливає ціла низка факторів, серед яких показники, що характеризують перебіг ВІЛ (рівень CD4+ та ВН), анамнестичні показники, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції та ангіогенезу, стану гемостазу та системи імунітету. Загалом ми виділили 25 показників, які можуть бути використані у I половині вагітності при виділенні групи високого ризику гестаційних ускладнень.

По кожній групі розрахована частота зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенції Кульбака обчислена інформативність кожного

фактора, що дозволило виділити 10 найбільш інформативних (інформативність > 30), які можуть застосовуватись для прогнозування гестаційних ускладнень. За нашими даними, найвищу інформативність (> 100) мали показники: «Активність ГВІ», «Мікробіоценоз піхви», «Репродуктивні втрати в анамнезі», «Рівень NO < 2 μ /моль», «Рівень CD4+ < 350 кл./мкл». Такі результати математично підтверджують, що у розвитку гестаційних ускладнень при ВІЛ провідну роль відіграють асоційовані інфекції, зокрема герпесвірусні, стан імунітету та судинної регуляції.

Як основу для побудови алгоритму прогнозування ми обрали послідовну процедуру Вальда в модифікації Генкіна. У відповідності до даної процедури розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) для виділених 10 найбільш інформативних показників і побудована диференційно-прогностична таблиця (ДПТ), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування (табл.1). Показники в даній таблиці розташовані за зменшенням інформативності.

В результаті експериментального прогнозування ми можемо встановити емпіричні пороги на рівні $a_1 = 12$, $a_2 = -12$.

Таким чином I етап (у I половині вагітності)

алгоритму віднесення ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ до групи високого ризику виникнення гестаційних ускладнень можна вважати побудованим.

Пояснимо послідовність його роботи:

1. При обстеженні пацієнтки визначаються значення прогностичних показників, що наведені в диференційно-прогностичній таблиці.

2. Сумі ПК S присвоюється нульове значення

3. Для чергового показника з ДПТ визначається відповідне значення ПК і додається до суми S.

4. Сума S порівнюється з порогоми

5. Якщо S більше або дорівнює величині порога a_1 , то вноситься рішення "Високий ризик гестаційних ускладнень". Робота алгоритму закінчується

6. Якщо S менше або дорівнює величині порога a_2 , то вноситься рішення "Низький ризик гестаційних ускладнень". Робота алгоритму закінчується

7. Доки не розглянуті всі показники, повторюється п.3-6.

8. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

Таблиця 1

Диференційно-прогностична таблиця I етапу прогнозування гестаційних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ

Показник	Значення	ПК
Активність ГВІ	первинна	4,77
	рецидив	-0,28
	латентна	-5,02
Мікробіоценоз піхви	нормоциноз	-2,52
	умовний нормоциноз	-1,36
	помірний дисбіоз	0,39
	виражений дисбіоз	4,09
Репродуктивні втрати в анамнезі	так	2,07
	ні	-1,55
Рівень в крові NO < 2 μ /моль	так	2,18
	ні	-1,33
Рівень CD4+ < 350 кл./мкл	так	1,77
	ні	-1,45
Рівень PIGF крові < 90 пг/мл	так	1,70
	ні	-0,82
Рівень гомоцистеїну > 6,5 мкмоль/л	так	1,64
	ні	-0,59
ВН > 50000 коп./мл	так	1,20
	ні	-0,80
CD3+CD4+/CD3+CD8+ < 0,6	так	1,77
	ні	-0,49
Жінка не працює	так	0,48
	ні	-1,70

Даний алгоритм може бути використаний як при ручному обчисленні прогнозу за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера.

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 50 ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у I половині вагітності і прослідковано результати закінчення вагітності. За прогнозом високий ризик гестаційних ускладнень був у 25 пацієнток (у 22 прогноз справдився), недостатньо інформації – у 5, у інших 20 прогнозувався низький ризик неуспішно-

сті ДРТ і прогноз справдився. Тобто помилкових прогнозів було 3 (точність прогнозування склала – 94,0 %), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а ускладнення виникають.

У II половині вагітності для уточнення ризику гестаційних ускладнень можна провести II етап прогнозування, у якому як один з факторів використовуються результати I етапу (якщо він проводився), а також враховуються: виникнення рецидиву ГВІ та наявність ускладнень I половини вагітності (ранній гестоз та загроза переривання

вагітності), повнота отримання ВАРТ при вагітності, наявність плацентарної недостатності та показники перебігу ВІЛ, стану гемостазу та імунітету у динаміці вагітності. Загалом для аналізу відібрано 24 показники.

За проведеними розрахунками найвищу інформативність (>50) для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у II половині вагітності мали показники, які характеризують дану вагітність (результат прогнозу у I половині, плацентарна недостатність, загроза переривання у I половині вагітності, ранній гестоз), рецидив асоційованих інфекцій (мікробіоценоз піхви, реакти-

вація/рецидив ГВІ), перебіг ВІЛ (рівень CD4+, кількість тромбоцитів), стан судин (рівень NO та PIGF крові).

10 показників з високою інформативністю (> 30) використані для розрахунків ПК і побудови диференційно-прогностичної таблиці II етапу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ (табл. 2).

Послідовність роботи алгоритму II етапу така ж сама як і на I етапі, але з використанням відповідної прогностичної таблиці. В результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні пороги на рівні $a_1 = 12$, $a_2 = -8$.

Таблиця 2
Диференційно-прогностична таблиця II етапу прогнозування гестаційних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ

Показник	Значення	ПК
1. Результат прогнозу I етапу	високий ризик	4,51
	ні	-3,60
2. Плацентарна недостатність	так	2,98
	ні	-2,10
3. Загроза переривання у I половині вагітності	так	2,27
	ні	-1,24
4. Мікробіоценоз піхви	нормоциноз	-1,47
	умовний нормоциноз	-0,07
	помірний дисбіоз	0,53
	виражений дисбіоз	3,88
5. Реактивація/рецидив ГВІ	так	4,08
	ні	-0,49
6. NO < 1,5 μ /моль	так	1,83
	ні	-0,94
7. Рівень CD4+ < 350 кл./мкл	так	3,63
	ні	-0,47
8. PIGF крові < 120	так	1,76
	ні	-0,76
9. Ранній гестоз	так	1,70
	ні	-0,54
Кількість тромбоцитів < 120 10^9 /л	так	1,41
	ні	-0,60

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 50 ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у II половині вагітності і прослідковано результати закінчення вагітності. За прогнозом високий ризик гестаційних ускладнень був у 27 пацієнок (у 22 прогноз справдився), недостатньо інформації – у 6, у інших 17 прогнозувався низький ризик і прогноз справдився. Тобто, помилкових прогнозів було 5 (точність прогнозування склала – 90,0 %), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а ускладнення виникають.

Таким чином, прогнозування гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ проводиться у 2 етапи (рис. 1). У I половині вагітності жінка обстежується і проводиться I етап прогнозування. Якщо отримано результат "Низький ризик гестаційних ускладнень", подальше ведення вагітності проводиться відповідно до протоколів МОЗ України. Якщо результат "Високий ризик гестаційних ускладнень", жінці проводиться додаткове лікування, спрямоване на усунення виявлених патогенетичних ланок розвитку гестаційних ускладнень. У II половині вагітності про-

водяться необхідні обстеження і здійснюється II етап прогнозування. Якщо результат "Високий ризик гестаційних ускладнень", жінці проводиться повторний курс патогенетичного лікування. Застосування такої схеми дозволить знизити частоту виникнення і тяжкість акушерських і перинатальних втрат у таких жінок.

Висновки

Проведеним кількісним аналізом (розрахунок інформативності) математично доведено провідну роль активності асоційованого з ВІЛ герпесвірусного процесу у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Розроблений 2-х етапний алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ дозволяє з високою точністю, яка склала 94,0 та 90,0 % на I і II етапі, відносити жінок до груп ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту ускладнень у даних жінок. Запропоновані алгоритми є простими в застосуванні як при ручному обчисленні, так і за допомогою спеціалізованих програм і можуть бути рекомендовані для використання у практичному акушерстві.

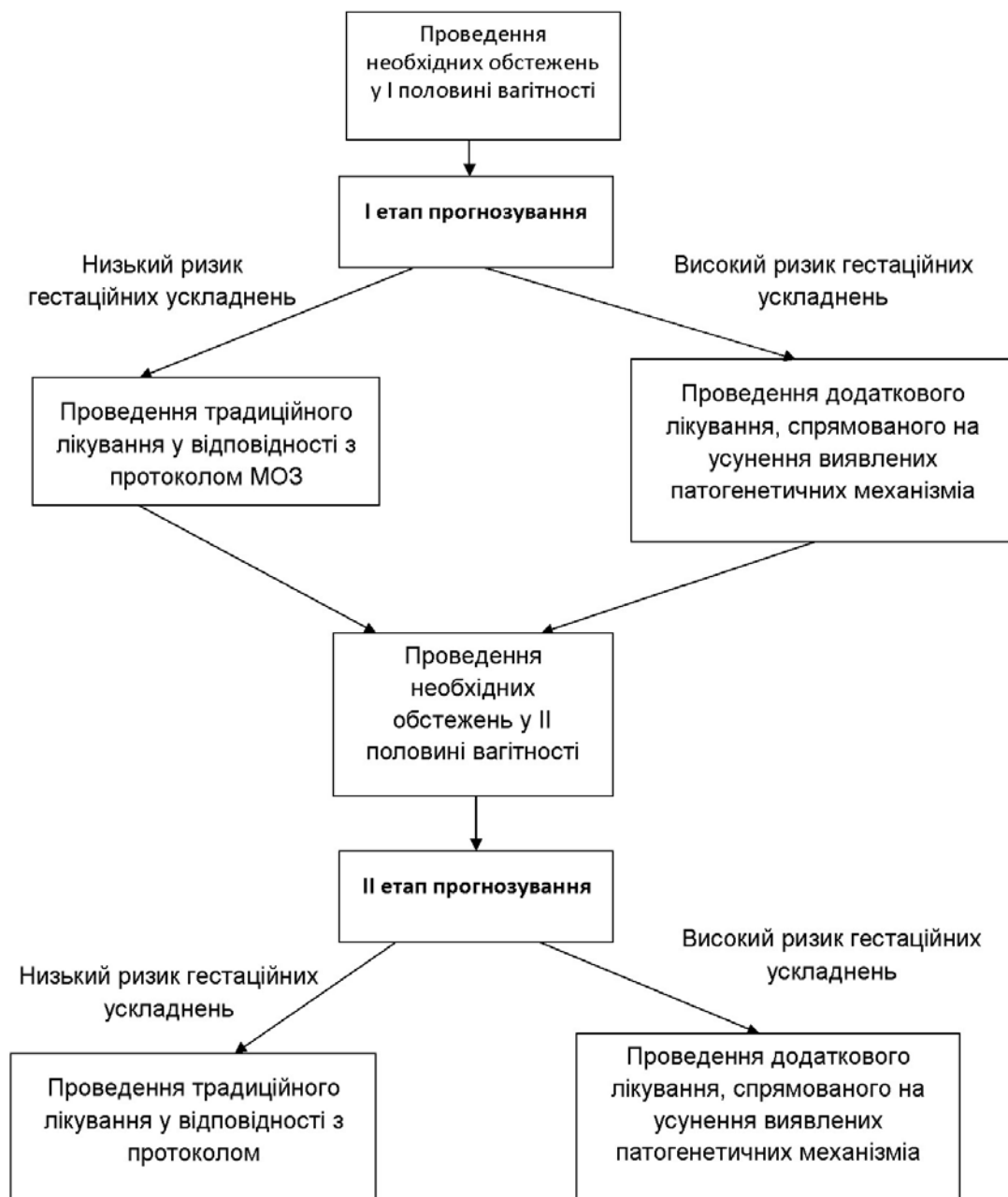


Рис. 1 – Схема проведення 2-х етапного прогнозування ризику гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВ I

Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні // інформаційний бюлетень, No 43, 2015. – 111 с.
2. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. - М.: Медицина, 2003. - 423 с.
3. King C.C. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV / C.C. King, S.R. Ellington, A.P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. - № 11. P.10-23
4. Чернишова Л.І. Вплив перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції в дітей / Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський, І.В. Раус, О.В. Юрченко // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 4(52). – С. 8-13.
5. Кузьмин В.Н. Генитальный герпес в акушерстве и гинекологии - проблема и пути решения / В.Н. Кузьмин // Гинекология. - 2010. - № 4. -С.4-7.
6. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания. Тематический архив. / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. - СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
7. Рандюк Ю.О. Інфекції групи TORCH: ризик ураження плода та стратегія лабораторного моніторингу в період планування і під час вагітності // Ю.О. Рандюк, В.Д. Москалюк, А.М. Сокол // Буквинський медичний вісник. – 2011. - Том 15, № 1ю – С.164-170.
8. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.

Реферат

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АССОЦИИ ВИЧ И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аношина Т.Н.

Ключевые слова: ВИЧ, герпесвирусная инфекция, беременность, акушерские и перинатальные осложнения, прогноз

Проблема ВИЧ/СПИД не теряет своей актуальности. Цель исследования - разработка способа прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при ассоциации ВИЧ и герпесвирусной инфекции. Расчеты проводили на 2-х группах пациенток: 1 - 35 ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией, у которых возникли выраженные признаки наиболее значимых акушерских и перинатальных осложнений (угроза преждевременных родов, дистресс плода, преэклампсия, асфиксия при рождении, внутриутробное инфицирование) 2 - 115 женщин, у которых не отмечались указанные осложнения. Разработан 2-х этапный метод прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ позволяет с высокой точностью относить женщин к группам риска, что позволит вовремя проводить соответствующую терапию и снизить частоту осложнений у данных женщин. Предложенные алгоритмы просты в применении как при ручном расчете, так и с помощью специализированных программ, и могут быть рекомендованы для использования в практическом акушерстве. Проведенным количественным анализом (расчет информативности) математически доказана ведущая роль активности ассоциированного с ВИЧ герпесвирусного процесса в возникновении акушерских и перинатальных осложнений.

Summary

PREDICTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN ASSOCIATED HIV AND HERPES VIRUS INFECTION

Anoshina T. N.

Key words: HIV, herpes virus infection, pregnancy, obstetric and perinatal complications, prognosis.

HIV / AIDS challenges are still urgent. The purpose of research was to develop ways to predict obstetric and perinatal complications in associated HIV and herpes virus infection. Calculations were carried out on 2 groups of patients: 1 group involved 35 HIV-infected pregnant women with herpes infection who developed marked signs of the most important obstetrical and perinatal complications (threatening premature labour, fetal distress, preeclampsia, birth asphyxia, intrauterine infection); 2 group included 115 women who did not manifest above mentioned complications. This two-stage method developed for predicting obstetric and perinatal complications in HIV-infected pregnant women with HVI enables to identify women at risk with high accuracy that in turn allows health care professionals to provide proper therapy and reduce the incidence of complications among the women. The proposed algorithms are easy-to-use for both manual calculations and using specialized software, and can be recommended for introducing into obstetric practice. Quantitative analysis (calculation of informativeness) mathematically proved the leading role of the activity of HIV-associated herpes virus process in the event of obstetric and perinatal complications.

УДК 616-08-039.7-616.697-612.015.39

Антонян І.М., Березна Т.В., Чепенко А.В.

ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ВИСОКОГО ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

Харківська медична академія післядипломної освіти лікарів
Клініка допоміжної медицини ім. В. І. Грищенка, м. Харків

Лікування чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому залежить від рівня індексу маси тіла, важкості загальних проявів метаболічного синдрому, його тривалості, порушень статевої функції. При цьому відновити андрогенну функцію досить важко, тому що взагалі ефективність терапії є невисокою. Все це виправдовує пошук нових методів лікування патоспермії. У статті розглянуті питання ефективності терапії патоспермії у чоловіків з метаболічним синдромом, проведена порівняльна оцінка ефективності лікування в групах з використанням кольорового доплерівського картування. Аналіз змін показників кровообігу демонструє перспективну методику контролю, що дозволяє провести і вивчити ефективність і результативність рекомендованої патогенетичної терапії у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла.

Ключові слова: патоспермія, метаболічний синдром, кровообіг яєчок.

Робота виконана відповідно до плану наукових робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти і є фрагментом НДР «Розробка та удосконалення ефективності діагностичних і терапевтичних технологій при хірургічних захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів і чоловічої репродуктивної системи», № держ. реєстрації 0198U002627.

Вступ

За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини, в Україні на безпліддя страждає близько 1 млн. подружніх пар, тобто 15-17% [11]. Цей показник в дійсності може бути ще вищим, оскільки за результатами соціологічних опитувань кількість існуючих випадків безпліддя суттєво перевищує число звернень за медичною допомогою з цього приводу [1]. Звіти ВООЗ останніх десятиріч також свідчать про неухильне зниження показників репродуктивного і сексуального здоров'я чоловіків [9, 14].

Сьогодні в розвинених країнах негативне значення в порушенні репродуктивного здоров'я чоловіків має надмірне та незбалансоване харчування, що є однією з головних причин розвитку ожиріння – патології, яка набуває в сучасному світі характеру епідемії [3, 5, 12]. За результатами досліджень, індекс маси тіла (ІМТ) у чоловіків зі зниженою фертильністю є вищим за показник в загальній популяції. При $ІМТ < 19 \text{ кг/м}^2$ (недостатня маса тіла), а також $>30 \text{ кг/м}^2$ (наявність ожиріння) спостерігаються зменшення об'єму яєчок, зміни в передміхуровій залозі, подібні до таких, що бувають при її запаленні, зниження якості сперми зокрема [6, 13].

Лікування чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому (МС) (поєднання абдоминального ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпідемії та артеріальної гіпертонії) залежить від рівня ІМТ, важкості загальних проявів МС, його тривалості, порушень статевої функції. При цьому відновити андрогенну функцію досить важко, тому що взагалі ефективність терапії є невисокою [10]. Багатьма дослідженнями доведено, що хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) у чоловіків стимулює інтерстиціальні клітини статевих залоз, в першу чергу, клітини Лейдига, посилюючи тим самим синтез тестостерону, використовується при первинному і вторинному гіпогона-

дизмі, в лікуванні ОАТЗ [4, 8].

Удосконалення апаратів ультразвукового дослідження дозволяє оптимізувати діагностичний та лікувальний алгоритм в багатьох галузях медицини. Зокрема, при визначенні змін в статевих органах чоловіків з патоспермією згідно протоколу обстеження, почали широко використовувати ультразвукове дослідження, а для оцінки гемодінамики яєчок – кольорове доплерівське картування [7]. Необхідно відмітити, що зображення та візуалізація судин яєчок значно покращуються при використанні методики енергетичного доплера, яка дає більш багате й насичене зображення судин, тканин яєчка та його додатку у всіх відділах.

Мета дослідження

Визначення можливостей кольорового ультразвукового доплерівського картування та імпульсної доплерографії в діагностиці та ефективності комплексної терапії чоловіків з патоспермією на тлі МС.

Матеріали та методи дослідження

У 2012-2015 рр. в клініці репродуктивної медицини ім. акад. В.І. Грищенка на лікуванні та під спостереженням перебували 67 чоловіків з олігоастенотератозоспермією (ОАТЗ) на тлі МС з $ІМТ 30-35 \text{ кг/м}^2$. Середній вік пацієнтів становив $32,7 \pm 3,6$ року (від 29 до 45 років), тривалість захворювання від 10 місяців до 5 років (в середньому $3,9 \pm 1,2$ року).

Діагноз верифікували за результатами спермограми, вимірювання об'єму талії, визначення ІМТ, даними лабораторних досліджень (визначення гормонального статусу, ліпідного профілю, АТ). Всім хворим виконували ультрасонографічне дослідження передміхурової залози та органів калитки.

Пацієнти були розподілені на дві групи. До першої увійшли 32 чоловіка, що отримували

комплексне лікування, а саме: рекомендації щодо зниження ваги, судинні препарати (пентоксифілін ретард 600 мг/добу, екстракт гінґко білоба 40 мг 4 рази/добу), статіни (розувастатин 20 мг/добу). Пацієнтам другої групи (n=35) вищезгадана терапія була доповнена ХГЛ за метою покращення ендокринної функції яєчок (1500 МО 1 раз кожні 4 доби). Результати лікування оцінювали через 12 тижнів (саме такий термін обумовлений повним циклом сперматогенезу - 72-74 доби [4, 8]).

Контрольну групу склали 30 здорових чоловіків, що були донорами сперми.

Ультразвукове доплерівське дослідження чоловіків проводилося на апараті BK MEDICALG 60 S з датчиком частотою 5–10 МГц. Оцінювали об'єм яєчок, стан та ехогенність паренхіми, оболонку, додатків, контури та симетричність, наявність додаткових структур калитки, тобто параметри, що дають важливу інформацію про морфофункціональний стан органу та мають прогностичне значення в лікуванні патоспермії. У режимі кольорового доплерівського картування, а також в імпульсно-хвильовому режимі, досліджували характер кровообігу, структуру судинного дерева яєчок з наступним графічним зображенням спектра доплерівського зсуву частот та швидкостей у обраній судині паренхіми яєчка. Якісними показниками гемодинаміки вважалися пікова систолічна швидкість (ПСШ), кінцева діастолічна швидкість (КДШ) та як об'єктивний критерій стану внутрішньоорганної гемодинаміки використовували індекс резистивності – ІР, який

визначали за формулою $IP = \frac{ПСШ - КДШ}{ПСШ}$.

Результати досліджень та їх обговорення

У нашому дослідженні для артеріального кровообігу яєчок був характерний низький загальний периферичний опір. Спектр кровотоку представлений широкою систолічною і досить високою діастолічною складовими. Капсулярні та паренхіматозні артерії яєчка мали низькорезистентний доплерівський спектр кровотоку з високою діастолічною фазою. За даними різних авторів індекс резистентності в інтрапаренхіматозних судинах яєчка в середньому у дорослих пацієнтів дорівнює $0,57 \pm 0,09$ см/с. Його коливання можуть бути в межах від 0,48 до 0,72 см/сек. За даними А.Р. Зубарева і співавторів, показники пікової систолічної швидкості у внутрішньояєчкових артеріях знаходяться в межах від 8 см/с до 26 см/с (в середньому 12 см/с), індекс резистивності складає від 0,5 до 0,73 (в середньому 0,59) [2].

На початку лікування у пацієнтів 1-ї групи середній об'єм правого яєчка склав $17,1 \pm 0,42$ мл, лівого - $16,2 \pm 0,34$ мл. При вимірюванні об'єму яєчок після 12 тижнів терапії ми отримали об'єм праворуч - $17,3 \pm 0,41$ мл, ліворуч - $16,4 \pm 0,28$ мл. На старті лікувальних заходів у пацієнтів 2-ї групи об'єм правого яєчка дорівнював $16,1 \pm 0,41$ мл, лівого - $17,1 \pm 0,42$ мл. Після лікування об'єм правого яєчка збільшився до $16,9 \pm 0,39$ мл, лівого – до $17,7 \pm 0,42$, що демонструє більш виражене збільшення параметрів сумарного об'єму при використанні в комплексній терапії ХГЛ (табл.).

Таблиця

Динаміка ультразвукових показників кровотоку у хворих на ОАТЗ на тлі МС

Показники кровотоку	Група контролю (n=30)	Ліве яєчко		Праве яєчко	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1 група (n=32)					
Сумарний об'єм яєчок, мл	$18,0 \pm 0,51$	$16,2 \pm 0,34$	$16,4 \pm 0,28$	$17,1 \pm 0,42$	$17,3 \pm 0,41$
ПСШ, см/с	$8,9 \pm 0,29$	$7,7 \pm 0,24$	$8,2 \pm 0,24$	$7,2 \pm 0,25$	$7,6 \pm 0,25$
КДШ, см/с	$4,5 \pm 0,36$	$3,2 \pm 0,32$	$3,4 \pm 0,25$	$3,1 \pm 0,28$	$3,5 \pm 0,35$
ІР	$0,57 \pm 0,09$	$0,48 \pm 0,08$	$0,50 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,7$
2 група (n=35)					
Сумарний об'єм яєчок, мл	$18,0 \pm 0,51$	$17,1 \pm 0,42$	$17,7^* \pm 0,42$	$16,1 \pm 0,41$	$16,9 \pm 0,39$
ПСШ, см/с	$8,9 \pm 0,29$	$7,4 \pm 0,33$	$8,7^* \pm 0,35$	$6,5 \pm 0,28$	$8,0^* \pm 0,44$
КДШ, см/с	$4,5 \pm 0,36$	$3,2 \pm 0,41$	$4,2^* \pm 0,25$	$3,3 \pm 0,35$	$4,6^* \pm 0,33$
ІР	$0,57 \pm 0,09$	$0,52 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,8$	$0,51 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,04$

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірне збільшення параметрів порівняно з даними 1-ї групи.

Відповідно, зростання сумарного обсягу яєчка в 1-й групі ліворуч склало 1,2%, праворуч - 1,1%, що не може розглядатися як достовірна динаміка зростання показників об'єму яєчок. Приріст сумарного об'єму в 2-й групі склав: ліворуч - 3,5%, праворуч - 4,9%, що перевищує аналогічні показники в 1-й групі.

При аналізі артеріального кровотоку в систолічній фазі, а саме пікової систолічної швидкості у пацієнтів 1-ї групи, цей показник у правому яєчку дорівнював $7,2 \pm 0,25$ см/с до лікування та $7,6 \pm 0,25$ см/с - після лікування. Аналогічний швидкісний приріст відбувся ліворуч, до лікування - $7,7 \pm 0,24$ см/с, після лікування - $8,2 \pm 0,24$ см/с. Більш виражене збільшення ПСШ проде-

монстровано в 2-й групі. Якщо до початку дослідження показник дорівнював праворуч $6,5 \pm 0,28$ см/с, а ліворуч - $7,4 \pm 0,33$ см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до $8,0 \pm 0,44$ см/с, а ліворуч - до $8,7 \pm 0,35$ см/с.

КДШ у пацієнтів 1-ї групи у лівому яєчку зафіксована на рівні $3,2 \pm 0,32$ см/с до лікування та $3,4 \pm 0,25$ см/с після лікування, праворуч склала $3,1 \pm 0,28$ см/с до лікування та $3,5 \pm 0,35$ см/с - після лікування. Подібна тенденція відмічена в зростанні показника КДШ у 2-й групі. Якщо стартовий показник складав праворуч $3,3 \pm 0,35$ см/с, а ліворуч - $3,2 \pm 0,41$ см/с, то після 12 тижнів лікування він збільшився праворуч до $4,6^* \pm 0,33$ см/с, а ліворуч - до $4,2^* \pm 0,25$ см/с ($p < 0,05$).

У відсотковому значенні збільшення ПСШ у 1-й групі досягло 5,5% праворуч та 6,5% - ліворуч. Але у 2-й групі підсумковий приріст ПСШ був більш вираженим і дорівнював у правому яєчку 23,1%, у лівому - 17,6%.

Таку саму тенденцію зафіксували по відношенню до показника КДШ: у 1-й групі праворуч – 12,9%, ліворуч – 6,2%. Так саме збільшення показника КДШ у 2-й групі праворуч – 39,4%, ліворуч – 31,2%.

Аналізуючи отримані дані, ми не знайшли достовірних змін в зростанні об'єму яєчок у пацієнтів першої групи, проте у пацієнтів групи, де в терапію патоспермії вводився хоріонічний гонадотропін людини, зростання об'єму яєчок носило демонстративний характер.

При аналізі показників ПСШ нами було виявлено достовірне наростання параметрів кровообігу у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про патогенетичну спрямованість рекомендованої терапії.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення ефективності та впливу препаратів хоріонічного гонадотропіну у чоловіків з патоспермією на тлі метаболічного синдрому може мати значні перспективи у визначенні шляхів та методів лікування чоловіків з неплідністю. Для підтвердження цієї гіпотези необхідні подальші клініко-діагностичні дослідження з вивченням кореляцій між ступенями патоспермії та методиками корекції та впливу на кровообіг та, відповідно, на ендокринну та екзокринну функцію яєчка.

Висновки

Таким чином, аналіз змін показників кровообігу за допомогою кольорового доплерівського картування демонструє перспективну методику

контролю, що дозволяє провести і вивчити ефективність і результативність рекомендованої патогенетичної терапії у пацієнтів з патоспермією на тлі метаболічного синдрому з підвищеним індексом маси тіла.

Література

1. Горпинченко И.И. Мужское бесплодие в Украине, статистика и тенденции / И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, И.О. Сайдакова [и др.]. - ГУ «Институт урологии АМН Украины» г. Киев. - 2013. - Режим доступа <http://med36.com/article/120>
2. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. Уронефрология / А.В. Зубарев, В.Е. Гажонова. - М. : 000 «Фирма Стром», 2002. - 248 с.
3. Калинин С.Ю. Практическая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков. - М. : Практическая медицина, 2009. - 400 с.
4. Купер Т.Г. Физиология созревания сперматозоидов и оплодотворение / Т.Г. Купер, Ч.Х. Юнг // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. - М. : Медицинское информационное агентство, 2005. - Гл. 4. - С. 75-98.
5. Сухих Г.Т. Бесплодный брак. Руководство / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко (ред.). - М. : ГЭОТАРМедиа, 2010. - 784 с.
6. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие / И.А. Тюзиков // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - № 2. - С. 5-10.
7. Ультразвуковая диагностика (практическое руководство). Допплерография / Под ред. В.В. Митькова. - М. : Видар, 1999. - 46 с.
8. Cao Y.X. A successful pregnancy outcome using testicular sperm from an infertile male pretreated with HCG / Y.X. Cao, Z. G. Zhang // Arch. Androl. - 2007. - Vol. 53 (1). - P. 1-3.
9. Examination and processing of human semen. World Health Organization. - Geneva, Switzerland, 2010. - 286 p.
10. Guzick D.S. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men / D.S. Guzick, J.W. Overstreet, P. Factor-Litvak [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345, № 19. - P. 1388-1393.
11. Human reproduction. // ESRE 2016, Helsinki, Finland. - 2016. - Vol.31, Suppl.1. - Режим доступа <https://www.eshre2016.eu/>
12. Jungwirth A. Male Infertility Guideline / A. Jungwirth, T. Diemer, G.R.A. Dohle [et al.]. - European Association of Urology, 2013. - 60 p.
13. Kupelian V. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study / V. Kupelian, R. Shabsigh, A.B. Araujo // J. Urol. - 2006. - № 176. - P. 222-226.
14. World population ageing 1950-2050. Executive Summary. - New York : United Nations Population Division, 2001. - Режим доступа <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>

Реферат

ПУТИ КОРРЕКЦИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВЫСОКОГО ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА
Антонян И.М., Березная Т.В., Чепенко А.В.

Ключевые слова: патоспермия, метаболический синдром, кровообращение яичек.

Лечение мужчин с патоспермией на фоне метаболического синдрома зависит от уровня индекса массы тела, тяжести общих проявлений метаболического синдрома, его продолжительности, нарушенной половой функции. При этом восстановить андрогенную функцию достаточно сложно, потому что эффективность терапии невысока. Все это оправдывает поиск новых методов лечения патоспермией. В статье рассмотрены вопросы эффективности терапии патоспермией у мужчин с метаболическим синдромом, проведена сравнительная оценка эффективности лечения в группах с использованием цветного доплеровского картирования. Анализ изменения показателей кровообращения демонстрирует перспективную методику контроля, позволяет провести и изучить эффективность и результативность рекомендованной патогенетической терапии у пациентов с патоспермией на фоне метаболического синдрома с повышенным индексом массы тела.

Summary

APPROACHES TO CORRECT MALE INFERTILITY BASED ON METABOLIC SYNDROME AND HIGH INDEX OF BODY WEIGHT
Antonian I.M., Berezna T.V., Chepenko A.V.

Key words: pathospermia, metabolic syndrome, blood circulation in testicles.

The success of pathospermia treatment depends on the body weight index, severity of signs of metabolic syndrome, its duration, sexual function disturbances. It is quite difficult to recover androgenic function as the therapy effectiveness is not so productive. That is why it is important to find new of approaches in pathospermia treatment. Therapy effectiveness of pathospermia was thoroughly analyzed in this article; as well as comparative analysis of treatment effectiveness in groups by using colour Doppler mapping was carried out. Analysis of the blood circulation indices demonstrates promising control method that enables performing and studying the efficacy of recommended pathogenetic therapy in patients with pathospermia who have metabolic syndrome with high index of body weight.

УДК 616-089-035.2 - 617.58-002.44- 616.14-08

Арсений И.И.

РОЛЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ФЛЕБОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

В данной статье представлен опыт комплексного лечения трофических язв венозной этиологии путем эндовенозной лазерной абляции большой подкожной вены и её притоков, перфорантных вен голени у 52 пациентов. Рассмотрены особенности техники проведения лазерной коагуляции. 26 пациентам была выполнена аутодермопластика, у которых мы отметили у 23 полное приживление трансплантатов, а у 3 - на 60-70%. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что эндовенозная лазерная коагуляция пораженных вен — надежный, а иногда и единственно возможный метод. Его применение значительно уменьшает операционную травму, определяет низкий процент послеоперационных осложнений и сокращает длительность пребывания больного в стационаре.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, эндовенозная лазерная абляция, трофическая язва, аутодермопластика.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» «Усовершенствование методов профилактики, диагностики и лечения трофических язв нижних конечностей», № государственной регистрации 0167U003411.

Трофические язвы, возникающие в нижних конечностях вследствие нарушения венозной гемодинамики, — предмет постоянных научных поисков оптимальных путей решения лечения таких больных.

Независимо от формы хронической венозной недостаточности (ХВН) (варикозная болезнь (ВБ), посттромбофлебитический синдром (ПТФС), врожденные мальформации сосудов) в основе нарушения трофики кожи и развития язв лежит венозная гипертензия. Вследствие венозной гипертензии запускается целый каскад патологических реакций, которые приводят к нарушению барьерной функции кожи, повреждению ее слоев и дальнейшим некрозам мягких тканей, и массивным экссудативным процессам. В дальнейшем происходит быстрая бактериальная контаминация трофической язвы (ТЯ), которая в ряде случаев может приобретать генерализованный характер [2, 3].

Все виды оперативного лечения направлены на устранение вертикального и/или горизонтального рефлюкса. Наличие горизонтального сброса — наиболее важный фактор возникновения трофических нарушений при венозной патологии нижних конечностей. Причем существует характерная зависимость: чем ниже горизонтальный сброс, тем сложнее коррекция патологии. В связи с этим многие оперативные вмешательства, применяемые при лечении неосложненных форм ВБ, имеют существенные ограничения при трофических язвах, что обусловлено высоким травматизмом мягких тканей голени, высокой вероятностью осложнений (нагноение, некроз кожи и клетчатки), длительными сроками нетрудоспособности, существенными экономическими затратами. Иногда операция, предложенная Линтоном, просто невыполнима из-за гигантских трофических нарушений в виде язв и поражения кожных покровов [1].

Ни один из хирургических методов лечения осложненных форм хронической венозной недостаточности не может претендовать на радикальность. Хирургическое лечение должно быть комплексным, ориентированным на изолированное воздействие на сегменты пораженной вены. Для достижения этой цели важно внедрение малотравматичных или малоинвазивных вмешательств.

Эндовенозная лазерная абляция (ЭВЛА) магистральных подкожных и перфорантных вен предложена в качестве альтернативы классическому хирургическому лечению венозной гипертензии. Данная процедура приводит к окклюзии сосуда в 96-98% случаев, что является хорошим результатом по сравнению с классической операцией [4-8].

Цель исследования

Целью данного исследования явилось определение эффективности эндовенозной лазерной абляции в лечении венозных трофических язв нижних конечностей.

Материалы и методы исследования

В 2013-2015 гг. в клинике ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» прооперировано 52 пациента с трофическими язвами нижних конечностей.

Распределение больных по полу и возрасту выглядело следующим образом: мужчин - 13 (25%), женщин - 39 (75%). По возрасту больные распределились следующим образом: до 39 лет было 8 (8,3%) пациентов, 40-49 лет - 18 (27,8%), 50-59 лет - 20 (34,7%), 60-69 лет - 4 (20,8%), старше 70 лет - 2 (8,3%) больных.

Размеры и локализация язв были различными: до 1 см² у 18 больных, до 5 см² - у 2, до 25 см² - у 10, до 100 см² - у 7 и более 100 см² - у 6. У 2 пациентов циркулярные язвы захватывали до половины площади голени.

При площади трофической язвы от 25 см² и более, сопровождающейся экссудацией и некрозом, возникали определенные трудности при подготовке раневых поверхностей, но они не влияли на выполнение оперативного вмешательства.

Всем пациентам при обследовании выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование вен (УЗДСВ), при котором производилась маркировка перфорантных вен. Во всех случаях выявлена несостоятельность перфорантных вен заднемедиальной группы, являющихся наиболее значимыми в патогенезе трофических язв. Диаметр их составлял 2,5-5,0 мм. Количество несостоятельных перфорантов колебалось от 2 до 5. Из дополнительных методов исследования выполнялись клинические анализы крови и мочи, коагулограмма, биохимические показатели крови, ЭКГ с заключением терапевта.

Для эндовенозной лазерной абляции (ЭВЛА) применялся аппарат лазерной коагуляции «Лика-хирург» (Украина), работающий в трех режимах лазерного излучения – нормальном, модулированном и периодическом с длиной волны 1470 нм.

Результаты исследований и их обсуждение

Оперативное вмешательство в большинстве случаев (49, 94,2%) проводилось под тумесцентной анестезией, 3 (5,8%) - под спинномозговой. ЭВЛА подвергались стволы магистральных подкожных вен в 100% случаев, большая подкожная вена (БПВ) на всем протяжении – у 38 пациентов (73%), БПВ только на бедре – у 4 (7,6%), БПВ на бедре и средней трети голени – 10 (19,2%), малая подкожная вена (МПВ) – у 10 (11,5%). При поражении притоков магистральных подкожных вен на бедре и голени выполнялась минифлебэктомия по Мюллеру-Варади, перфорантные вены на голени лигировались в 100% случаев.

Техника оперативных вмешательств. На начальном этапе проводилась пункция ствола сафенных вен в нижней точке рефлюкса. Диаметр ствола не служил критерием противопоказания для ЭВЛА.

ЭВЛА магистральных сафенных вен. Выделяют несколько вариантов ее выполнения:

1) Антеградная ЭВЛА выполнялась во всех случаях. У внутренней лодыжки пунктировался ствол магистральной подкожной вены. Просвет вены вводился интродьюсер, через него в проксимальном направлении вводился световод до сафено-фemorального соустья, с последующим позиционированием световода на 2 см дистальнее остиального клапана. Зажим снимался и выполнялась абляция по описанной выше методике;

2) ЭВЛА только на бедре и средней трети голени (10 пациентов). Подобные вмешательства выполнялись в тех случаях, если имелась облитерация БПВ на голени. При этом пунктирова-

лась большая подкожная вена в верхней трети голени, дистальная ее часть лигировалась. Выполнялась стандартная для БПВ методика ЭВЛА.

ЭВЛА перфорантных вен. На расстоянии 4-5 см от отмеченного на УЗИ перфоранта производилась пункция. Подфасциально в перфорант вводилась игла с широким просветом. Нахождение иглы в просвете контролировалось интраоперационным УЗИ, а также поступлением крови. Через иглу проводился световод и осуществлялась абляция перфоранта (мощность 0,8 Вт). Подобные операции выполнялись в 100% случаев. Количество перфорантных вен, обнаруженных и подвергнутых лазерной коагуляции, колебалось от 2 до 5.

Минифлебэктомия притоков БПВ и МПВ на голени и бедре выполнялась по стандартной методике: из отдельных проколов кожи на бедре и голени варикозные притоки удаляются микрофлебэктомическим крючком и перевязываются. Швы не накладываются, края проколов стягиваются пористым пластырем «Leofix».

Продолжительность выполнения ЭВЛК - 20-30 мин в зависимости от количества обрабатываемых притоков, перфорантов.

Трофические язвы были у 46 больных (88,1%), но к моменту операции у 5 пациентов язвы зажили. В 14 наблюдениях закрытия язвенных дефектов не требовалось из-за их малых размеров (от 3 до 5 см²). Дерматомная пластика язв голени расщепленным кожным лоскутом выполнена 26 пациентам (50%). Язвенный дефект перед пластикой подвергался хирургической обработке: кюретаж раны, со дна убиралась избыточные грануляционные и рубцовые ткани до появления хорошего капиллярного кровотока. Методика пластики стандартная: заготовка трансплантата безопасным лезвием на бедре, перфорация, размещение на дефекте, фиксация с помощью повязки «Branolind» (Германия). Пересаженный трансплантат закрывался марлевыми шариками, обильно пропитанными раствором антисептика. После завершения операции осуществляли эластическое бинтование голени и бедра пациента на сутки.

Если не выполнялась дерматомная пластика, пациентам разрешалось вставать на следующий день. В остальных случаях соблюдался постельный режим в течение 3 суток.

Средняя длительность лечения после операции: без пластики - 7,1±1,8 дня; с пластикой 12,2±2,6 дня. При выписке продолжалась адекватная компрессионная терапия в течение 2-3 мес., рекомендовался прием венотоников.

С целью оценки эффективности ликвидации рефлюксов всем пациентам перед выпиской выполняли ультразвуковое ангиосканирование. Ни в одном случае рефлюкс не установлен. Болевой синдром исчезал на следующие сутки у всех пациентов, отека мягких тканей не отмечено.

После операции наблюдалось уменьшение местных воспалительных проявлений вокруг трофических язв. Язвенные поверхности у тех пациентов, у которых не производилось закрытие дефектов аутотрансплантатами, очень быстро очищались, и начинался активный рост грануляционной ткани. Через месяц у всех больных язвы зажили. Аутодермопластика выполнена 26 пациентам (50%). Полное приживление трансплантатов (в зависимости от размеров) наступило у 23 (88,5%) из них, у 3 пациентов - на 60 - 70%.

Через год осмотрено 36 пациентов (30,7%). Всем им произведены контрольные УАС. Во всех случаях рефлюкс по перфорантным венам не установлен, реканализация БПВ и МПВ не наступила. Трофические изменения кожи и явления дерматосклероза значительно уменьшились. В одном случае на месте циркулярной язвы голени (после выполненной дермопластики) сохранился язвенный дефект размером 3х6 см.

Средняя длительность пребывания больных в стационаре составила $13,3 \pm 2,3$ дня, в том числе предоперационный период - $2,4 \pm 3,1$, послеоперационный - $10,9 \pm 1,2$ дня.

Выводы

1. ЭВЛК пораженных вен является эффективным способом комплексного хирургического лечения трофических язв при хронической венозной недостаточности.

2. ЭВЛК не только малотравматична, но и позволяет выполнить операцию в ситуациях, когда открытая перевязка перфорантных вен невозможна из-за наличия обширных (циркулярных) трофических язв.

3. Применение ЭВЛК позволяет существенно уменьшить операционную травму; избежать риска гнойно-некротических осложнений; в три раза сократить длительность оперативного вмешательства и в два раза — продолжительность пребывания больных в стационаре.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке эффективного способа санации инфицированных трофических язв перед выполнением операций, направленных на коррекцию венозных гемодинамических расстройств нижних конечностей.

Литература

1. Шевченко Ю.Л. Лазерная облитерация подкожных вен в лечении варикозного расширения подкожных нижних конечностей / Ю.Л. Шевченко, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко Ю. М. [и др.] // Хирургия. - 2010. - № 1. - С. 9-12/
2. Сосудистая хирургия по Хаймовичу: руководство для врачей / [Э. Ашера, А.В. Покровский, А.И. Кириенко и др.] / Под ред. А.В. Покровского; перевод с англ. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. - 685 с.
3. Кириенко А.И. Эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены при варикозной болезни / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. - № 1. - С. 1-6;
4. Carradice. D. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins / D. Carradice, A. Mekako, F. Mazari [et al.] / Br. J. Surg. - 2011. - Vol. 98. - P. 501-510.
5. Amir O. Stratification of highest-risk patients with chronic skin ulcers in a Stanford retrospective cohort includes diabetes, need for systemic antibiotics, and albumin levels / O. Amir, A. Liu, A.L.S. Chang // Ulcers. - 2012. - Vol. 2012. - Article ID 767861. - 7 p.
6. Soares M. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers / M. Soares, C. Iglesias, M. Bland [et al.] // BMJ. - 2009. - P. 338.
7. van Gent W.B. Management of venous ulcer disease / W.B. van Gent, E.D. Wilschut, C. Wittens // The British Medical Journal. - 2010. - Vol. 341. - P. 1092-1096.
8. Viarengo L.M. Endovenous laser treatment for varicose veins in patients with active ulcers: measurement of intravenous and perivenous temperature during the procedure / L.M. Viarengo, G. Si. Riterio-FilhoPuteria [et at.] // Dermatol. Surg. - 2007. - Vol. 33 (10). - P. 1234-1242.

Реферат

РОЛЬ МАЛЫНІВАЗИВНИХ ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ ФЛЕБОГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ВЕНОЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Арсеній І. І.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, ендовенозна лазерна абляція, трофічна виразка, аутодермопластика.

У даній статті представлений досвід комплексного лікування трофічних виразок венозної етіології шляхом ендовенозної лазерної абляції великої підшкірної вени та її притоків, перфорантних вен гомілки у 52 пацієнтів. Розглянуто особливості техніки проведення лазерної абляції. 26 пацієнтам була виконана аутодермопластика, у яких ми відзначили: у 23 - повне приживлення трансплантатів, а у 3 - на 60-70%. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що ендовенозна лазерна абляція уражених вен - надійний, а іноді і єдино можливий метод. Його застосування значно зменшує операційну травму, визначає низький відсоток післяопераційних ускладнень і скорочує тривалість перебування хворого в стаціонарі.

Summary

MINI-INVASIVE SURGICAL TECHNIQUES FOR CORRECTING PHLEBOHEMODYNAMIC DISORDERS IN MANAGEMENT OF TROPHIC ULCERS OF VENOUS ETIOLOGY

Arsenyi I. I.

Key words: chronic venous insufficiency, endovenous laser ablation, trophic ulcer, skin grafting.

This article presents the experience of integrated management of chronic ulcers of venous etiology by endovenous laser ablation of the vena saphena magna and its tributaries, the lower leg perforated veins in 52 patients. The details of the laser ablation procedure were described. 26 patients underwent skin grafting. The outcomes of this surgery were following: 23 patients demonstrated complete engraftment and 3 patients reached 60 - 70% of the outcome desired. The results suggest that endovenous laser coagulation of the affected veins is a reliable and sometimes the only possible technique. This approach considerably reduces surgical trauma, is characterized by low rate of postoperative complications, and reduces the duration of hospital stay.

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-008.9-083.97:57.083.3:57.088.6

Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р.

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИМУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет

В статье рассмотрены дополнительные общие патогенетические факторы развития, сочетанных артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа. Исследовано влияние гормонов жировой ткани и интерлейкинов (ИЛβ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) на прогрессирование метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 в зависимости от массы тела.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, гормонально-метаболические нарушения, иммунные нарушения, оментин, адипонектин.

Данная работа является фрагментом темы НИР «Оптимизация диагностики поражения органов-мишеней и лечебной стратегии у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста», № гос. регистрации 0114U003386.

Сочетанное течение АГ и СД 2 типа является компонентом метаболического синдрома [3]. По данным эпидемиологических исследований, при сочетании АГ и СД 2 типа риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, уремии – в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [1].

Основной причиной увеличения частоты СД 2 типа при АГ является возросшая среди населения распространенность избыточной массы тела и ожирения [6]. Проспективные исследования у мужчин и женщин доказали взаимосвязь ожирения и СД 2 типа. Почти 90% больных СД 2 типа имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором риска диабета. Риск развития СД 2 типа возрастает по мере нарастания массы тела, увеличения степени и длительности ожирения. Риск развития СД 2 типа увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз – при ожирении II степени и более чем в 10 раз – при III-IV степени ожирения [4].

У лиц с ожирением риск развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин, что было показано в Фрамингемском исследовании. Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. В большей степени повышенная смертность была обусловлена сердечно-сосудистой патологией [5].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах патологического накопления жировой ткани. Вместе с тем доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [2]. Выявлено, что адипоциты подобно Т-лимфоцитам и макрофагам продуцируют цитокины и участвуют в активации комплемента, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый, сис-

темный характер невысокой интенсивности [7].

Многочисленные исследования демонстрируют, что цитокиновый дисбаланс в большой степени сопряжен с повышенными рисками сосудистых осложнений. Поэтому актуальным является изучение патогенетического взаимодействия оментина, адипонектина и интерлейкинов (ИЛβ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) с метаболическими нарушениями у пациентов с АГ и СД 2 типа.

Цель исследования

Изучить влияние адипокинового и интерлейкинового дисбаланса на развитие и прогрессирование метаболических нарушений у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Обследовано 75 пациентов с АГ II стадии и 2-й степени (43 мужчин и 32 женщины). Средний возраст пациентов составил 54,7±5,4 года. Пациенты разделены на группы: 1-я группа (n=38) пациенты с АГ без СД 2 типа; 2-я группа (n=37) с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Диагноз абдоминального ожирения (АО) устанавливался на основании критериев, принятых ВООЗ (1997), проводили антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и степени ожирения согласно критериям IDF (2015). Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно общих рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD, 2013). Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет: гликемия натощак не выше 8,5 ммоль/л, постпрандиальная гипергликемия не выше 11 ммоль/л и уровень HbA1c не выше 9%.

Уровень оментина определяли методом им-

муноферментного аналізу с помощью набора реагентов «BioVendor» (Чешская Республика). Содержание адипонектина (АН) в сыворотке крови, фактора некроза опухолей - альфа (ФНО- α) и С - реактивного протеина (СРП) исследовали иммуноферментным методом с набором реагентов «DRG» (США). Содержание ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Протеиновый контур» (С.Петербург). Исследование липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови, липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) определяли по формуле Friedewald W.T.: $\text{ХСЛПНП (ммоль / л)} = \text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ТГ} / 2,22)$. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин, (инсулин натошак (мкЕД / мл)} \times \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} / 22,5$. При индексе $\text{НОМА-IR} > 2,77$ пациентов считали инсулинорезистентными. Концентрацию глюкозы крови натошак (ГКН) и инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов DRG (США). Для оп-

ределения толерантности к глюкозе проводили пероральный глюкозотолерантный тест. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 8.0 с использованием t-критерия Стьюдента и методов непараметрической статистики.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты анализа трофологического статуса выявили характерные особенности в обеих группах. Пациенты с ИМТ в пределах 18,5—24,9 кг/м² (4 больных) выявлены в группе с изолированным течением АГ, ожирение III степени (ИМТ больше 40,0 кг/м²) наблюдалось у двух пациентов с АГ и у 6 больных с сочетанным течением с СД 2 типа. Преимущественное большинство пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания (65,1% и 54,6% соответственно) были с ИМТ в пределах 30—34,9 кг/м². При этом, среди пациентов с АГ ИМТ 30—34,9 кг/м² преобладали мужчины (67,2%), а с ИМТ 35—39,9 кг/м² и больше – женщины (74,6%).

Нарушения липидного спектра сыворотки крови (табл. 1), достоверно чаще встречались у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (62,6% и 44,2%, соответственно; $p < 0,05$). Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с АГ и СД 2 типа в 1,4 раза ($p < 0,05$) превышал показатели пациентов 1-й группы и в 2,5 раза - показатели группы контроля ($p < 0,05$).

*Таблица 1
Характеристика липидного спектра у обследованных пациентов (M \pm SD)*

Показатели	Контрольная группа	АГ n =38	АГ + СД 2 типа n =37	P
ХС ммоль/л	5,1 \pm 2,4	5,8 \pm 2,3	6,1 \pm 2,7	$p_{1-2} = 0,47$ $p_{1-3} = 0,32$ $p_{2-3} = 0,72$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 \pm 0,6	1,0 \pm 0,5	0,7 \pm 0,45	$p_{1-2} = 0,54$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,007$
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 0,7	1,9 \pm 1,0	2,7 \pm 1,6	$p_{1-2} = 0,73$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,0002$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 \pm 1,54	3,68 \pm 1,6	4,04 \pm 2,0	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{1-3} = 0,055$ $p_{2-3} = 0,33$

Снижение уровня ХС ЛПВП у больных с АГ и СД 2 типа наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (53,2% и 21,0%, соответственно; $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы с ИМТ 30—34,9 кг/м² отмечался более низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе сравнения ($p < 0,05$). Прогрессирование нарушений липидного спектра у пациентов с сочетанным течением заболевания напрямую зависело от ИМТ: максимальные показатели ХС и ТГ наблюдались с ИМТ 35-40 кг/м² ($p = 0,242$, $p = 0,062$ соответственно), а концентрация в сыворотке крови ХС ЛПВП имела наиболее низкое значение ($p = 0,042$).

Сочетание АГ и СД 2 типа способствовало увеличению коэффициента атерогенности в 2,3 раза в сравнении с контролем (4,8 [4,2; 5,7], p

$= 0,0004$) и в 1,2 раза с группой сравнения (3,1 [1,76; 3,56], $p = 0,000$), что свидетельствовало о достоверном наличии атеросклеротических изменений в сосудах.

Анализ показателей индекса НОМА-IR у пациентов обеих групп свидетельствовал о том, что максимальные значения индекса НОМА-IR, инсулина и С-пептида имели место у пациентов 2-й группы в сравнении с показателями 1-й группы и контролем ($p = 0,000$; $p = 0,006$; $p = 0,004$; соответственно) (табл. 2), что свидетельствовало о прогрессировании инсулинорезистентности в условиях гиперинсулинемии, связанной с наличием СД 2 типа. Индекс НОМА-IR превышал показатели контроля в 2 раза в группе пациентов с изолированным течением заболевания и в 2,2 раза был достоверно выше у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа ($p = 0,004$).

Таблица 2
Характеристика показателей инсулинорезистентности у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	Контрольная группа n = 20	АГ n =38	АГ+СД 2 типа n =37	P
НОМА-IR	1,64 ±0,56	4,47 ±2,6	5,44 ±3,2	p ₁₋₂ =0,00001 p ₁₋₃ =0,00001 p ₂₋₃ =0,15
Инсулин, мкЕд/мл	5,58 ±2,3	11,1 ±5,7	13,7±7,6	p ₁₋₂ =0,0003 p ₁₋₃ =0,0002 p ₂₋₃ =0,047
С-пептид, нг/мл	0,49±0,25	0,96±0,53	1,3 ±0,75	p ₁₋₂ =0,0004 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,062

Установленные статистически значимые взаимосвязи между уровнем НОМА-IR и уровнем глюкозы (r=0,42; p=0,06), С-пептида (r=0,64; p=0,0001), ИМТ (r=0,54; p=0,0054) и уровнем ХС (r=0,64; p=0,056) подтверждают гипотезу о ключевом значении ИР в развитии и прогрессировании метаболических изменений, которые взаимосвязаны с гиперинсулинемией и дислипидемией и ассоциированы с воспалением и развитием атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с АГ наблюдалось в 9,6% случаев (p<0,05), тогда как у пациентов 2-й группы в

96,5% (p<0,05). Достоверное повышение HbA1c у пациентов 2-й группы в сравнении с контролем (p<0,05) свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен и неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена (табл. 3). У пациентов 1-й группы в 6,2% наблюдалось достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) относительно группы контроля (p<0,05), что объясняется наличием абдоминального ожирения, поскольку избыточная масса тела является одной из причин развития ИР, максимального значения этот показатель составил у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p<0,05).

Таблица 3
Характеристика показателей углеводного обмена у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	Контроль n = 20	АГ n =38	АГ+СД 2 типа n =37	P
Глюкоза, (ммоль/л)	4,27 ± 2,34	6,26 ± 3,75	7,76 ± 3,92	p ₁₋₂ =0,034 p ₁₋₃ =0,0003 p ₂₋₃ =0,074
HbA1c (%)	4,5 ± 2,4	6,3 ± 3,63	8,7 ± 4,16 ¹	p ₁₋₂ =0,0966 p ₁₋₃ =0,0002 p ₂₋₃ =0,0054
ГТТ, ммоль/л	5,16 ± 3,6	10,42 ± 4,89	13,9 ± 7,26	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0000 p ₂₋₃ =0,01

Анализ изменений адипонектина (АН) в сыворотке крови у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания установил снижение уровня АН в обеих группах пациентов в сравнении с контролем, наиболее выраженная гипoadипонектинемия наблюдалась у пациентов с сочетанным течением АГ и СД типа 2 (p<0,05) и отрицательно коррелировал с индексом НОМА-IR (r= -0,52; p <0,05), содержанием ТГ (r= -0,52; p <0,05), уровнем глюкозы (r= -0,44; p <0,05), ИМТ (r=-0,44; p <0,05) и HbA_{1c} (r=-0,57; p <0,01), что подтверждает его участие в развитии и формировании ИР и влиянии на углеводный и липидный обмен.

В обеих группах наблюдалось достоверное повышение уровня ФНО-α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Наибольшее увеличение показателя в 2,6 раза (p <0,001) наблюдалось при сочетании АГ и СД 2

типа. Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных (p <0,05). Наибольшее увеличение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p <0,05) и коррелировал с ИМТ (r=0,47; p <0,001), уровнем ГКН (r=0,44; p <0,001), уровнем ТГ (r=0,35; p <0,04), индексом НОМА-IR (r=0,43; p <0,001).

Установлено, что уровень АН уменьшался в линейной регрессии с ИМТ у пациентов с сочетанным течением заболевания: у пациентов с ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м² средний уровень АН составил 12,2 ± 3,6 нг/мл, а с ИМТ 35,0 -39,5 кг/м² показатель составил 7,4 ± 2,2 нг/мл (p<0,05), что может рассматриваться как маркер прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у данной категории пациентов (табл. 4).

Таблиця 4
Показатели гормонов жировой ткани и маркеров воспаления у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (M±SD)

Показатели	Контрольная группа, n=20	2-я группа ИМТ = 25,0 – 29,9 г/м ² ; n=20	ИМТ = 30,0 – 34,9 кг/м ² ; n=10	ИМТ = 35,0 -39,5 кг/м ² ; n=7	p
АН, нг/мл	13,6±7,1	12,4± 5,7	10,26 ±4,85 p ₂₋₃ =0,24	7,3 ±3,83 p ₂₋₄ =0,06 p ₃₋₄ =0,24	p ₁₋₂ =0,43 p ₁₋₃ =0,085 p ₁₋₄ =0,053
Оментин нг/мл	397,6 ± 5,3	321,52 ± 14,92	276,52 ± 1,92 p ₂₋₃ =0,26	252,52 ± 14,92 p ₂₋₄ =0,04 p ₃₋₄ =0,22	p ₁₋₂ =0,23 p ₁₋₃ =0,073 p ₁₋₄ =0,054
ФНО-α, пг/мл	5,24 ± 3,3	7,6 ± 3,63	10,4 ± 4,93 p ₂₋₃ =0,087	14,1 ±6,64 p ₂₋₄ =0,002 p ₃₋₄ =0,14	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,0004 p ₁₋₄ =0,0001
СРП, мг/л	3,79 ± 1,83	4,8 ± 1,91	7,6 ± 3,85 p ₂₋₃ =0,002	11,4 ±6,1 p ₂₋₄ =0,0002 p ₃₋₄ =0,13	p ₁₋₂ =0,24 p ₁₋₃ =0,0002 p ₁₋₄ =0,0001

Концентрация уровня оментина в сыворотке крови была достоверно ниже у пациентов с сочетанной патологией в 1,5 раза по сравнению с пациентами с АГ (p <0,001). Отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием оментина в плазме крови и показателями САД (r = -0,61; p <0,05), ДАД (r = -0,68; p <0,001), ИМТ (r = -0,36; p <0,05), уровнем ТГ (r = -0,44; p <0,001), СРП (r = -0,38; p <0,001), ФНО-α (r = -0,44; p <0,001). Положительная корреляционная взаимосвязь установлена между уровнем оментина и содержанием ХС ЛПВП (r = 0,46; p <0,001) и АН (r = 0,44; p <0,05). Установлена об-

ратная связь между уровнем оментина и глюкозы (r = -0,34; p <0,05), индексом НОМА-IR (r = -0,46; p <0,001), что свидетельствует о влиянии оментина на прогрессирование метаболических нарушений и развитие атеросклероза у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа.

При анализе иммунометаболических показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО-α в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (p <0,05) (табл. 4). Наибольшее увеличение показателя в 4,1 раза (p <0,05) наблюдалось при сочетании АГ и СД 2 типа.

Таблиця 5
Показатели уровня интерлейкинов у пациентов обследованных групп (M ± m)

Показатели	Контроль (n=20)	АГ (n=38)	АГ + СД 2 типа (n=37)
ИЛ-1β, пг/мл	36,8±5,6	86,2±6,3	93,1±9,5 ^{1#}
ИЛ-6, пг/мл	19,1±1,2	33,5±3,7	36,4±4,3 ^{1#}
ИЛ-4, пг/мл	42,9±2,4	69,1±3,4	79,4±2,1 ^{1#}

Примечание: * P <0,05 - достоверность различий в сравнении с группой контроля;
P <0,05 - достоверность различий в сравнении с пациентами третьей группы.

У всех обследованных больных имело место достоверное повышение уровня ИЛ-1β относительно контрольной группы (p <0,05) (табл. 5), наиболее выраженное у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа (p <0,05). Выявлены отрицательные статистически значимые взаимосвязи с оментином и адипонектином (r = -0,34, p <0,01; r = -0,42, p <0,01) соответственно, что связано со стимуляцией синтеза белков острой фазы воспаления. Отмечено повышение активности ИЛ-4, на 22,3% (p <0,001) и прямая взаимосвязь ИЛ-4 с ИЛ-1β (r = 0,42, p <0,01) и ИЛ -6 (r = 0,44, p <0,01) указывала на компенсаторный, взаиморегулирующий характер активности ИЛ-4, направленный на стабилизацию воспалительного процесса. Установленные закономерности при сочетанном течении АГ и СД 2 типа дополнительно подчеркивают системность и закономерность метаболических нарушений. Определена отрицательная корреляционная связь между ИЛ-6 (r = -0,46, p <0,01; r = -0,42, p <0,01) оментином и АН соответственно, что подтверждает антиатерогенный характер данных адипокинов. Положительная корреляционная связь с ИМТ (r = 0,44; p <0,01), говорит о

повышении активности ИЛ-6 с увеличением степени ожирения, что способствует прогрессированию метаболических нарушениях и инсулинорезистентности у пациентов с АГ и СД 2 типа.

Выводы

Изучены особенности гормонально-метаболических нарушений у пациентов с сочетанным течением АГ и СД 2 типа, наиболее значимыми являются показатели нарушения липидного и углеводного обмена, развитие инсулинорезистентности и системного воспаления. Установлено, что все проявления метаболических нарушений резко возрастают с повышением ИМТ.

Доказана тесная патогенетическая связь между метаболическими нарушениями, оментином, адипонектином и провоспалительными интерлейкинами (ИЛβ-1, ИЛ-6), что необходимо рассматривать как неблагоприятный фактор течения сочетанных АГ и СД 2 типа, который способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов и повышает риск сосудистых осложнений.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучение патогенетического взаимодействия интерлейкинов и адипокинов и их действия на метаболические нарушения у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа под влиянием различных стандартных схем терапии.

Литература

1. Cuspidi C. Metabolic syndrome score and ambulatory blood pressure in untreated essential hypertension / C. Cuspidi // Blood Pressure Monitoring. – 2005. – Vol. 10 (4). – P. 175–180.

2. Hajer G.R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G.R. Hajer, T.W. van Haefen, F.L.J. Visseren // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 2959–2971.
3. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. — 1988. — № 37. — P. 1595–1607.
4. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 1793–1801.
5. Silink M.A. United Nations Resolution on Diabetes – The Result of a Joint Effort. / M.A. Silink // US Endocrine Disease. - 2007. - Vol. 1. - P. 12–14.
6. Stepan C.M. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Stepan, S.T. Bailey, S. Bhat [et al.] // Nature. - 2001. - Vol. 409. - P. 307–312.
7. Yamauchi T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // Nat Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 941–946.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Біловол О.М., Боброннікова Л.Р.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, гормонально-метаболическі порушення, імунні порушення, оментин, адипонектин.

У статті розглянуті додаткові спільні патогенетичні фактори розвитку, поєднаних артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Доведено що всі метаболічно-гормональні та імунні порушення різко підвищуються у залежності від зростання маси тіла. Отримані результати свідчать про тісний патогенетичний зв'язок між метаболічними порушеннями, оментіном, адипонектином і прозапальними інтерлейкінами (ІЛ β -1, ІЛ-6), що необхідно розглядати як несприятливий фактор перебігу поєднаних АГ і ЦД 2 типу, який призводить до прогресування атеросклеротичного ураження судин і підвищує ризик судинних ускладнень.

Summary

CHARACTERISTICS OF HORMONAL, METABOLIC AND IMMUNE DISORDERS PROGRESSION IN PATIENTS WITH CONCOMITANT HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

Bilovol O. M., Bobronnikova L. R.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, hormonal and metabolic disorders, immune disorders, omentin, adiponectin.

This article focuses on the additional common pathogenic factors of comorbid arterial hypertension and type 2 diabetes. It has been proved that all the metabolic and hormonal as well as immune disorders considerably aggravate depending on the increase in body weight. The results point out a close pathogenetic link between metabolic disorders, omentin, adiponectin and pro-inflammatory interleukins (IL-1 β , IL-6) that should be considered as an adverse factor in the course of concomitant hypertension and type 2 diabetes, which leads to the progression of atherosclerotic lesions of blood vessels and can lead to the risk of vascular complications.

УДК 616.12-008.331.1-092:616.441-008.64:611.13/16-018.74

Беловол А.Н., Немцова В.Д., Потапенко А.

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Харьковский национальный медицинский университет

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Целью исследования явилось изучение гормонально-метаболических показателей и факторов кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия (СЭ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и субклиническим гипотиреозом (СГ). В зависимости от уровня десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови 74 пациента (29 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет с АГ II стадии, с СГ как в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (n=35), так и без него (n=39), были разделены на 2 группы: 1 группа - с умеренно выраженной степенью повреждения стенок сосудов, 2 группа - с выраженной степенью повреждения стенок сосудов. Контрольная группа - 20 здоровых добровольцев. Определяли состояние углеводного, липидного, тиреоидного обмена, состояние функции эндотелия, структурное состояние артерий. У больных с АГ и СГ по сравнению с контролем отмечены существенные изменения СЭ: 26 человек составили 1-ю группу, 48 пац. - 2-ю группу, на фоне увеличения плазменного уровня высокочувствительного С-реактивного протеина ($p < 0,05$) толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий ($p < 0,05$). Во 2-й группе пациентов наблюдалась более выраженная дислипидемия ($p < 0,05$), гипергликемические сдвиги, признаки инсулинорезистентности, женщин было почти в 2 раза больше, чем мужчин вне зависимости от продолжительности СГ и АГ. У пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом имеет место преимущественно выраженный характер эндотелиальной дисфункции, что сопряжено со значительной дислипидемией, инсулинорезистентностью и подтверждает более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярный риск, циркулирующие эндотелиальные клетки.

Данная работа является фрагментом НИР кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета «Оптимізувати діагностику артеріальної гіпертензії та виявлення субклінічного ураження органів-мішеней в осіб молодого віку», № гос. реєстрації 0112U002385.

Несмотря на огромное количество лечебно-профилактических мероприятий, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре смертности. Среди ССЗ показатели смертности и инвалидизации, связанные с артериальной гипертензией (АГ), в Украине, как и в других странах, продолжают оставаться высокими. По данным 2010 года, в нашей стране приблизительно у 12 млн лиц диагностирована АГ [1]. Данные эпидемиологических исследований, проведенные ведущими медицинскими учреждениями Украины показали, что повышенный уровень артериального давления имеет место у более чем 35% взрослого населения [1]. Изолированная АГ в настоящее время является редкостью, наиболее часто приходится сталкиваться с клинической ситуацией, которая сопряжена с эндокринопатиями. Если сочетание АГ и сахарного диабета достаточно хорошо изучено, то в последние годы сочетание АГ с дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ) является предметом пристального внимания и изучения. Неуклонный рост патологии ЩЖ, сопровождающийся развитием гипотиреоза и частое сочетание его с АГ все больше привлекают внимание врачей разных специальностей. В настоящее время гипотиреоз встречается сравнительно часто, примерно у 2-3% всего населения, причем манифе-

стный гипотиреоз (МГ) в популяции встречается значительно реже (0,2—2%), чем субклинический (7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин) [2,3]. Однако, в разных регионах и странах заболеваемость гипотиреозом может существенно отличаться от среднестатистических. Так в исследовании, проведенном в одном из госпиталей Непала, частота субклинического гипотиреоза (СГ) оказалась 20,42% [4], что значительно превышает среднестатистические показатели. Предполагается, что в Украине около 24% населения имеют признаки аутоиммунной тиреопатии [2]. Факт наличия связи между СГ и АГ не вызывает сомнения. Тем не менее, несмотря на отношение к АГ как значимому неблагоприятному фактору риска ССЗ, инвалидизирующих осложнений и смертности, накопленные к настоящему времени данные относительно роли СГ как фактора риска ССЗ достаточно противоречивые [2,3,4]. В 2014 году стратификация факторов риска ССЗ позволила предположить, что объединение гипотиреоза и ССЗ по степени влияния на кардиоваскулярный риск (КВР) может быть сравнимо с влиянием таких факторов как сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, почечная недостаточность [3]. Наряду с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), заболевания ЩЖ вносят существенный вклад в формирование кардиометаболических факторов риска, опреде-

ляющих прогноз при АГ, ИБС и других состояниях. Считается, что от 31% до 46.5% больных СД-2 имеют дисфункцию ЩЖ.

В течение двух последних десятилетий активно развивается концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из основных механизмов реализации всех факторов сердечно-сосудистого риска и как раннего маркера развития и прогрессирования атеросклероза, в частности у лиц с АГ. Известно, что риск развития ЭД увеличивается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска и их комбинации [5,6]. Нет никаких сомнений, что механизмы развития ЭД при коморбидной патологии, а именно АГ в сочетании с СГ, сложны и изучены недостаточно. Определение в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) как маркера повреждения эндотелия сосудистой стенки является в настоящее время одним из наиболее простых, достаточно информативных и доступных методов [6]. Рядом авторов показано увеличение этих клеток при различных патологических состояниях, включающих и широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Кроме того, у больных с острым инфарктом миокарда высокий уровень ЦЭК в первые сутки являлся независимым предиктором смерти и сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде, что позволяет использовать этот маркер для стратификации КВР [6].

Цель исследования

Изучение гормонально-метаболических показателей и факторов кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 74 пациента (29 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет с ГБ II стадии, с СГ как в сочетании с СД-2 (35 пац.), так и без него (39 пац.) Обязательным критерием являлось наличие СГ в исходе аутоиммунного тиреоидита.

В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, СД 1 типа и другими эндокринологическими нарушениями, клиническими признаками ИБС либо тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями. Критериями исключения пациентов из исследования также были прием препаратов йода, глюкокортикоидов, амиодарона, препаратов лития, прием эстрогенсодержащих препаратов, беременность, получающие терапию пациенты с ранее установленным диагнозом МГ или СГ, пациенты после хирургического лечения ЩЖ.

Для отбора пациентов были использованы диагностические критерии АГ, одобренные Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2013) [7]. Диагноз СГ и СД-2 ставился согласно утвержденному Приказу N356

МОЗ Украины от 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [8] и согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации (2013) [9].

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле Кетле, измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) и их соотношения.

С целью верификации диагноза СГ и АИТ определялась концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4) и антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови посредством иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реактивов ООО НПЛ «Гранум» (Украина), ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ.

Все пациенты, включенные в данное исследование, на фоне диетических рекомендаций получали базисную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных соответствующей патологии. [8,9].

Состояние сосудистого эндотелия и степень его повреждения изучали путем определения количества ЦЭК в крови по методу Hladovec J. (1978) в модификации Rajes J. и соавт. (2007) с использованием методики фазово-контрастной микроскопии.

Для оценки влияния степени ЭД на изучаемые показатели все пациенты были условно разделены на 2 группы: 1-ая группа - с умеренно выраженной степенью повреждения стенок сосудов (уровень ЦЭК до 10 кл./100 мкл), 2 группа – с выраженной степенью повреждения стенок сосудов (более 10 кл./100 мкл). Двадцать здоровых добровольцев без выявленной патологии, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой выборкой пациентов, составили контрольную группу.

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2-х минутные интервалы в положении сидя. Индекс массы тела определяется по формуле: $ИМТ = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$. Нормальные значения ИМТ – до 27 кг/м².

Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкозоксидазным методом на анализаторе «Humolizer» (производство Германия). Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыворотке крови ферментативным фотокolorиметрическим методом наборами фирмы «Human» (производство Германии). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. с учетом измерения показателя в ммоль/л: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$. Концентрации инсулина в сы-

воротке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Для определения ИР использовали индекс НОМА - IR (нормальные значения до 2,7), который рассчитывали по формуле:

$((\text{глюкоза натощак}) \times (\text{инсулин натощак})) / \text{ммоль/мл} / 22,5$. Иммуноферментным методом с использованием набора реактивов "Hummer" (США) определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA), с использованием набора реактивов "Вектор-Бест" определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Структурное состояние артерий с определением кровотока в общих сонных артериях (ОСА) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) оценивали с помощью ультразвуковой диагностической системы „Phillips IU” (США) в положении пациента лежа с опрокинутой назад головой в состоянии покоя.

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SD$). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 8.0. Для оценки раз-

личий между группами при распределении, близком к нормальному, использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось на базе клинических отделений и консультативной поликлиники ГУ "Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины".

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с сочетанным течением АГ и СГ отмечены существенные изменения сосудистого эндотелия на клеточном уровне по данным ЦЭК, что выражается в значительном росте десквамированной фракции ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Среди изучаемой выборки не было пациентов, уровень ЦЭК у которых, был бы в пределах контрольных значений. Из 74 пациентов данного исследования у 26 человек была выявлена умеренная степень повреждения сосудов (составили 1-ю группу сравнения), а у 48 пац. – выраженная степень повреждения сосудов (составили 2-ю группу сравнения) (табл.).

Таблица
Сравнительная характеристика гормонально-метаболических показателей у пациентов с АГ и СГ в зависимости от степени ЭД

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=26)	2 группа (n=48)
ЦДЭК, кл./100 мкл	4,5±0,14	8,19*	14,57*,**
Продолжительность АГ (лет)	0	7,2± 3,1	8,1±2,01
Продолжительность СГ до 5 лет/более 5 лет	0	17/9	33/15
Пол жен/муж	11/9	15/11	31/17
САД мм.рт.ст.	125±3,86	153±6,91*	161±5,87*
ДАД	78± 7,01	85±6,24*	93,14±7,2*
ТТГ мкМЕд/м	2,1±1,03	4,32±2,41 *	4,89±3,11*
ОХ, ммоль/л	4,77± 0,52	5,86±1,03*	6,73±1,17***
ХСЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 0,33	3,46±0,71*	3,92±0,25*
ХСЛПВП, ммоль/л	1,49 ± 0,30	0,82±0,21*	0,71±0,14***
ТГ, ммоль/л	1,00 ± 0,30	1,89±0,61*	2,53±0,51***
вч-СРБ мг/л	0,61±0,18	6,44±2,27 *	8,11±3,68***
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	9,8 ± 2,20	12,61 ± 2,71 *	14,2 ± 3,14 *
HbA (%)	4,62±1,08	7,75 *	7,32 *
НОМА	2,23 ± 0,36	3,21 ± 0,31 *	3,61 ± 1,6 *
ТКИМ ОСА (мм)	0,81±0,062	0,91±0,071*	0,98±0,016* **
ИМТ	22,1 ± 2,51	30,71±2,31*	33,24±2,93*

Примечание: * - сравнение с контрольной группой ($p < 0,05$);

** - сравнение между первой и второй группой ($p < 0,05$)

Не вызывает сомнений, что дисфункция эндотелия играет одну из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при АГ [5]. Так же целым рядом исследователей было показано, что и при гипотиреозе имеется нарушение эндотелиальной функции [3,10]. Причем в исследовании J. Lekakis и соавт. было показано, что ЭД обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ и ухудшается по мере возрастания уровня ТТГ [10].

При распределении по полу в группе с более выраженной ЭД женщин было практически в 2 раза больше, чем мужчин вне зависимости от продолжительности СГ и АГ. Эти данные совпадают с существующим мнением, что женщины

более часто страдают гипотиреозом, видимому и субклинической формой в том числе.

Согласно критериям отбора, достоверных отличий в возрасте пациентов исследуемых групп и здоровых лиц не наблюдалось.

У всех больных с АГ и СГ было зафиксировано повышенное АД по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), однако между 1-й и 2-й группами пациентов различия не достигали достоверных значений.

Ассоциация СГ и АГ показана в целом ряде исследований [3,11,12]. В двух норвежских исследованиях Tromso [11] и HUNT [12] выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с увели-

чением АД. Стоит отметить, что в литературе описаны исследования, в которых не было обнаружено связи между наличием у пациентов СГ и АГ [13]. Данные нашего исследования совпадают с результатами проведенного в 2010г. китайскими исследователями метаанализа 7 перекрестных исследований, посвященных изучению влияния СГ на АД, где было продемонстрировано, что он ассоциируется с повышенным уровнем как САД, так и ДАД [14]. Отсутствие в нашем исследовании достоверных отличий между группами пациентов в показателях среднего значения как САД, так и ДАД, несмотря на различную степень ЭД, а также, хоть и не носящий достоверных отличий, но все же различный стаж АГ, объясняется, скорее всего, применением регулярной стандартной гипотензивной терапии, что изначально было критерием включения пациентов в исследование.

Наличие коморбидной патологии у пациентов в нашем исследовании сопровождалось выраженной дислипидемией, носящей достоверный характер по отношению к контрольной группе по всем оцениваемым показателям ($p < 0,05$). Практически у всех больных с АГ и СГ (69 человек) наблюдались нарушения липидного обмена: повышенный уровень ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и низкие значения ХС ЛПВП. Эти результаты могут объясняться тем, что частая ассоциация АГ и дислипидемии может быть связана как со случайным сочетанием этих широко распространенных факторов риска, так и с общими для двух патологий метаболическими нарушениями, лежащими в основе их развития. Кроме того, связь между СГ и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях [3,12]. Результаты исследования HUNT демонстрируют, что у лиц без заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета связь между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ, тем выше уровень холестерина [12]. С другой стороны, в исследовании Нью-Мехико [15] не было выявлено различий в содержании ХС, ЛПВП и ТГ между лицами с ТТГ $< 4,6$ мМЕ/л и в диапазоне от 4,7 до 10 мМЕ/л. После распределения включенных в исследование пациентов по уровню ЦЭК было выявлено, что у пациентов 2-й группы уровни ОХС и ТГ были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с более низким содержанием ЦЭК крови, а уровень ХС ЛПВП достоверно ниже ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают мнение о том, что более высокая степень ЭД сопровождается более выраженными нарушениями липидного обмена, тем самым увеличивая риск развития атеросклероза.

При изучении показателей углеводного обмена были получены результаты, свидетельствующие о наличии выраженных гипергликемических сдвигов и признаков инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с АГ и СГ, достоверно

отличающиеся от показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на тенденцию к увеличению, степень ЭД существенно не влияла на уровни инсулина натощак, индекс НОМА, HbA ($p < 0,06$; $p < 0,12$; $p < 0,16$ соответственно).

В настоящее время существуют две точки зрения на эндотелиопатию при ИР. Сторонники первой гипотезы утверждают, что ЭД вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР – гипергликемии, АГ, дислипидемии [5]. Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии) [6]. Однако, до настоящего времени не получено достаточных данных в пользу первичной или вторичной роли эндотелиопатии в генезе ИР. В то же время неоспоримым является факт, что ЭД является первым звеном в развитии атеросклероза, связанного с синдромом ИР. Несомненно, принимая во внимание, что ИР и ЭД тесно связаны друг с другом и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям, становится объяснимым тот факт, что из 35 включенных пациентов с диагностированным СД-2 умеренная ЭД наблюдалась у 14 человек, а у 21 пациента – высокая степень повреждения эндотелия. Вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома ИР и ЭД по-прежнему дискутируется.

В последние годы огромное значение уделяется изучению ранних предикторов ЭД, в частности С-реактивного белка, поскольку показано влияние повышенного содержания этого показателя на увеличение КВР [16]. Наличие сочетанной патологии в виде АГ и СГ в нашей работе также сопровождалось достоверным увеличением плазменного уровня вч-СРБ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$), причем отличия сохраняли достоверный характер и при различной степени повреждения эндотелия ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают имеющееся мнение, что повышение вч-СРБ представляет собой ключевое патологическое событие, ведущее к ЭД, ИР, по-видимому актуальное и по отношению к такой сочетанной патологии, как АГ и СГ [5,16]. Факт, что СРБ играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе и является предиктором сердечно-сосудистых событий, является твердо и окончательно установленным. Тем не менее, данные относительно уровня СРБ у пациентов с СГ носят противоречивый характер. Имеются работы, в которых показано повышение уровня СРБ и увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в 3,4 раза у больных с СГ [17]. Однако справедливости ради стоит отметить, что встречаются и такие работы, где не выявлено повышения уровней СРБ у больных СГ по сравнению

с больными без тиреодной патологии [18].

При анализе структурно-морфологических изменений сосудов у пациентов с АГ и СГ в нашей работе были выявлены не только достоверные изменения ТКИМ ОСА у пациентов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), но и усугубление структурных изменений сосудистой стенки у лиц с более высоким содержанием ЦЭК ($p < 0,05$), степенью ИР и дислипидемией. Вопрос взаимосвязи ТКИМ с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями при различных патологических состояниях продолжает изучаться. Данные исследования ELSA [19] показывают, что базовая толщина КИМ сонных артерий является предиктором сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня АД. В ряде работ описано утолщение ТКИМ у страдающих СГ лиц по сравнению со здоровыми участниками исследования [20]. Результаты нашей работы пересекаются с данными проведенного недавно метаанализа 8 исследований (2013 г.), посвященных оценке связи ТКИМ с СГ, свидетельствующими о наличии ассоциации СГ с увеличением ТКИМ в сонных артериях, что может быть связано с повышением уровня ТТГ, дислипидемией и гипертензией [21]. Отмечено, что выводы в большей мере справедливы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л, т.к. при меньших значениях ТТГ наблюдается значительная гетерогенность результатов. Поэтому представляет научно-практический интерес изучение сочетанного воздействия АГ и СГ на структурно-функциональное состояние сосудов и возможного их взаимного отягощения с точки зрения прогрессирования изменений, усугубления риска развития атеросклероза и его осложнений, особенно в сочетании с имеющимися другими факторами риска.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом выявлена эндотелиальная дисфункция, которая чаще носит выраженный характер.

2. На степень выраженности эндотелиальной дисфункции достоверно влияют нарушения углеводного, липидного обменов, независимо от уровня артериального давления и уровня ТТГ.

3. Изменения уровня циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом сопряжено с выраженной дислипидемией, инсулинорезистентностью и подтверждает более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

4. Существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции вносят женский пол, уровень ТТГ, гликозилированный гемоглобин, толщина комплекса интим-медиа сосудов, что в совокупности может быть отнесено к «нетрадиционным» факторам кардиоваскулярного риска

и должно стать в перспективе терапевтической «мишенью» для снижения сердечно-сосудистой смертности.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучение дополнительных факторов кардиоваскулярного риска и их взаимосвязь с маркерами эндотелиальной дисфункции, а также дальнейшие исследования значительно большего объема и продолжительности для оценки вклада субклинического гипотиреоза как дополнительного фактора КВР.

Литература

1. Коваленко В. М. Артериальная гипертензия — профилактика и лечение в Украине [Электронный ресурс] / В. М. Коваленко // «Еженедельник Аптека». — 2013. — Режим доступа до ресурсу: <http://www.apteka.ua/article/233241>.
2. Бобрик М. И. Взаимное влияние тиреодного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы / М.И. Бобрик // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. - № 3. - С. 127-132.
3. Агеев Ф.Т. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / Ф.Т. Агеев, О.Н. Свирида, З.Н. Бланкова [и др.] // РМЖ. — 2014. - № 13. — С. 980.
4. Rohil V. Subclinical hypothyroidism in eastern Nepal: a hospital based study / V. Rohil, A. K. Mishra, M. K. Shrewastawa [et al.] // Kathmandu University medical journal (KUMJ). — 2010. - Vol. 8 (30). - P. 231-237.
5. Задюченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // РМЖ. — 2002. - № 1. - P. 11-13.
6. Lampka M. Circulating endothelial cells in coronary artery disease / M. Lampka, Z. Grobczewska, E. Jendryczka-Mackiewicz [et al.] // Kardiologia Polska. - 2010. - Vol. 68 (10). — P. 1100-1105.
7. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. of Hypertension. — 2013. — Vol. 31 (7). — P. 1281-1357.
8. Приказ N 356 МОЗ України от 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями // МОЗ України [Електронний ресурс]. - Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090805_574.html.
9. Pearce Simon H.S. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / Simon H.S. Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas [et al.] // Eur. Thyroid J. — 2013. - № 2. - P. 215-228.
10. Lekakis J. Flow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and highnormal serum thyrotropin (TSH) values / J. Lekakis, C. Papamichael, M. Alevizaki [et al.] // Thyroid. - 1997. - Vol. 7. - P. 411-414.
11. Iqbal A. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study / A. Iqbal, Y. Figenschau, R. Jorde // J. Hum. Hypertens. - 2006. - Vol. 20. - P. 932-936.
12. Asvold B.O. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T.I. Nilsen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. - 2007. - Vol. 156 (2). - P. 181-186 (33).
13. Duan Y. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure / Y. Duan, W. Peng, X. Wang [et al.] // Endocrine. - 2009. - Vol. 35. - P. 136-142.
14. Cai Y. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data / Y. Cai, Y. Ren, J. Shi // Hypertens. Res. - 2011. - Jul 28. — Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796125>.
15. Lindeman R. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community / R. Lindeman, D. Shade, A. LaRue [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. - 1999. - Vol. 43. - P. 703-709.
16. Mendall M.A. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in man / M.A. Mendall, D.P. Strachman, B.K. Butland [et al.] // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1584-1590.
17. Kvetny J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P.E. Heldgaard, E.M. Bladbjerg [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2004. - Vol. 61. - P. 232-238.
18. Luboshitzky R. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, P. Herer // Neuroendocrinol. Lett. - 2004. - Vol. 25(4). - P. 262-266.

19. Zanchetti A. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA / A. Zanchetti, M. Hennig, R. Hollweck [et al.] // *Circulation*. – 2009. - Vol. 120. - P. 1084-1090.
20. Kim S.K. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement / S.K. Kim, S.H. Kim, K.S. Park [et al.] // *Endocr. J.* - 2009. - Vol. 56 (6). - P. 753–758.
21. Gao N. Carotid intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta analysis / N. Gao, W. Zhang, Y.Z. Zhang [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2013. - Vol. 227 (1). - P. 18–25.

Реферат

ФАКТОРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ

Біловол О.М., Немцова В.Д., Потапенко Г.В.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз, ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярний ризик, циркулюючі ендотеліальні клітини.

Метою дослідження стало вивчення гормонально-метаболічних показників і чинників кардіоваскулярного ризику в залежності від стану судинного ендотелію (СЕ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і субклінічним гіпотиреозом (СГ). Залежно від рівня десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) в крові 74 пацієнтів (29 чоловіків і 45 жінок) у віці від 45 до 65 років з АГ II стадії, з СГ як в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу ($n = 35$), так і без нього ($n = 39$), були розділені на 2 групи: 1 група - з помірним ступенем пошкодження стінок судин, 2 група - з вираженим ступенем пошкодження стінок судин. Контрольна група - 20 здорових добровольців. Визначали стан вуглеводного, ліпідного, тиреоїдного обміну, стан функції ендотелію, структурний стан артерій. У хворих з АГ і СГ у порівнянні з контролем відзначені істотні зміни СЕ: 26 осіб склали 1-шу групу, 48 пац. - 2-гу групу, на фоні збільшення плазмового рівня високочутливого С-реактивного протеїну ($p < 0,05$) товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій ($p < 0,05$). У 2-й групі пацієнтів спостерігалася більш виражена дисліпідемія ($p < 0,05$), гіперглікемічні порушення, ознаки інсулінорезистентності, жінок було майже в 2 рази більше, ніж чоловіків незалежно від тривалості СГ і АГ. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і субклінічним гіпотиреозом має місце переважно виражений характер ендотеліальної дисфункції, що пов'язано зі значною дисліпідемією, інсулінорезистентністю і підтверджує більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Summary

FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK depending on the state of vascular endothelium IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND COMORBID Hypothyroidism

Bilovol O. M., Nemtsova V.D., Potapenko G.V.

Key words: hypertension, hypothyroidism, endothelial dysfunction, cardiovascular risk, circulating endothelial cells.

The aim of this research was to study the hormonal and metabolic parameters and cardiovascular risk factors depending on the condition of the vascular endothelium (VE) in patients with arterial hypertension (AH) and subclinical hypothyroidism (SH). Depending on the level of desquamated circulating epithelial cells (CEC) in the blood of 74 patients (29 males and 45 females) aged from 45 to 65 with hypertension stage II and comorbidities including SH ($n = 39$) and combination of SH and diabetes mellitus type 2 diabetes ($n = 35$) were divided into 2 groups: group 1 - with moderately damaged vessel walls, group 2 involved patients with markedly damaged vessel walls. The control group comprised 20 healthy volunteers. We assessed the status of carbohydrate, lipid, thyroid metabolism, the state of endothelium, the structural condition of the arteries. The patients with hypertension and SH demonstrated significant changes in VE compared with the control group: 26 individuals made up the 1st group, 48 individuals formed the 2nd group against the background of increasing plasma levels of highly sensitivity C-reactive protein ($p < 0.05$) and increased thickness of intima-media complex of common carotid arteries ($p < 0.05$). The patients of the group 2 were observed to have severe dyslipidemia ($P < 0.05$), hyperglycemic disorders, signs of insulin resistance, and females were almost double more than male, regardless of the duration of the SH and AH. The patients with comorbidities of hypertension and subclinical hypothyroidism develop the most pronounced endothelial dysfunction, which is associated with significant dyslipidemia, insulin resistance and confirms a higher risk of cardiovascular complications.

UDC 616.517-06-078:577.175.8:577.121.7

Belovol A. M., Nikolaeva V. B., Galuzinska L.V.

STATE OF HORMONES AND NEUROMEDIATORS WITHIN ENERGY METABOLISM IN PATIENTS WITH ADVANCED AND COMPLICATED PSORIASIS CONDITIONS

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Kharkiv National Pharmacological University, Ukraine

Until now the issues of etiology and pathogenic mechanism of the psoriatic disease have been far from clear understanding in domestic medicine as well as in the whole world. The article discusses the study of some indices reflecting the conditions of hormones and neuromediators in patients with psoriatic pathology. The task of the research was to evaluate the concentration of blood serum hormones and neuromediators that can influence energy metabolism. The methods used to carry out the research were the following: fluorometry, enzyme immunoassay (EIA), immunoenzymometric methods, immunoradiometric assay (RIA). The results obtained by studying the amount of hormones in the blood serum that can influence energy metabolism in patients with psoriatic pathology, showed essential and dynamic rate changes. Activation of the neuroendocrine system within psoriatic pathology is closely connected with the state of the sympathoadrenal system, its hormones and neuromediators. Long-term increase in the rating values in psoriasis can result in profound disorders in the system tissue and cellular levels of neurohumoral regulation, as well as in the breakdown of protection-adaptation mechanisms. The recourse of the psoriatic pathology is accompanied with activation of the hypothalamus, hypophysis, adrenal and thyroid glands, and with the underlying stimulation of the sympathoadrenal system. Dynamic changes in hormone and neuromediators metabolism indicate the acceleration in all types of metabolism during the psoriasis development, including energy metabolism as well.

Key words: psoriatic condition, hormones, neuromediators, metabolism, energy exchange, arthropathy.

This work is a fragment of the research "Optimization of pathogenetic treatment of psoriatic pathology, combined with hypertension" № SR 0116U004976 of the Department of Dermatology, Venereology and Medical Cosmetology, Kharkiv National Medical University.

Introduction

It is commonly known that an organism can exist only in case of relatively stable internal environment. The mechanisms providing homeostasis in complex multicellular organism are based on the universal interdependence of energy and integrity processes that are regulated by the neuroendocrine system in cooperation with the immune system [1]. Neuroendocrine system belongs to the category of functional super-systems, which has complex structural organization, built-up on the basis of the strict hierarchical control of its subsystems. Neuroendocrine system reliability is specified by the feedback – either negative or positive, that makes the basis of each its chain functioning [1, 2, 3, 4]. It supports the metabolic state of cells, organs and the entire organism in the optimal level by way of the adaptation and protective-accommodative mechanisms. It also provides their safe functioning, self-renewal and regeneration [1]. Data of relevant literature indicate that, until now, the issues of etiology and pathogenic mechanism of the psoriatic disease have not been cleared up enough in Ukraine as well as in the whole world [2, 3]. No convincing proofs were suggested by neurogenic, hereditary, parasitic, infectious, autoimmune, metabolic, and endocrine and other theories of the psoriasis occurrence [2, 3, 4, 5]. This necessitates further complex study of the mechanisms of cooperative interaction between the integrative homeostatic control systems on condition of the development of psoriatic pathology and taking into account the state of metabolic, bioenergetic processes, as well as the functions of the internal organs and tissues [2, 3]. The analysis is indicative of

the fact that only the complex study of the condition of the nervous, endocrine, immune as well as bioenergetic processes enables clinicians to outline approaches in establishing the mechanisms of psoriasis development. [2, 3].

Based on above facts, the present research was aimed to study the hormone and neuromediator metabolism in patients with advanced and moderate stable stage of psoriasis and in cases of the complicated forms — psoriatic arthritis, psoriatic erythrodermia.

Material and methods

The study of some indices of the hormone and neuromediators concentrations was performed in 153 in-patients with psoriatic pathology who took the course of therapy at the Regional Dermatovenerological Dispensary, Kharkiv. The patients were aged from 18 to 53 (88 males and 65 females). The control group in the clinical trial included healthy individuals of the same age and sex (12 males and 9 females). All the patients with psoriasis were divided into three groups, as it was prescribed by the programme of the study. The first group included 38 men and 27 women with advanced stage of the disease, the second group included patients with steady-state stage of the disease (35 men and 24 women), and the third one – patients with complicated forms of psoriasis (psoriatic arthritis, psoriatic erythrodermia), 15 men and 14 women. The task of the research was to specify the blood serum hormones and neuromediators concentration, which influence energy metabolism. The hormones were supposedly as following: adrenocorticotrophic hormone (ACTH), somatotrophic hormone (STH), thyrotrophic hormone (TTH), thy-

roxin (T₄), triiodothyronine (T₃), glucagon, parathyrine (PT), aldosterone and cortisol. They were tested in the blood serum with immunological and enzymatic assay (IEA) methods, Stat Fax 303 panel being used. Thus, T₄ was tested with IEA method and reagents of АЛКОР БІО (ALCOR BIO, Russia), STH, TTH, T₃, cortisol – with Immynotech (Czech Republic), aldosterone – with CJS-BJO inter (France), glucagon – with Amersham (England), parathyrine – with ORJOM (Finland). Neuromediators – adrenalin, noradrenaline, dopamine, DOPA (dihydroxyphenylalanine) – were tested with fluorometry method [6, 7, 8]. Cyclic 3,6-adenosine monophosphate was tested with the radio immunological analysis and «Amersham» (England) reagents. Statistical processing of the given results was carried out by methods of variable-based statistics and the estimated probability by Student-Fisher criterion.

Results and discussions

The results of the study of the blood plasma concentrations of hormones that can influence energy metabolism in patients with psoriatic pathology, showed their essential and dynamic rate changes due to adenylate cyclase transmitter cascade (Table 1); it was indicative with advanced and moderate stable stages of psoriasis, as well as with complicated forms. Advanced stage of the disease was characterized by the increase in the amount of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) to 70,51%,

somatotropic hormone (STH) – up to 179,67%, thyrotropic hormone (TTH) – up to 132,71%, thyroxin (T₄)– to 151,27%, triiodothyronine (T₃)– to 57,84%, glucagon – to 46,22%, parathyrine (PT) – to 72,93%, cortisol – to 33,07%, aldosterone – to 131,42%, as to be compared with the group of healthy control individuals. The data received show that psoriatic pathology develops to the advanced stage of the disease with the activation of hypothalamo-pituitary-thyroido-adrenal neuroendocrine complexes. During the moderate stable of the disease these data essentially decrease compared with the advanced stage and complicated forms of the psoriatic pathology. Apart from that, it must be noted that complicated psoriasis (psoriatic arthritis and psoriatic erythrodermia) was accompanied with more evident changes in hormone metabolism. Thus, the amount of ACTH in the blood plasma increased to 89,75%, STH – to 233,33%, TTH – to 198,76%, T₄– to 170,26%, T₃– to 100%, glucagon – to 87,84%, PT – to 121,19%, cortisol – to 78,01%, aldosterone – to 121,04%, when compared with the group of healthy control individuals. Analysis of the dynamic changes in the hormones concentration confirms the presence of disorders in protein, carbohydrate, mineral and energy metabolism that is accompanied with activation of intracellular metabolic processes that, in turn, are closely connected with cyclic adenosine monophosphate (cAMP) synthesis.

*Table 1
Blood plasma concentration of hormones influencing energy metabolism by means of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in patients with psoriasis*

Hormons	Test group, M±m			
	advanced stage	moderate stable stage	complicated forms	Control group
ACTH, (nmol/l)	70,51 * 42,34±3,58	27,66 * 31,70±2,42	89,75 * 53,7±3,24	24,83±2,66
STH, (nmol/l)	179,67 * 13,76±1,62	90,04 * 9,35±0,85	233,33 * 16,4±1,57	4,92±0,53
TTH (nmol/l)	132,71 * 7,54±0,58	73,76 * 5,63±0,46	198,76 * 9,68±0,72	3,24±0,24
T ₄ (nmol/l)	151,27 * 184,56±9,24	113,45 * 156,78±7,34	170,26 * 198,51±10,47	73,45±6,27
T ₃ (nmol/l)	57,84 * 25,84±1,37	32,07 * 21,62±1,54	100,0 * 32,74±1,86	16,37±1,46
Glucagon (pg/ml)	46,22 * 98,73±4,62	29,36 * 87,35±4,26	87,84 * 126,83±5,75	67,52±3,83
PT (pg/ml)	72,93 * 45,62±3,75	39,27 * 36,74±2,53	121,19 * 58,35±4,12	26,38±1,42
Cortisol, (nmol/l)	33,07 * 436,27±20,18	14,52 * 375,46±15,18	78,01 * 583,62±24,43	327,85±14,17
Aldosterone, (pg/ml)	131,42 * 19,58±1,63	93,26 * 16,35±1,44	121,04 * 27,16±1,48	8,46±0,78
cAMP (nmol/l)	84,21 * 23,45±1,27	40,29 * 17,86±1,62	122,70 * 28,35±2,14	12,73±1,24

Note: * deviation is likely (p<0,05) with control.

Increase in the amount of cAMP in advanced, moderate stage and in case of complicated forms of psoriasis by 84,21%, 40,29%, 122,70% correspondingly indicates the rise in adaptation and protection-accommodative mechanisms to support the homeostatic function of the body in the patients with psoriatic pathology that is accompanied with activation of oxidizing and bioenergetic processes, in

which central and peripheral internal secretion by endocrine glands (hypothalamus, pituitary gland, adrenal glands, thyroid gland and pancreas) is involved. The results of the research showed that activation of neuroendocrine system in psoriatic pathology which was closely connected with the state of the sympathoadrenal system, its hormones and neuromediators [7, 8]. Being both the hormones of

the adrenal medulla and neuromediators, catechol amines (adrenaline, noradrenaline) and their precursors, dopamine, dihydroxyphenylalanine (DOPA) influence the development of the necessary conditions that can provide human body's vital activity in the time of critical permissible load, disorders and malconditions; they can also be important means of activation of the protection-accommodative mechanisms to support homeosta-

sis. During the study the increase in the concentration of adrenaline, noradrenaline, dopamine and DOPA (Table 2) was observed in the blood serum of the patients with psoriatic pathology. In the advanced stage of the disease the adrenaline concentration increased by 91,13%, noradrenaline –by 43,85%, dopamine –by 25,41%, while DOPA decreased by 42,06%, compared with the control group.

*Table 2
Blood serum concentration of neuromediators influencing energy metabolism*

Indicators	Group supervision, M±m			
	advanced stage	moderate stable stage	complicated forms	Control group
Adrenaline (nmol/l)	91,13 * 4,53±0,38	58,22 * 3,75±0,44	105,06 * 4,86±0,42	2,37±0,24
Noradrenaline (nmol/l)	43,85 * 49,66±2,74	20,85 * 41,72±3,10	69,26 * 58,43±4,37	34,52±2,93
Dopamine (pg/ml)	25,41 * 148,57±6,18	12,13 * 132,83±4,37	38,71 * 164,32±5,75	118,46±7,13
DOPA (nmol/l)	42,06 * 9,34±0,85	22,09 * 12,56±1,35	49,32 * 8,17±0,76	16,12±1,43

Note: * deviation is likely ($p < 0,05$) with control.

In the moderate stable stage of the disease these data were less obvious, whilst in the complicated forms of psoriasis their rate was much higher: adrenaline increased by 105,06%, noradrenaline – by 105,06%, dopamine –by 38,71% with DOPA being decreased by 49,32%. Analysis of the dynamic rate changes in the hormones concentration indicate their cooperative interaction in the development of psoriatic pathology that can be characterized as a long-term chronic stress, accompanied with activation of oxidizing and bioenergetic processes. It is important to notice that long-term increase in the rating data in psoriasis can result in profound disorders in the system tissue and cellular levels of neurohumoral regulation, as well as in the breakdown of protection and adaptation mechanisms.

Conclusions

The results of the research have proven the course of the psoriatic pathology is accompanied with activation of functioning of hypothalamus, pituitary gland, adrenal glands and thyroid gland with underlying sympaticoadrenal system. These conditions can contribute to some disorders in adaptation and protection-accommodative mechanisms, which are associated with the increase in oxidizing and bioenergetics processes by means of adenylate cyclase intercellular mediator system, cAMP (cyclic adenosine monophosphate), that was suggested previously. Activation of neuroendocrine system is mostly detected in the patients with complicated forms of psoriasis and in the advanced stage of the disease, and it is less frequent in the moderate stable stage of psoriasis. Dynamic rate changes in the

concentration of hormones and neuromediators indicate the activation of all the types of metabolism, including energy metabolism in psoriasis.

Prospects of further researches

The results presented in this article will be aimed at improving the management of psoriatic disease according to identified pathogenetic disorders.

References

1. Аржевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы / И.А. Аржевецкая. - М. : Высшая школа, 1983. – 271 с.
2. Броше Е.А. Микробиоценоз и барьерная функция желудочно-кишечного тракта как преморбидные факторы псориаза / Е.А. Броше, В.П. Калиман, Н.В. Жукова // XII межд. научно-техн. конф. «Экология и здоровье человека, охрана водного и воздушного бассейнов, утилизация отходов». – Харьков. 2004. – С. 278-281.
3. Галоян А.А. Регуляция биосинтеза дофамина и норадреналина в мозге новыми нейропептидами / А.А. Галоян, М.Д. Чифликян, С.Г. Чаплян, Г.Г. Григорян // Нейрохимия. - 1995. - Т. 12, № 4. - С. 23-24.
4. Зайцева О.В. Использование хемилюминесцентного анализа в обосновании мембранных структурно-метаболических нарушений при псориазе / О.В. Зайцева, Н.В. Жукова, О.И. Антюфеева, Е.А. Броше // Проблеми екології та медицини. – 2003. – № 7 (1-2). – С. 33-36.
5. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза / Я.Ф. Кутасевич // Дерматология и венерология. Харьков. - 2002. - № 2. – С. 3-9.
6. Малаускас К.К. Содержание биогенных аминов в бронхах при хроническом абструктивном бронхите / К.К. Малаускас, В.А. Гончарова, Н.И. Александрова // Клини. Мед. - 1991. - Т. 69, № 5. - С. 60-63.
7. Черкашина Л.В. Вільно-радикальне окислення при системних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псориазі / Л.В. Черкашина, С.П. Шкляр, А.М. Біловола. – Харків, 2007. - 183 с.
8. Atack C. Procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin / C. Atack, T.A. Magnusson // Pharmacol. Et Toxicol. – 1978. – Vol. 42. - P. 35-37.

Реферат

СТАН ГОРМОНІВ І НЕЙРОМЕДІАТОРІВ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ І УСКЛАДНЕНИЙ ПСОРИАЗ

Біловол А.М., Ніколаєва В.Б., Галузинська Л.В.

Ключові слова: псоріатична хвороба, гормони, нейромедіатори, метаболізм, енергетичний обмін, артропатія.

До теперішнього часу, питання етіології і патогенезу псоріатичної хвороби повністю не розкриті як в нашій країні, так і в усьому світі. У статті розглянуто вивчення деяких показників гормонального і нейромедіаторного стану у хворих на псоріатичну патологію. Завдання дослідження передбачали визначення вмісту у сироватці крові гормонів і нейромедіаторів, які впливають на енергетичний обмін. Дослідження проводились методом флюорометрії, ІФА, імуноферментними методами, методом радіоімунного аналізу. Результати дослідження у хворих псоріатичною патологією вмісту гормонів в плазмі крові, що впливають на енергетичний обмін, показали значні їх динамічні зміни. Активація нейроендокринної системи при псоріатичній патології тісно поєднана із станом симпатoadреналової системи, її гормонів і нейромедіаторів. Тривале підвищення рівнів оціночних показників при псоріазі здатно привести до глибоких порушень системного тканинного і клітинного рівнів нейрогуморальної регуляції і зриву захисно-приспосувальних механізмів. Перебіг псоріатичної патології супроводжується активацією гіпоталамуса, гіпофіза, наднирників і щитоподібної залози, на фоні стимуляції симпатoadреналової системи. Динамічні зміни обміну гормонів і нейромедіаторів вказують на прискорення всіх видів обміну речовин і енергії в умовах розвитку псоріазу.

Реферат

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНОВ И НЕЙРОМЕДИАТОРОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЁННЫМ И ОСЛОЖНЁННЫМ ПСОРИАЗОМ

Беловол А.Н., Николаева В.Б., Галузинская Л.В.

Ключевые слова: псориатическая болезнь, гормоны, нейромедиаотры, метаболизм, энергетический обмен, артропатия.

До настоящего времени, вопросы этиологии и патогенеза псориатической болезни полностью не раскрыты как в нашей стране, так и во всем мире. Целью исследования явилось изучение некоторых показателей гормонального и нейромедиаотрного состояния у больных с псориатической патологией. Задачи исследования предусматривали определение содержания в сыворотке крови гормонов и нейромедиаотров, влияющих на энергетический обмен. Исследования проводились методом флюорометрии, ИФА, иммуноферментным методом, методом радиоиммунного анализа. У больных с псориатической патологией содержание гормонов в плазме крови, влияющих на энергетический обмен, показали значительные динамические изменения. Активация нейроэндокринной системы при псориатическом патологии тесно связана с состоянием симпатoadреналової системы, ее гормонов и нейромедиаотров. Длительное повышение уровня оценочных показателей при псориазе способно привести к глубоким нарушениям системного тканевого и клеточного уровней нейрогуморальной регуляции и срыва защитно-приспосовительных механизмов. Течение псориатической патологии сопровождается активацией гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и щитовидной железы, на фоне стимуляции симпатoadреналової системы. Динамические изменения обмена гормонов и нейромедиаотров указывают на ускорение всех видов обмена веществ и энергии в условиях развития псориаза.

УДК 616.72-002.18:089.843-577

Бондаренко С.Є., Морозенко Д.В.

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ КОКСАРТРОЗ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків

У статті розглянуто дослідження біохімічних та імунологічних маркерів сироватки крові пацієнтів із посттравматичним коксартрозом, які потребують ендопротезування, у динаміці раннього післяопераційного періоду. Авторами встановлено, що у хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування відбувається зниження в сироватці крові біохімічних маркерів – глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, активності лужної фосфатази, тимолової проби та фібриногену, що співпадає з покращенням клінічного стану пацієнтів і свідчить про зменшення ступеня запально-деструктивних порушень та сприятливий прогноз в ранній післяопераційний період. Зниження вмісту запальних інтерлейкінів-1 та -6 у хворих після операції вказує на нормалізацію імунного статусу та свідчить про відсутність післяопераційних ускладнень, пов'язаних із перипротезною інфекцією та реакцією на імплантат. Вміст в сироватці крові глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, сіалових кислот, лужної фосфатази, фібриногену, інтерлейкінів-1, -6 та циркулюючих імунних комплексів можна рекомендувати для оцінки стану хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування.

Ключові слова: посттравматичний коксартроз, обстеження, ендопротезування, біохімічні та імунологічні маркери, післяопераційний період.

Дослідження проводилося в рамках наукової теми за 2015–2017 рр. «Розробити методики ендопротезування кульшового суглоба при наслідках травм кульшової западини та проксимального відділу стегнової кістки», № державної реєстрації 0115U003025.

Вступ

Лікування хворих із патологіями великих суглобів методом ендопротезування є досить актуальною і водночас складною проблемою сучасної ортопедії [1]. Крім того, у пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів, що потребують ендопротезування, часто спостерігаються супутні захворювання, які ускладнюють перебіг післяопераційного періоду та погіршують кінцевий результат лікування [2]. Для того, щоб своєчасно виявити супутні метаболічні порушення, необхідно використовувати ефективні та інформативні лабораторні тести, що відповідають сучасним вимогам доказової медицини [3]. Цієї мети можна досягти шляхом створення оптимального комплексу біохімічних та імунологічних маркерів запально-деструктивних порушень, обміну ліпідів, імунного статусу та гемостазу при остеоартрозі [4,5,6]. Ці порушення після ендопротезування великих суглобів недостатньо досліджені, проте, можуть суттєво впливати на соматичний стан пацієнтів та ускладнювати перебіг післяопераційного періоду [7,8]. У медичній практиці на сьогодні відсутній чіткий перелік гематологічних, імунологічних та біохімічних тестів, як для первинної оцінки стану здоров'я пацієнтів, так і для відстеження динаміки метаболічного статусу після ендопротезування суглобів. Саме це й зумовлює актуальність наших досліджень.

Мета дослідження

Встановити імунобіохімічні порушення в організмі хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування кульшових суглобів та оцінити стан здоров'я пацієнтів у ранній післяопераційний період.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилося на базі відділів патології суглобів і лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Для проведення досліджень було залучено 35 пацієнтів (21 чоловік та 14 жінок віком від 30 до 82 років), хворих на посттравматичний коксартроз. Дослідження проводились тільки за умови добровільної письмової згоди пацієнтів на участь у них. Контрольна група складалася із 30 клінічно здорових людей віком від 27 до 50 років, з них 13 чоловіків та 17 жінок. Дослідження крові проводили перед операцією, а також через 7 та 14 днів після ендопротезування. Під час проведення обстеження хворих в сироватці крові було визначено наступні біохімічні маркери: загальний білок – біуретовим методом, альбуміни – за реакцією з бромкрезоловим зеленим, глікопротеїни – модифікованим методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, сіалові кислоти – методом Гесса, хондроїтинсульфати – за методом Nemeth-Csoka у модифікації Л.І. Слуцького, гаптоглобін – за реакцією з риванолом, С-реактивний білок – латексним методом, глюкозу – ферментативним методом. Вміст загального холестеролу визначали ферментативним колориметричним методом за допомогою набору Cholesterol PAP SL Mono, «Біофарма», тригліцеридів – колориметрично. Активність ферментів АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази і ГГТП визначали кінетичними методами, активність кислої фосфатази – за методом Боданські, тимолова проба – за методом Ху-

ерго і Поппера. Вміст фібриногену у плазмі крові хворих визначали з використанням наборів готових реагентів фірми «Технологія-Стандарт» (Росія) [9–12]. Концентрацію ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів визначали за методом твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Вимірювання проводили при довжині хвилі $\lambda=450$ нм для усіх вищезазначених цитокінів. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали осадженням у 3,5% розчині поліетиленгліколю (6000 Да) на спектрофотометрі СФ-46 [13]. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75) [14].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати біохімічного дослідження сироватки крові хворих після ендопротезування вказували на поступове зменшення активності запального процесу через 14 днів після оперативного втручання. Рівень глікопротеїнів на 7-й день після операції збільшився на 13,2%, на 14 день – знизився на 17,5% порівняно з показником до ендопротезування (табл. 1). Зменшення запально-деструктивних змін кісткової та хрящової тканини в організмі пацієнтів також підтверджувалося зниженням вмісту в крові на 14-ту добу хондроїтинсульфатів – на 46,5%, сіалових кислот – на 26,2%, активності лужної фосфатази – на 34,2%, тимолової проби – у 2,7 рази та фібриногену на 44,9% порівняно з показниками до операції. Така динаміка біохімічних маркерів співпадала із покращенням загального клінічного стану хворих, а також свідчить про сприятливий перебіг післяопераційного періоду та вказує на відсутність важких післяопераційних ускладнень, які не потребують додаткової корекції.

*Таблиця 1
Динаміка біохімічних маркерів у хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування, n=35 (Me, %25 – %75)*

Біохімічні маркери	Контрольна група, n=30	До операції	Після операції	
			Через 7 днів	Через 14 днів
Глікопротеїни, г/л	0,57 0,50–0,61	1,14 1,10–1,19	1,29 \diamond 1,24–1,36	0,94 \diamond 0,76–1,02
Хондроїтинсульфати, г/л	0,068 0,048–0,090	0,292 0,248–0,341	0,211 \diamond 0,190–0,243	0,156 \diamond 0,140–1,176
Сіалові кислоти, ммоль/л	1,97 1,85–2,28	3,05 2,88–3,28	2,43 \diamond 2,27–2,72	2,25 \diamond 1,99–2,49
Гаптоглобін, г/л	0,80 0,60–0,90	0,96 0,80–1,10	1,08 0,94–1,25	0,88 0,69–1,00
Глюкоза, ммоль/л	4,85 4,43–5,38	5,3 4,7–5,8	5,5 4,8–6,1	5,3 4,6–6,0
Активність АлАТ, У/Л	21,0 17,0–32,0	21,0 14,5–28,5	20,6 14,2–29,7	21,2 14,8–26,9
Активність АсАТ, У/Л	20,0 14,0–25,0	21,0 18,0–27,5	20,0 17,1–26,1	20,3 17,4–25,8
Лужна фосфатаза, У/Л	152,0 131,0–193,0	257,0 207,0–323,0	161,5 \diamond 133,3–204,8	169,0 \diamond 119,7–205,5
Кисла фосфатаза, У/Л	4,00 3,20–4,40	4,80 4,20–5,40	4,02 3,60–4,65	3,45 2,79–4,18
Активність ГГТП, У/Л	32,0 21,0–34,0	39,0 29,5–54,5	36,1 25,8–49,5	31,1 22,2–42,5
Загальний білок, г/л	70,1 67,1–73,1	72,0 67,6–78,5	74,8 68,6–78,8	76,0 70,3–80,8
Альбуміни, г/л	48,6 45,6–49,9	41,2 38,7–43,0	40,4 37,9–42,1	41,6 39,1–43,4
Глобуліни, г/л	22,4 19,9–24,2	33,0 27,5–37,1	35,5 29,6–39,6	35,1 29,1–40,5
Загальний холестерол, ммоль/л	4,7 4,2–5,0	5,7 5,0–6,1	5,4 4,8–5,9	5,5 4,7–6,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,12 0,90–1,30	1,63 1,22–1,99	1,59 1,19–1,91	1,32 1,02–1,57
Тимолова проба, Ед.	2,8 2,1–4,0	7,0 4,5–9,5	5,3 3,4–6,8	2,6 \diamond 1,7–3,4
Фібриноген, г/л	2,4 2,0–2,7	4,9 4,6–5,1	4,0 \diamond 3,8–4,2	2,7 \diamond 2,2–2,9

Примітка: \diamond – вірогідно за Вілкоксоном у порівнянні з показниками до операції.

Таблиця 2

Динаміка імунологічних маркерів у хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування, n=35 (Ме, %25 – %75)

Імунологічні маркери	Контрольна група, n=30	До операції	Після операції	
			Через 7 днів	Через 14 днів
Інтерлейкін-1, пг/мл	6,65 5,00–7,58	20,60 17,50–23,00	14,07 ◊ 11,69–17,18	12,55 ◊ 10,7–14,09
Інтерлейкін-6, пг/мл	5,60 4,13–7,18	35,69 30,34–42,3	21,78 ◊ 18,50–25,77	18,95 ◊ 16,09–22,42
Інтерлейкін-4, пг/мл	8,05 5,40–9,80	16,70 12,95–21,59	14,86 11,53–19,21	13,97 10,83–18,06
ЦІК, Од.	47,0 42,3–55,8	78,0 67,0–92,5	64,4 53,5–77,9	56,9 ◊ 47,6–66,2

Примітка: ◊ – вірогідно за Вілкоксоном у порівнянні з показниками до операції

Також під час обстеження не було встановлено вірогідного підвищення активності ферментів АлАТ, АсАТ і ГГТП, вмісту глюкози і альбуміну, що свідчить про відсутність у хворих порушень функціонального стану печінки. Вміст холестеролу та тригліцеридів у крові пацієнтів вказує на відсутність у них важких порушень обміну ліпідів. Це вказує на сприятливий перебіг післяопераційного періоду та відсутність важких метаболічних порушень у пацієнтів.

Динаміка імунологічних маркерів після ендопротезування на 14-ту добу вказує на зниження ступеня імунологічних порушень в організмі хворих, а також на відсутність таких післяопераційних ускладнень, в тому числі пов'язаних і перипротезною інфекцією [15–17]. Вміст інтерлейкіну-1 на 14-й день після операції зменшився на 39%, інтерлейкіну-6 – на 46,9%, а рівень ЦІК – на 27% порівняно з показниками до операції. Такі зміни імунологічних маркерів свідчать про поступову нормалізацію імунного статусу пацієнтів і також непрямим чином підтверджують відсутність реакції організму на імплантати (табл. 2).

Висновки

1. У хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування відбувається зниження в сироватці крові біохімічних маркерів – глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, активності лужної фосфатази, тимолової проби та фібриногену, що співпадає з покращенням клінічного стану пацієнтів і свідчить про зменшення ступеня запально-деструктивних порушень та сприятливий прогноз в ранній післяопераційний період.

2. Зниження вмісту запальних інтерлейкінів-1 та -6 у хворих після операції вказує на нормалізацію імунного статусу та свідчить про відсутність післяопераційних ускладнень, пов'язаних із перипротезною інфекцією та реакцією на імплантат.

3. Вміст в сироватці крові глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, сіалових кислот, лужної фосфатази, фібриногену, інтерлейкінів-1, -6 та ЦІК можна рекомендувати для медичної практики в якості імунобіохімічних маркерів з метою оцінки стану хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробити алгоритм лабораторного обстеження хворих на посттравматичний остеоартроз кульшових суглобів на основі результатів біохімічних та імунологічних досліджень в динаміці після ендопротезування.

Література

1. Филипенко В.А. Результаты клинического применения ацетабулярных компонентов с поверхностью из пористого тантала в эндопротезах при дефектах стенок вертлужной впадины и остеоопорозе / В.А. Филипенко, В.А. Танькут, А.И. Жигун [и др.] // Травма. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 19–23.
2. Шишкова В.Н. Особенности современной коморбидной патологии и возможности коррекции в практике врача-терапевта / В.Н. Шишкова // Неврология. – 2016. – № 1. – С. 58–65.
3. Филипенко В.А. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы) / В.А. Филипенко, Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование: научно-практический журнал. – 2013. – № 2 (591). – С. 122–126.
4. Базарный В.В. Клиническая оценка иммунологических тестов при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.В. Базарный, О.В. Бердюгина // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 2. – С. 65–67.
5. Леонтьева Ф.С. Диагностические значения маркеров фибринолиза у хворих на остеоартроз великих суглобів, які потребують ендопротезування / Ф.С. Леонтьева, В.О. Туляков, Д.В. Морозенко [та ін.] // Молодий вчений. – 2014. – № 8 (11). – С. 115–117.
6. Леонтьева Ф.С. Біохімічні маркери порушень ліпідного обміну у хворих на остеоартроз великих суглобів, які потребують ендопротезування / Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко, І.В. Іванова // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Одеса, 2014. – С. 132–135.
7. Морозенко Д.В. Дослідження клініко-гематологічного статусу пацієнтів після ендопротезування великих суглобів / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева, Н.В. Кузнецова // Молодий вчений: науковий журнал. – 2015. – № 2 (17). – С. 190–193.
8. Морозенко Д.В. Імунологічний статус хворих на остеоартроз великих суглобів після ендопротезування / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева, Б.М. Шевцов, О.В. Шевцова // Молодий вчений: науковий журнал. – 2015. – № 5 (20), Ч. 4. – С. 30–32.
9. Морозенко Д.В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева // Молодий вчений: науковий журнал. – 2016. – № 2(29). – С. 168–172.
10. Клінічна біохімія: навчальний посібник / [О.П. Тимошенко, Л.М. Вороніна, В.М. Кравченко та ін.]. – Харків: Золоті сторінки, 2003. – 239 с.
11. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. Т.1 / В.С. Камышиников. – Минск: Интерсервис. – 2003. – 495 с.
12. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб, Формат, 2006. – 208 с.
13. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. / А.И. Карпищенко – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
15. Elgeidi A. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection / A. Elgeidi, A.E. Elganainy, N. Abou Elkhier, S. Rakha // Int. Orthop. – 2014. – № 38(12). – P. 2591–2595.
16. Abou El-Khier N.T. Assessment of interleukin-6 and other inflammatory markers in the diagnosis of Egyptian patients with

periprosthetic joint infection / N.T. Abou El-Khier, El. Ganainy Ael-R, A. Elgeidy, S.A. Rakha // Egypt. J. Immunol. – 2013. – № 20(2). – P. 93–99.

17. Motaghedi R. Association of obesity with inflammation and pain after total hip arthroplasty / R. Motaghedi, J.J. Bae, S.G. Memsoudis, D.H. Kim // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2014. – № 472(5). – P. 1442–1448.

Реферат

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ КОКСАРТРОЗОМ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Бондаренко С.Е., Морозенко Д.В.

Ключевые слова: посттравматический коксартроз, обследование, эндопротезирование, биохимические и иммунологические маркеры, послеоперационный период.

В статье рассмотрены исследования биохимических и иммунологических маркеров сыворотки крови пациентов с посттравматическим коксартрозом, требующих эндопротезирования, в динамике раннего послеоперационного периода. Авторами установлено, что у больных посттравматическим коксартрозом после эндопротезирования происходит снижение в сыворотке крови биохимических маркеров – гликопротеинов, сиаловых кислот, хондроитинсульфатов, активности щелочной фосфатазы, тимоловой пробы и фибриногена, что совпадает с улучшением клинического состояния пациентов и свидетельствует об уменьшении степени воспалительно-деструктивных нарушений и благоприятном прогнозе в ранний послеоперационный период. Снижение содержания воспалительных интерлейкинов-1 и -6 у больных после операции указывает на нормализацию иммунного статуса и свидетельствует об отсутствии послеоперационных осложнений, связанных с перипротезной инфекцией и реакцией на имплантат. Содержание в сыворотке крови гликопротеинов, хондроитинсульфатов, сиаловых кислот, щелочной фосфатазы, фибриногена, интерлейкинов-1, -6 и циркулирующих иммунных комплексов можно рекомендовать для оценки состояния больных посттравматическим коксартрозом после эндопротезирования.

Summary

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC COXARTHROSIS AFTER ARTHROPLASTY

Bondarenko S. Ye., Morozenko D.V.

Key words: post-traumatic coxarthrosis, inspection, joint replacement, biochemical and immunological markers, post-operative period.

The article deals with the study of biochemical and immunological serum markers in patients with post-traumatic coxarthrosis, requiring endoprosthesis replacement, in the dynamics of the early postoperative period. The authors have found out that patients with post-traumatic coxarthrosis after endoprosthesis replacement demonstrate a decrease in serum biochemical markers – glycoproteins, sialic acids, chondroitin-sulfates, alkaline phosphatase activity, thymol and fibrinogen that coincides with the improvement of the clinical status of patients and indicates a decrease in the degree of inflammatory-destructive disorders and a favourable prognosis in the early postoperative period. Reduction of inflammatory interleukin-1 and interleukin -6 in patients after surgery indicates normalization of the immune status as well as points out the absence of post-operative complications associated with periprosthetic infection and reaction to the implant. Evaluating the content of serum glycoproteins, chondroitinsulfates, sialic acids, alkaline phosphatase, fibrinogen, interleukin-1, -6 and circulating immune complexes may be recommended for the assessment of patients with post-traumatic coxarthrosis after arthroplasty.

УДК 613.888.15 + 176] : 613.99 – 057.875

Бугаевский К.А.

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ВЫБОРА И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Классический Приватный Университет, Институт здоровья, спорта и туризма, г. Запорожье

В статье представлены результаты исследования, посвящённого изучению особенностей репродуктивного поведения и контрацептивного выбора студенток медицинского университета, затрагивающие вопросы их половой жизни, применения средств контрацепции, наличие беременности и её исходов. Произведена оценка репродуктивных знаний, сексуальной активности, частоты использования противозачаточных средств студентками III-IV курсов. В результате проведённого исследования достоверно установлено, что 121 (67,98%) студенток, принявших участие в исследовании, живёт половой жизнью. Дебют половой жизни в исследуемой группе достаточно ранний – 14-15 лет (9,92%), с пиком резкой активности в возрасте от 16 до 18 лет – 87 (48,88%). Определено, что основными средствами контрацепции, которыми пользуются студентки, живущие половой жизнью являются: презервативы – 52,07%, прерванный половой акт – 9,09% и их комбинация – 5,79%. Установлено, что этими средствами контрацепции активно пользуются 81 (66,94%) всех сексуально активных студенток и лишь 16 (13,22%) используют гормональные средства контрацепции. 150 студенток (84,27%) студенток III-IV курсов медицинского университета, 121 (67,98%) из которых уже живёт половой жизнью – не умеют пользоваться современными методами и средствами контрацепции и имеют недостаточные сведения о них и особенностях их применения.

Ключевые слова: девушки-студентки, репродуктивное поведение, контрацептивный выбор, средства контрацепции, репродуктивное здоровье

В последние десятилетия, согласно официальным статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень здоровья большинства стран мира неуклонно снижается [19,23]. Не составляет исключения и вопрос ухудшения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала мужчин и женщин, в особенности молодёжи. Вопрос бесплодия, ухудшения репродуктивного здоровья населения и неконтролируемого, безграмотного применения современных средств контрацепции необычайно остро стоит и в Украине [5]. Поэтому исследования, посвящённые репродуктивному поведению молодёжи, в т.ч. студенческой, всегда являются актуальными. Молодые люди, перешедшие на новый уровень своей самостоятельной студенческой жизни, в отрыве от родительской опеки начинают самостоятельно строить свою личную жизнь, в том числе и сексуальную [1,3,7,18,21]. Как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования последних десятилетий, посвящённые сексуальной жизни и репродуктивному поведению молодёжи, подавляющее большинство девушек имеют смутное представление об её особенностях. Большинство молодых людей имеют поверхностные знания о современных противозачаточных средствах и их практическом применении и, соответственно, не умеют определять своё репродуктивное поведение [2,6,8,9,17].

Исследования, посвящённые контрацептивному поведению молодёжи, в т.ч. и студенческой, особенно актуальны сегодня, в связи с остро стоящей проблемой депопуляции и абортов [4,9,13,15,16,22]. Это в своих актуальных исследованиях подтверждают такие исследовате-

ли, как Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Вострикова Т.В. и др. (2010), изучавшие данную проблему у студентов ВУЗов. В то же время начало (дебют) половой жизни у современных юношей и девушек значительно «помолодело» [1,3,5,11,14]. Согласно данным современных исследований установлено, что многие девушки имеют свой первый сексуальный опыт уже в 12-14 лет [3,6,9,18,21,22]. Соответственно, отсюда высокий уровень ранних абортов, подростковых беременностей и родов, эпидемия половых инфекций [12,13,16,21,22]. Это подтверждается рядом авторитетных исследований последних лет, проведённых Белокрыницкой Т.Е., Золотарёвой Н.И., Мочаловой М.Н. (2006), Крюковой Е.Н. (2009), Фоминой Н.И., Даниленко Л.Г. (2009), Мингалиевой Н.В. (2010), Генежуковой Б.Р. (2011), Спиридоновой Н.В., Казаковой А.В., Комаровой М.В. (2015), Бурковой Д.Н. (2015), Архиповой М.П. (2015).

Цель исследования

Целью исследования являлось определение уровня осведомленности студенток-медиков о существующих видах противозачаточных средств, оценка приемлемости и сексуальной активности студенток в вопросах их репродуктивного и контрацептивного поведения, практики использования различных методов современной контрацепции.

Объект и методы исследования

Исследование проводилось на базе Запорожского государственного медицинского университета. В проводимом исследовании понятия «репродуктивное/контрацептивное поведение» рассматриваются как имеющиеся у студенток

репродуктивные установки, модели сексуального поведения и контрацептивный выбор [1,2,9,10,11,12]. В проводимом исследовании приняли участие 178 девушек-студенток III и IV курсов I медицинского факультета, отделений «Лечебное дело» и «Стоматология» Запорожского государственного университета. Для достижения поставленной цели был подготовлен специальный авторский вариант анкеты, включающей в себя 28 вопросов, посвящённых половой жизни, применению противозачаточных средств, определению уровня репродуктивного здоровья студентки. Использовалось собеседование со студентками, дополняющее те вопросы анкеты, на которые не всегда можно было полно ответить и которые требовали дополнительного

комментария. Также проводился аналитический обзор доступных источников информации по исследуемому вопросу, проводилось изучение доступной медицинской документации девушек-студенток, принимавших участие в проводимом исследовании. После окончания исследования все полученные результаты были обобщены, проанализированы и статически обработаны.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст студенток исследуемой группы (n=178) составил 22,47±0,56 года. При изучении особенностей менструального цикла данной группы студенток были получены следующие результаты (табл. 1):

Таблица 1
Особенности менструального цикла студенток III-IV курсов (n=178)

№ п/п	Наименование показателя	Физиологические параметры	Полученные результаты
1.	Время менархе	12,5–13 лет	12,6±0,7 лет
2.	Сроки установления менструального цикла	1–1,5 года	1,2±0,34 года
3.	Длительность менструального цикла	21–35 дней	26,6±0,28 дней
4.	Длительность менструального кровотечения	3–7 дней	5,4±0,2 дня

Все данные, касающиеся особенностей менструального цикла в данной группе студенток, полученные в результате проведённого исследования, в среднем, соответствуют общепринятой норме. Но при более тщательном рассмотрении было установлено, что менструальный цикл менее 21 дня (полименорея) [4,5,19] был определён у 9 (5,06%) студенток. Менструальный цикл более 35 дней (опсоменорея) [4,5,19] – у 27 (15,17%) студенток. Менструальное кровотечение менее 3 дней (олигоменорея) [4,5,19] – у 2 (1,12%), более 7 дней (меноррагия) [4,5,19] – у 3 (1,69%). Скудные менструации (гипоменорея) [4,5,19] зафиксированы у 20 (11,24%) студенток, обильные (гиперменорея) [4,5,19] – у 46 (25,84%) студенток. Установлено, что менструальный цикл установился сразу после менархе у 28 (15,73%) студенток. При этом менструальный цикл является нерегулярным и не установился до сих пор у 25 (14,05%) исследуемых студенток. Проявления альгодисменореи установлены у 76 (42,70%) девушек, предменструальный синдром (ПМС) – у 166 (93,26%) всех студенток.

При изучении вопроса, касающегося сопутствующей гинекологической патологии у студенток, было установлено, что наиболее часто встречаются: дисплазия шейки матки – 13 (7,30%), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – 8 (4,49%) и разнообразные кистозные образования яичников – 4 (2,25%), хронический аднексит – 4 (2,25%), фиброзно-кистозная мастопатия – у 12 (6,74%). Явления гиперандрогении определены у 102 (57,30%) студенток, при этом у 71 (39,89%) из них достоверно зафиксированы проявления акне и себореи, у 31 (17,98%) явления гипертрихоза и гирсутизма [4,19,23].

При определении сексуальной и генеративной функций студенток, нами получена следующая

информация (Рис. 1).

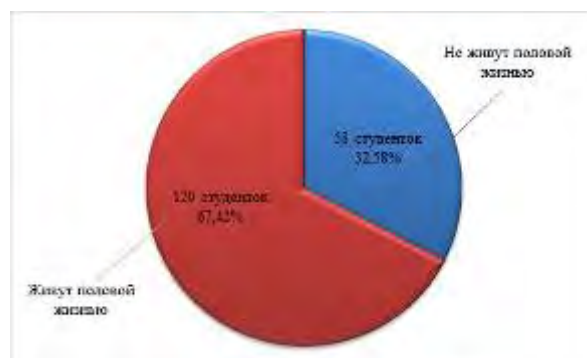


Рис. 1. Распределение данных о наличии половых отношений в группе

На момент исследования вообще не живут половой жизнью 58 (32,58%) студенток, а 39 (21,91%) – не живут временно. При этом в официальном браке живут только 14 (7,87%), в гражданском браке – 26 (14,61%) девушек-студенток.

Данные, отражающие определения возраста, в котором произошёл дебют половой жизни у студенток исследуемой группы, отражены на Рис. 2.

Презервативы используют 63 (52,07%) студентки, при этом, как правильно подбирать презервативы знают только 3 (4,76%) из 63-х их употребляющих! Один из самых ненадёжных методов контрацепции – прерванный половой акт (*coitus interruptus*) [14,16,17,22], применяют 11 (9,09%) студенток. Только двое из них смогли очень нечётко, с многочисленными ошибками описать особенности практического применения этого метода. Химический метод контрацепции, или спермициды («Эротекс») эпизодически использует только 1 (0,83%) студентка, экстрен-

ную контрацепцию («Эскапел»), как основное для них средство контрацепции применяют 2 (16,53%) девушек, живущих половой жизнью. При этом механизм действия, противопоказания и осложнения они не могут перечислить. Они применяют это серьёзное гормональное контрацептивное средство по совету «опытных» под-

руг из числа студенток старших курсов университета. Комбинацию двух средств контрацепции (презерватив + прерванный акт) периодически применяют 7 (5,79%) студенток [14,16,17,22,23].

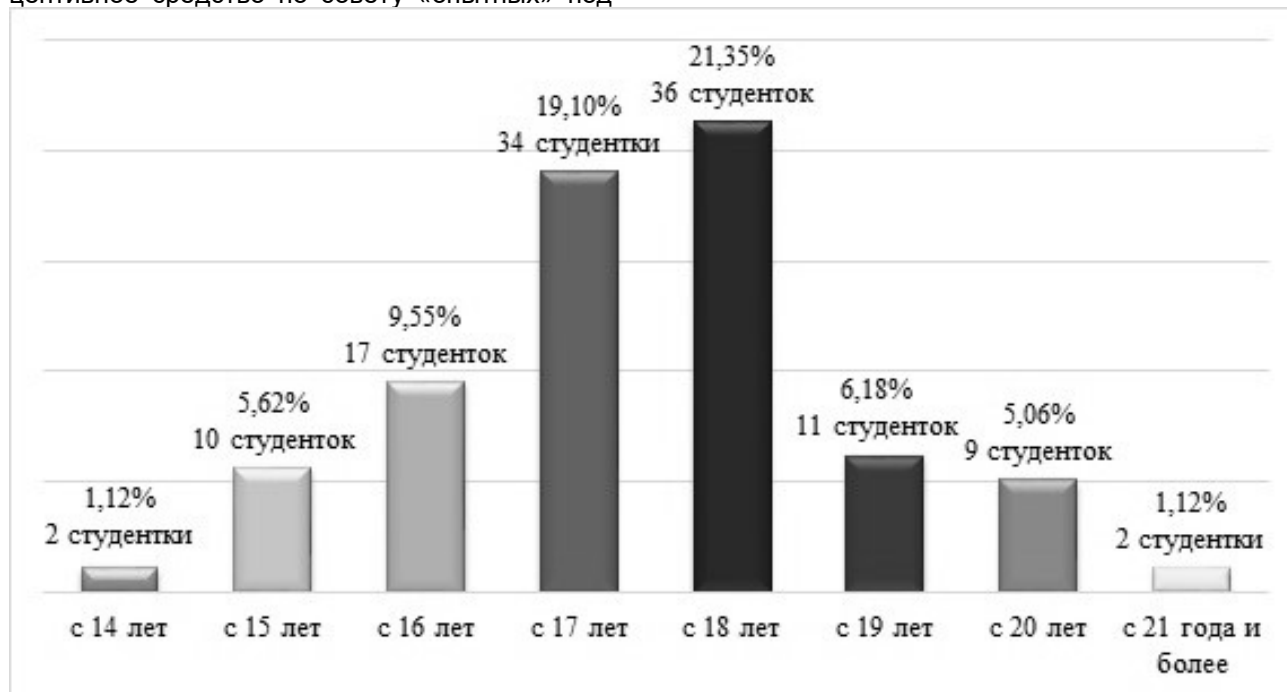


Рис. 2. Возраст дебюта половой жизни у исследуемых студенток

Определено, что пиковыми годами сексуального дебюта в данной группе студенток был их возраст с 16 до 18 лет – 87 (48,88%). Также было установлено, что имеют только 1 полового партнёра 74 (61,16%) студенток, из числа тех, кто имеет половые отношения (n=121). 23 (19,01%) студентки имеют одновременно 2-3 половых партнёров. Более 3-х партнёров (от 4 до 7) имеют 7 (5,79%) студенток. Рискованные сексуальные установки и контрацептивное поведение [1,3,6,7] было определено у 35 (19,66%) студенток исследуемой группы. Установлено, что беременность (в анамнезе) была у 18 (10,11%) студенток. У 1 (0,56%) были физиологические роды, у 16 (8,99%) – искусственный аборт на ранних сроках беременности и у 1 (0,56%) студентки – самопроизвольный выкидыш в сроке беременности 8-10 недель.

Как известно, эффективная контрацепция – это одна из главных составляющих репродуктивного здоровья женщин репродуктивного возраста, ведущих активную сексуальную жизнь [11,15,16,19,20,23]. Изучая особенности контрацептивного поведения студенток, нам удалось выяснить следующее: девушек, которые считают, что они хорошо разбираются в вопросах современной контрацепции, оказалось 11 (6,18%).

Считают, что неплохо разбираются – 17 (9,55%), имеют общее представление по этому вопросу – 41 (23,03%). Считают, что имеют поверхностное, нечёткое представление – 37 (20,79%). И 72 (40,45%) студентки считают, что они совсем ничего не знают о методах, средствах и особенностях современной контрацепции. Спектр использования группой студенток (n=120) контрацептивных методов и средств отражён на Рис. 3.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) применяют, от 1 года до 4 лет, только 11 (9,09%) девушек, из числа живущих половой жизнью. При этом только 4-м из них применение КОК было рекомендовано гинекологом, а 7 студенток решили применять их сами, без осмотра, исследований и учёта противопоказаний. При этом 9 из 11 студенток, использующие КОК курят, хотя это относится к числу противопоказаний при их применении [5,6,13,16,20]. В основном применялись монофазные КОК («Логест-20», Логест-30», «Джас», трехфазные «Три-Регол» и «Три-мерси»). Трёхфазные контрацептивы были назначены студенткам после осмотра врачами-гинекологами, с учётом их лечебных, непротивопоказательных свойств (акне, себорея) [13,16,20].



Рис. 3. Контрацептивный выбор студенток, живущих половой жизнью

Ещё 5 (4,13%) студенток, имеющих периодические половые контакты, используют в качестве альтернативного средства контрацепции гормоносодержащие трансдермальный пластырь «ЕВРА» и влагалищное кольцо «Нова-Ринг» [13,16,17,20].

Анализ особенностей репродуктивного поведения и контрацептивного выбора девушек-студенток медицинского университета позволил нам прийти к следующим выводам:

1. Установлено, что 120 (67,42%) студенток, принявших участие в исследовании, живёт половой жизнью. Дебют половой жизни в исследуемой группе достаточно ранний – 14-15 лет (9,92%), с пиком резкой активности в возрасте от 16 до 18 лет – 87 (48,88%).

2. Определено, что основными средствами контрацепции, которыми пользуются студентки, живущие половой жизнью, являются: презервативы – 52,07%, прерванный половой акт – 9,09% и их комбинация – 5,79%. Этими недостаточно надёжными средствами контрацепции активно пользуются 81 (66,94%) всех сексуально активных студенток. Лишь 16 (13,22%) используют гормональные средства контрацепции.

3. 150 (84,27%) студенток III-IV курсов медицинского университета плохо осведомлены о свойствах, механизме действия противозачаточных средств и не умеют пользоваться современными методами и средствами контрацепции.

Перспективы дальнейших исследований в вопросах, касающихся изучаемой темы, заключаются в расширении объёма и спектра рассматриваемых вопросов с привлечением в исследуемую группу студентов младших курсов, с привлечением иностранных студентов.

Литература

- Архипова М. П. Репродуктивное поведение студенток вуза и пути его коррекции в современных условиях : дис. канд. мед. наук : 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Архипова М. П. – Москва, 2015. – 146 с.
- Белокриницкая Т.Е. Контрацептивное поведение и репродуктивные установки студенток медицинского вуза / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Золотарева, М.Н. Мочалова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2006. – №5. – С. 32-34.
- Буркина О.В. Современные тенденции сексуального поведения девушек студенческого возраста / О.В. Буркина, Л.А. Прокопенко // Advances in current natural sciences. – 2013. – №10. – С. 196-198.
- Герасимова Л.И. Репродуктивное здоровье девушек студенток – как медико-социальная проблема [Электронный ресурс] / Л.И. Герасимова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23864>.
- Городнова Н.Н. Репродуктивное здоровье молодежи Украины [Электронный ресурс] / Н.Н. Городнова // Журнал практической психологии и психоанализа: электрон. науч.-практ. журнал электронных публикаций. – 2011. – С. 173–177. – Режим доступа до ресурсу: <http://Psyjournal.ru.ru> (дата обращения 27.08.16).
- Гонезукова Б.Р. Социологическая характеристика репродуктивного поведения городской молодежи / Б.Р. Гонезукова, А.О. Чахоян // Социология города. – 2011. – №1. – С. 14-17.
- Гусева М.А. Современные тенденции сексуального поведения студенток медицинского университета / М.А. Гусева, Е.В. Колесниченко, А.А. Титова // Психиатрия. – 2016. – Т.501. – С. 1202-1212.
- Дюбова Т.П. Добрачное сексуальное поведение и контрацептивный выбор студенток классического университета / Т.П. Дюбова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №1(31). – С.136-142.
- Ерофеева Л. В. Особенности репродуктивного поведения и репродуктивного выбора в современной популяции подростков / Л.В. Ерофеева // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10 (часть 2). – С. 298-301.
- Паренкова И.А. Качество жизни и репродуктивное поведение подростков в условиях современной демографической ситуации / И.А. Паренкова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – №3. – С. 9-19.
- Кротин П.Н. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор подростков и молодежи / П.Н. Кротин, Т.Ю. Кожуховская, А.А. Таенкова // Русский медицинский журнал. – 2004. – №5. – С. 341-346.
- Крюкова Е.Н. Характеристика репродуктивного поведения девушек-студенток / Е.Н. Крюкова, Ю.А. Андреева, Е.И. Желнова // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2009. – №6. – Том 11. – С. 274-275.
- Лебедева М.Г. Контрацептивное поведение студенток вуза: возможности и перспективы коррекции / М.Г. Лебедева [и др.]

- // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – №5. – С. 75-88.
14. Мингалева Н.В. Результаты анкетирования студенток вузов по вопросам контрацепции / Н.В. Мингалева, Б.Р. Гонежукова // *Материалы краевой научно-практической конф. «Сохранение репродуктивного здоровья, планирование семьи: аборт и контрацепция»*. – Краснодар, 2010. – С. 167–171.
 15. Мухамедшина В.Р. Влияние методов контрацепции на репродуктивное здоровье женщин / В.Р. Мухамедшина, Т.М. Соколова, К.Ю. Макаров // *Сиб. мед. журн.* – 2011. – Т. 26. – №3 (1). – С. 66-68.
 16. Обоскалова Т.А. Контрацепция — основной фактор профилактики абортов / Т.А. Обоскалова, О.Ю. Севостьянова, Ю.А. Шабарчина // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство гинекология*. – 2011. – №2. – С. 22-26.
 17. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского ВУЗа в вопросах контрацепции / Ю.А. Петров // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №5 (часть 5). – С. 751-753.
 18. Рукавицина О.А. Сексуальная культура современной молодежи / О.А. Рукавицина // *Молодой учёный*. – 2012. – №4. – С. 367-371.
 19. Савельева И. С. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение современной молодежи: перспективы и пути оптимизации : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.01 "Акушерство и гинекология" / Савельева И. С. – Москва, 2009. – 54 с.
 20. Уварова Е.В. Комбинированная гормональная контрацепция у сексуально активных подростков и молодежи / Е.В. Уварова // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 16. – №19. – С. 1232-1235.
 21. Ajuwon A.J. Sexual behavior and experience of sexual coercion among secondary school students in three states in North Eastern Nigeria / A. J. Ajuwon, A. Olaleye, B. Faromju et al. // *BMC Public Health*. – 2006. – Vol. 6. – P. 310.
 22. Capuano S. Sexual behaviour among Italian adolescents: Knowledge and use of contraceptives / S. Capuano [et al.] // *The Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. – 2009. – N 4. – P. 285-289.
 23. Steinauer J. First impressions: what are preclinical medical students in the US and Canada learning about sexual and reproductive health? / J. Steinauer, F. La Rochelle, M. Rowh [et al.] // *Contraception*. – 2009. – Vol. 80 (1). – P. 74-80.

Реферат

ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ВИБОРУ ТА РЕПРОДУКТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ СТУДЕНТОК МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Бугаевський К.А.

Ключові слова: дівчата-студентки, репродуктивна поведінка, контрацептивний вибір, засоби контрацепції, репродуктивне здоров'я

У статті представлені результати дослідження, присвяченого вивченню особливостей репродуктивної поведінки та контрацептивного вибору студенток медичного університету, що торкаються питання їх статевого життя, застосування засобів контрацепції, наявності вагітності і її результатів. Проведено оцінювання репродуктивних знань, сексуальної активності, частоти використання протизаплідних засобів студентками III-IV курсів. В результаті проведеного дослідження достовірно встановлено, що 121 (67,98%) студентка з числа студенток, які взяли участь в дослідженні, живе статевим життям. Дебют статевого життя в досліджуваній групі досить ранній – 14-15 років (9,92%), з піком різкої активності у віці від 16 до 18 років – 87 (48,88%). Визначено, що основними засобами контрацепції, якими користуються студентки, які живуть статевим життям є: презервативи – 52,07%, перерваний статевий акт – 9,09% і їх комбінація – 5,79%. Встановлено, що цими засобами контрацепції активно користуються 81 (66,94%) всіх сексуально активних студенток і лише 16 (13,22%) використовують гормональні засоби контрацепції. 150 студенток (84,27%) студенток III-IV курсів медичного університету, 121 (67,98%) з яких вже живе статевим життям, не вміють користуватися сучасними методами і засобами контрацепції і мають недостатні відомості про них і особливості їх застосування.

Summary

STUDYING APPROACHES IN SELECTION OF CONTRACEPTIVES AND REPRODUCTIVE BEHAVIOUR OF FEMALE MEDICAL STUDENTS

Buhayevskiy K.A.

Key words: female medical students, reproductive behaviour, contraceptive selection, contraception, reproductive health

This paper presents the results of the study aimed to reveal the characteristics of reproductive behaviour of female medical students and approaches in their selecting contraceptives. These are sensitive issues dealing with their sexual life, use of contraceptives, pregnancy and its outcomes. The study includes the estimation of knowledge on reproductive health, sexual activity, use of contraceptives and its regularity and involved female students of their III - IV years. The study has revealed that the 121 (67,98%) students who participated in the study, have sexual relations. The debut of their sexual activity can be described as quite early, at the age of 14-15 (9,92%), with a sharp peak of the activity between the ages of 16 and 18 – in 87 (48,88%) females. It has been found out that the primary contraception used by the students who are sexually active are: condoms – 52,07%, coitus interruptus – 9,09%, and combination of both – 5,79%. It has been also established that these techniques are actively used by 81 (66,94%) of all sexually active females and only 16 (13,22%) females use hormonal contraceptives. The conclusion drawn can be following: female medical students involved in active sexual relations know little about novel approaches in contraception and have insufficient information about their characteristics and their application.

УДК 616.12-008.315+616.127-005.8+615.22

Вакалюк І.П., Савчук Н.В.

РІВЕНЬ ТА ДИНАМІКА ГАЛЕКТИНУ-3 ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ҐЕНЕЗУ НА ТЛІ ВИКОРИСТАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

У статті проведено аналіз впливу метаболічної терапії солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином на рівень галектину-3, NT-proBNP та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ІЛ-6) у крові хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) після перенесеного ІМ. Комбінована метаболічна терапія з використанням БТ, солей калію і магнію глюконової кислоти та триметазидину була ефективнішою порівняно з іншими досліджуваними лікувальними схемами для нормалізації рівня галектину-3 в крові. У даних хворих цей показник дорівнював (36,53 \pm 1,83) нг/мл до лікування та вірогідно зменшувався до (17,32 \pm 0,76) нг/мл. Комплексне адекватне лікування хворих солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином на фоні БТ протягом 12 місяців сприяло вірогідному зменшенню рівня NT-proBNP на 46,98 %. Так, середнє значення рівня даного показника в обстежуваних хворих до початку метаболічної терапії становило (510,34 \pm 31,46) фмоль/мл та зменшувалося до (270,56 \pm 32,05) фмоль/мл. Відзначено, що при додаванні до БТ солей калію і магнію глюконової кислоти та триметазидину супроводжувалося також більш вираженим зниженням рівня прозапальних цитокінів: середнє значення ІЛ-1 β знизилося на 43,62 % у процесі лікування, концентрація ІЛ-6 до початку терапії дорівнювала (15,57 \pm 0,68) пг/мл та знижувалася під впливом лікування на 47,08 % до рівня (8,24 \pm 0,45) пг/мл ($p < 0,001$). У хворих на ХСН після перенесеного ІМ із використанням солей калію і магнію глюконової кислоти та триметазидину на тлі БТ спостерігається нижчий ризик формування ГКС, формування ШЕ та систолічної дисфункції (СД) лівого шлуночка.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, метаболічна терапія, галектин-3.

Вступ

Згідно з даними Європейського кардіологічного товариства (ESC), на серцеву недостатність страждає щонайменше 15 млн населення континенту. Хронічна серцева недостатність (ХСН) ішемічного ґенезу є найбільш розповсюдженою причиною захворюваності та смертності [6]. Тому гостро постає завдання ранньої діагностики, прогнозування, перебігу ХСН і її ускладнень, а також контролю ефективності проведеного лікування [7]. Необхідною умовою для вирішення цих завдань є визначення біологічно унікальних маркерів. Відповідно до останніх рекомендацій ESC та Української асоціації кардіологів, з метою первинної діагностики ХСН, а також оцінки найближчого та віддаленого прогнозу, використовують визначення мозкового натрійуретичного пептиду (НУП) в крові. Елевація концентрації НУП, а також його неактивного фрагменту є незалежним та досить вагомим предиктором реалізації несприятливого прогнозу у хворих із ХСН будь-якої етіології. Однак при стабільно вираженій ХСН ці показники можуть суттєво варіювати і залежати від таких факторів як стать, вік, маса тіла пацієнта, наявності фібриляції передсердь або ниркової недостатності. У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку нових біологічних маркерів. Одним із досягнень сучасної медицини є відкриття нового біомаркера галектину-3, який експресується в макрофагах, еозинофілах, нейтрофілах і тучних клітинах. Він є представником класу S-лектинів і бере участь в багаточисельних патологічних процесах, таких як запалення, фіброз, апоптоз і пухлинний ріст. Встановлено, що тяжкість симптомів, декомпенсація і стандартне лікування ХСН не впливають на рівень гале-

ктину-3 [8]. Більш того, концентрація галектину-3 у хворих із ХСН залишається стабільною протягом 6-місячного періоду, тому повторні вимірювання цього біомаркера не підвищують його передбачувану цінність [4]. Дані низки експериментальних та клінічних досліджень підтверджують факт, що галектин-3 – це незалежний предиктор погіршення прогнозу при ХСН [5]. Встановлено, що рівень галектину-3 асоціюється не тільки з виразністю кардіоваскулярного ремоделювання, а й імовірністю виживання пацієнтів із ХСН незалежно від стану тотальної контрактильної здатності міокарда [2,3].

Роль імунної системи та запалення в патогенезі ХСН сьогодні не викликає сумніву. Імунні механізми модулюють процеси інтерстиціального фіброзу, гіпертрофії чи апоптозу кардіоміоцитів, кожен з яких є важливим елементом ремоделювання серцевого м'язу у відповідь на численні стимули. Наявні дослідження свідчать про посилення експресії та виділення при ХСН прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 18, фактору некрозу пухлин- α , тощо. Рівень прозапальних цитокінів у плазмі крові хворих із ХСН пропорційно зростає зі збільшенням функціонального класу синдрому та зменшенням величини фракції викиду лівого шлуночка [2].

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування хворих на ХСН після перенесеного ІМ шляхом додавання до БТ солей калію і магнію глюконової кислоти та триметазидину із урахуванням показників галектину-3, NT-proBNP та прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 84 хворих на ХСН після перенесеного ІМ із проведеним стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії в гострий період. Дослідження виконано на базі ОККД м. Івано-Франківська. Залежно від особливостей лікування хворих рандомізовано на чотири групи. До першої групи увійшли хворі на ХСН після перенесеного ІМ із проведеним стентуванням, які отримували базову терапію (БТ) (метопрололу сукцинат 25 мг/добу, клопідогрель 75 мг/добу, аспірин-кардіо 75 мг/добу, аторвастатин у дозі 20 мг/добу та еналаприл – 5 мг/добу) (n=20); другу групу склали хворі на ХСН після перенесеного ІМ, яким у комплекс лікування, окрім БТ, додавали 1 капсулу солей калію і магнію глюконової кислоти три рази на добу (n=21); третя група – хворі на ХСН, яким на фоні БТ призначали триметазидин 70 мг двічі на добу (n=23); четверту групу склали хворі, які отримували БТ разом із солями калію і магнію глюконової кислоти 1 капсула три рази на добу та триметазидином у дозі 70 мг двічі на добу (n=20).

Діагноз перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) визначали за критеріями ESC/ACCF/AHA/WHF (2012) [8]. Діагноз ХСН виставлено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів із

діагностики та лікування ХСН (2012) [3].

Для виконання поставленої мети проведено імуноферментне визначення концентрації в сироватці крові рівнів ІЛ-1β, ІЛ-6, галектину-3 та NT-proBNP. Рівень галектину-3 у сироватці крові визначали за допомогою набору BMS279/2TEN, Human Galectin-3 (Bender MedSystems, Австрія). Визначення у сироватці крові NT-proBNP проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "CAT.NO.SC-1204" із використанням наборів реагентів "ЗАО БіохіММак" (Росія). Прозапальні цитокіни визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу на аналізаторі "Stat Fax 303 Plus" (США) із використанням наборів реагентів "II-6 ELISA test kit" (DIACLONE, Франція).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-7 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel». Для порівняння достовірності між групами дослідження використовували точний критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

Проведено аналіз впливу метаболічної терапії на рівень галектину-3 у крові обстежуваних хворих.

Таблиця 1
Вплив метаболічної терапії у хворих на ХСН після перенесеного ІМ на рівень галектину-3 та NT-pro BNP

Група хворих	Рівень галектину-3 (нг/мл)		Рівень NT-pro BNP (фмоль/мл)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I група БТ (n=20)	33,71±1,69	28,45±1,42 Δ-15,60 p<0,05	410,91±25,7	332,4±20,11 Δ-19,11 p<0,01
II група БТ+солі калію і магнію глюконової кислоти (n=21)	35,87±1,74	24,65±1,13 Δ-31,28 p<0,001 p ₁₋₂ <0,05	459,18±24,3	347,35±23,1 Δ-24,35 p<0,01 p ₁₋₂ >0,05
III група БТ+триметазидин (n=23)	34,69±1,67	20,53±0,98 Δ-40,82 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	441,37±27,9	274,61±13,7 Δ-37,78 p<0,001 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
IV група БТ+солі калію і магнію глюконової кислоти +триметазидин (n=20)	36,53±1,83	17,32±0,76 Δ-52,59 p<0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	510,34±31,46	270,56±13,53 Δ-46,98 p<0,001 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ >0,05

Примітки: p-достовірність різниці середніх значень до та після лікування; p₁₋₂ – достовірність різниці середніх значень між 1 та 2 групами; p₁₋₃ – достовірність різниці середніх значень між 1 та 3 групами; p₂₋₃ – достовірність різниці середніх значень між 2 та 3 групами; p₂₋₄ – достовірність різниці середніх значень між 2 та 4 групами; p₃₋₄ – достовірність різниці середніх значень між 3 та 4 групами.

За даними табл. 1, у хворих на ХСН після перенесеного ІМ, які отримували БТ, рівень галектину-3 до початку лікування дорівнював (33,71±1,69) нг/мл та вірогідно зменшувався після курсу метаболічної терапії на 15,60 % до рівня (28,45±1,42) нг/мл.

У групі хворих, яким проводилась БТ із додаванням солей калію і магнію глюконової кислоти, рівень галектину-3 в крові склав (35,87±1,74) нг/мл до лікування, статистично змінювався після проведеної метаболічної терапії на 31,28 % і становив (24,65±1,13) нг/мл (p<0,001).

Комбінація БТ із триметазидином сприяла

більш інтенсивному зменшенню рівня галектину-3 в крові у хворих на ХСН після перенесеного ІМ. Встановлено, що триметазидин виявився ефективнішим порівняно з солями калію і магнію глюконової кислоти для зниження рівня галектину-3. Так, у хворих III групи, яким проводилось комбіноване лікування препаратами БТ із триметазидином рівень галектину-3 до початку лікування становив (34,69±1,67) нг/мл та вірогідно знижувався після завершення курсу терапії до (20,53±0,98) нг/мл, що нижче порівняно з концентрацією даного показника у хворих II групи, де він дорівнював 24,65±1,13 нг/мл (p<0,05).

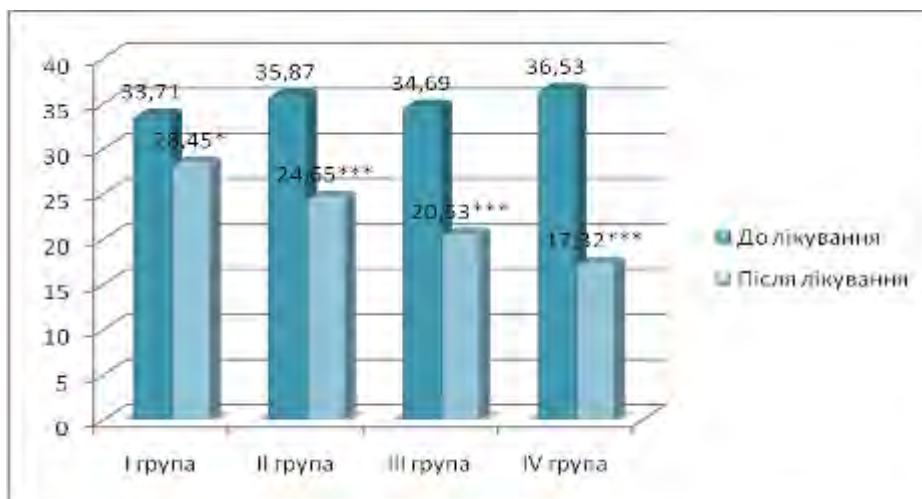


Рис. 1. Вплив метаболічної терапії на концентрацію галектину-3

Примітки: достовірність різниці середніх значень до та після лікування- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Як видно з рис. 1, комбінована метаболічна терапія з використанням БТ, солей калію і магнію глюконової кислоти та триметазидину була ефективнішою порівняно з іншими досліджуваними лікувальними схемами для нормалізації рівня галектину-3 у крові. У хворих IV групи цей показник дорівнював (36,53±1,83) нг/мл до лікування та вірогідно зменшувався до (17,32±0,76) нг/мл. Відзначено, що застосування комбінованої терапії солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином у хворих IV групи призводило до інтенсивнішого зниження концентрації галектину-3 порівняно з монотерапією кожним із цих препаратів зокрема ($p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,05$). Середнє значення даного показника знизилася

на 52,5 % у процесі лікування.

Як видно з табл. 1, рівень NT-proBNP на тлі БТ склав (410,91±25,7) фмоль/мл, а через 12 місяців лікування даний показник дорівнював (332,4±20,1) фмоль/мл ($p < 0,01$). У обстежуваних хворих II групи, які отримували БТ разом із солями калію і магнію глюконової кислоти аналогічний показник до лікування становив (459,18±24,3) фмоль/мл та вірогідно зменшувався під впливом терапії на 24,35 %. Встановлено, що додавання до БТ триметазидину у хворих III групи супроводжувалося більш вираженим зниженням рівня NT-proBNP через 12 місяців терапії з (441,37±27,9) фмоль/мл до (274,61±13,7) фмоль/мл ($p < 0,001$).

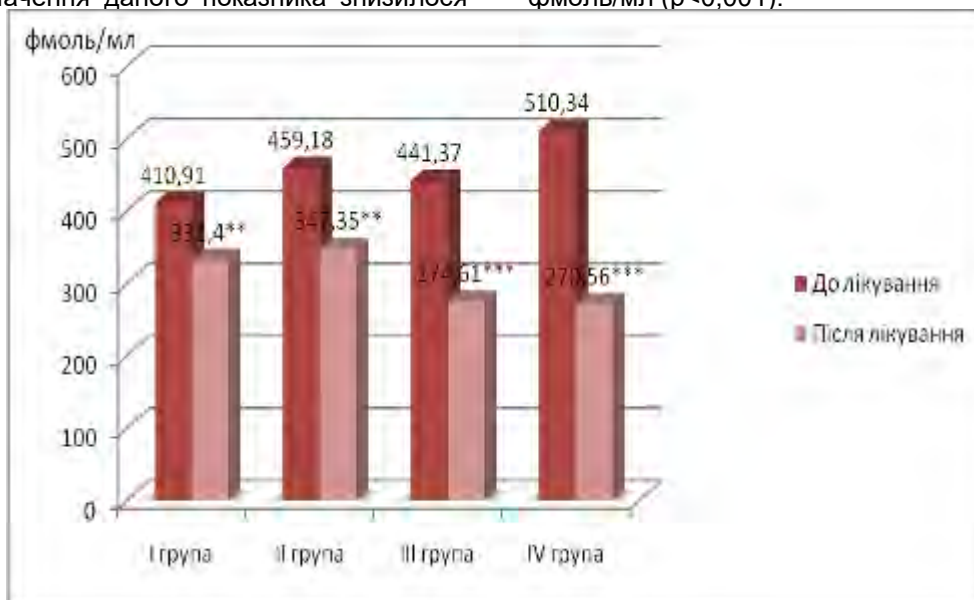


Рис. 2. Вплив метаболічної терапії на концентрацію NT-proBNP.

Примітки: достовірність різниці середніх значень до та після лікування- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Як видно з рис. 2, комплексне адекватне лікування хворих IV групи солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином на фоні БТ протягом 12 місяців сприяло вірогідному зниженню рівня NT-proBNP на 46,98 %. Так, се-

реднє значення рівня даного показника в обстежуваних IV групи до початку метаболічної терапії становило (510,34±31,46) фмоль/мл та зменшувалося до (270,56±32,05) фмоль/мл. Слід відзначити, що застосування комбінованої терапії

даними препаратами на тлі БТ призводило до інтенсивнішого зниження концентрації NT-proBNP порівняно з використанням кожного з цих препаратів.

Проведено аналіз впливу антишемічної терапії на рівень ІЛ-1 β та ІЛ-6 у крові обстежуваних хворих.

Таблиця 2
Вплив метаболічної терапії у хворих на ХСН після перенесеного ІМ на рівень прозапальних цитокінів

Група хворих	Рівень ІЛ-1 β (пг/мл)		Рівень ІЛ-6 (пг/мл)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I група БТ (n=20)	47,83 \pm 2,43	38,95 \pm 1,56 Δ -18,57 p<0,01	14,73 \pm 0,77	10,63 \pm 0,87 Δ -27,83 p<0,01
II група БТ+ солі калію і магнію глюконової кислоти (n=21)	51,63 \pm 2,54	34,79 \pm 0,89 Δ -32,62 p<0,001 p ₁₋₂ <0,05	16,47 \pm 0,86	10,62 \pm 0,53 Δ -35,52 p<0,001 p ₁₋₂ >0,05
III група БТ+триметазидин (n=23)	50,42 \pm 2,39	31,47 \pm 0,98 Δ -37,58 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	15,72 \pm 0,79	8,56 \pm 0,42 Δ -45,55 p<0,001 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,01
IV група БТ+солі калію і магнію глюконової кислоти +триметазидин (n=20)	48,69 \pm 2,21	27,45 \pm 1,49 Δ -43,62 p<0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	15,57 \pm 0,68	8,24 \pm 0,45 Δ -47,08 p<0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ >0,05

Примітки: p-достовірність різниці середніх значень до та після лікування ; p₁₋₂– достовірність різниці середніх значень між 1 та 2 групами; p₁₋₃ – достовірність різниці середніх значень між 1 та 3 групами; p₂₋₃ – достовірність різниці середніх значень між 2 та 3 групами; p₂₋₄–достовірність різниці середніх значень між 2 та 4 групами; p₃₋₄-достовірність різниці середніх значень між 3 та 4 групами.

Як видно із табл. 2, усі досліджувані схеми лікування призводили до вірогідного зменшення середнього рівня цих показників після завершення терапії. Установлено, що у хворих I групи середнє значення ІЛ-1 β дорівнювало (47,83 \pm 2,43) пг/мл до лікування та вірогідно знижувалося під впливом лікування БТ до рівня (38,95 \pm 1,56) пг/мл. При додаванні до БТ солей калію і магнію глюконової кислоти хворим II групи середнє значення цього показника до лікування становило (51,63 \pm 2,54) пг/мл, а після завершення курсу терапії – (34,79 \pm 0,89) пг/мл, що вірогідно нижче порівняно з аналогічним значенням до лікування. У хворих III групи, які отримували триметазидин на фоні БТ, середній рівень ІЛ-1 β до початку лікування становив (50,42 \pm 2,39) пг/мл, а на завершення терапевтичного курсу цей показник дорівнював (31,47 \pm 0,98) пг/мл, що вірогідно нижче не лише в порівнянні зі значенням до моменту призначення метаболічної терапії (p<0,001), але й у порівнянні з аналогічним показником у групі комбінованого застосування БТ із солями калію і магнію глюконової кислоти (p₂₋₃<0,05). Відзначено, що застосування комбінованої терапії солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином у хворих IV групи призводило до інтенсивнішого зниження концентрації ІЛ-1 β порівняно з монотерапією кожним із цих препаратів зокрема (p₂₋₄<0,001, p₃₋₄<0,05). Середнє значення даного показника знизилось на 43,62 % у процесі лікування.

При аналізі рівня концентрації ІЛ-6 встанов-

лено, що зниження даного показника відбувалося у всіх досліджуваних схемах лікування. Середнє значення концентрації ІЛ-6 у хворих I групи до початку лікування дорівнювало (14,73 \pm 0,77) пг/мл та вірогідно зменшувалося після завершення курсу терапії на 27,83 % до значення (10,63 \pm 0,87) пг/мл. У хворих II групи, які отримували БТ та солі калію і магнію глюконової кислоти, середній рівень ІЛ-6 на початку лікування становив (16,47 \pm 0,86) пг/мл, а після – (10,62 \pm 0,53) пг/мл (p<0,001). При додаванні до БТ триметазидину також вдалося досягти статистично значущого зменшення рівня ІЛ-6 у крові обстежуваних хворих. Так, у хворих III групи середнє значення даного показника до початку метаболічної терапії складало (15,72 \pm 0,79) пг/мл, а після лікування – (8,56 \pm 0,42) пг/мл (p<0,001). Концентрація ІЛ-6 до початку терапії у IV групі дорівнювала (15,57 \pm 0,68) пг/мл та знижувалася під впливом лікування на 47,08 % до рівня (8,24 \pm 0,45) пг/мл (p<0,001). Слід відзначити, що застосування комбінованої терапії солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином на тлі БТ призводило до інтенсивнішого зниження концентрації ІЛ-6 порівняно з використанням кожного з цих препаратів як доповнення до БТ.

Обчислено відношення шансів розвитку ГКС, ШЕ та СД лівого шлуночка у хворих на ХСН після перенесеного ІМ, залежно від особливостей диференційованої метаболічної терапії. Термін спостереження становив 12 місяців.

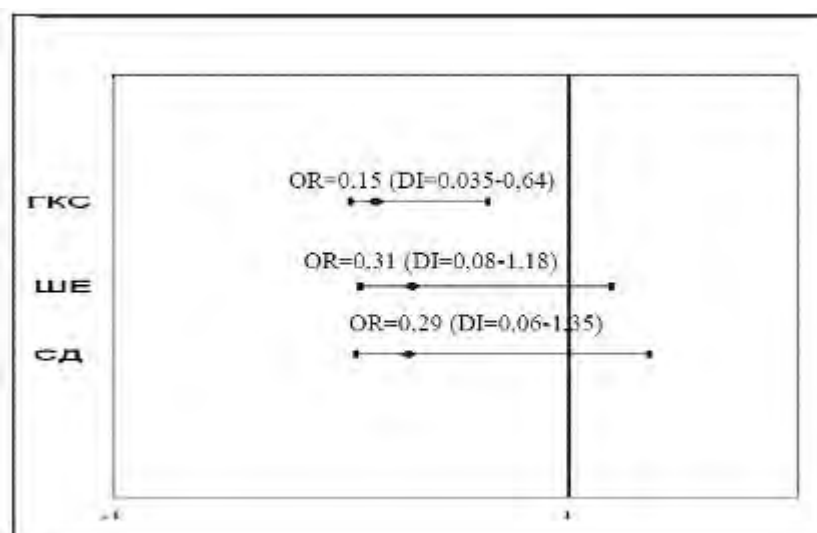


Рис. 3. Шанси виникнення досліджуваних подій у хворих на ХСН після перенесеного ІМ під впливом БТ.

При аналізі шансів виникнення досліджуваних подій встановлено, що використання БТ не впливало на шанси формування шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) (OR=0,31; CI=0,08-1,18) та систолічної дисфункції (СД) лівого шлуночка

(OR=0,29 (CI=0,06-1,35)). Проте під впливом БТ вірогідно знижувався ризик розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) (OR=0,15; CI=0,035-0,64) (рис. 3).

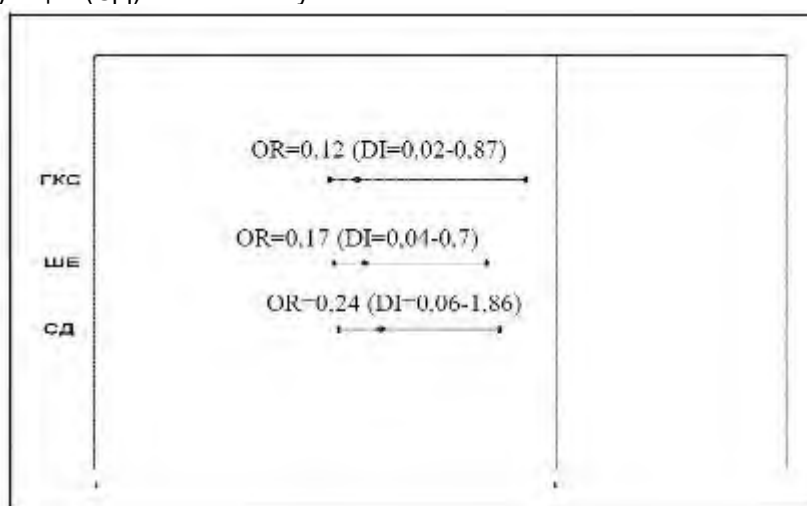


Рис. 4. Шанси виникнення досліджуваних подій у хворих на ХСН після перенесеного ІМ під впливом БТ у поєднанні з солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином.

Водночас при використанні комбінованої метаболічної терапії у хворих IV групи встановлено зниження шансів не лише ГКС (OR=0,12 (CI=0,02-0,87)), але й ШЕ (OR=0,17 (CI=0,04-0,7)) та СД лівого шлуночка (OR=0,24; CI= 0,06-1,86) (рис.4).

Таким чином, доведено вищу ефективність використання комбінованої метаболічної терапії при поєднанні БТ із солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином для запобігання розвитку окремих ускладнень ІХС порівняно з застосуванням виключно БТ у хворих на ХСН після перенесеного ІМ.

Висновки

1. Установлено, що застосування комбінованої терапії солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином призводило до інтенсивнішого зниження концентрації галектину-3

порівняно з монотерапією кожним із цих препаратів зокрема.

2. Доведено, що метаболічна терапія солями калію і магнію глюконової кислоти та триметазидином на тлі БТ сприяла вірогідному зменшенню рівня NT-proBNP у хворих на ХСН після перенесеного ІМ.

3. Відзначено, що комбіноване використання даних препаратів при додаванні до БТ супроводжувалося більш вираженим зниженням рівня прозапальних цитокінів порівняно з використанням кожного з цих препаратів.

4. Установлено, що у хворих на ХСН після перенесеного ІМ із використанням солей калію і магнію глюконової кислоти та триметазидину на тлі БТ спостерігається нижчий ризик формування ГКС, формування ШЕ та СД лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження, направлені на виявлення нових біологічних маркерів. Перспективним у цьому плані можна вважати GDF-15.

Література

1. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / [Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін.]. – К., 2012. – 106 с.
2. Cheng J.M. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review / J.M. Cheng, K.M. Akkerhuis, L.C. Batters // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (12). – P. 1350–1362.
3. De Boer R.A. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R.A. De Boer, A.A. Voors, P. Muntendam // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 811–817.

4. De Filippi C.R. Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling and progression / C.R. De Filippi, G.M. Felker // *Eur. Cardiol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 33–36.
5. Lok D. Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure / D. Lok, P. Van Der Meer, P.B. De La Porte [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 98.
6. Mc Murrey J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. Mc Murrey, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // *European Heart Journal* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
7. Hunt S.A. Diagnosis and management of chronic heart failure in the adult / S.A. Hunt // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 82–96.
8. De Boer R.A. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. De Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // *Ann. of Medicine.* – 2011. – Vol. 43. – P. 60–68.
9. Thygesen K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2020–2035.

Реферат

УРОВЕНЬ И ДИНАМИКА ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Вакалюк И.П., Савчук Н.В.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метаболическая терапия, галектин-3.

В статье проведен анализ влияния антиишемической терапии триметазидином на уровень галектин-3, NT-proBNP и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в крови больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) с проведенным стентированием. Исследования показали, что применение комбинированной терапии триметазидином приводило к нормализации показателя галектин-3 и интенсивного снижения концентрации NT-proBNP и провоспалительных цитокинов по сравнению с препаратами базовой терапии (БТ). При анализе шансов возникновения исследуемых событий установлено, что использование триметазидина на фоне БТ не влияло на шансы формирования желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и систолической дисфункции (СД) левого желудочка, однако достоверно снижался риск развития острого коронарного синдрома (ОКС).

Summary

LEVEL AND DYNAMICS OF GALECTIN-3 IN CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN UNDER METABOLIC THERAPY

Vakalyuk I.P., Savchuk N.V.

Key words: galectin-3, chronic heart failure, ischemia, metabolic therapy.

This article presents the analysis of the effects of anti-ischemic therapy with trimetazidine on the level of galectin-3, NT-proBNP, and pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6) in the blood of patients with chronic heart failure after myocardial infarction and following stenting. The results have shown that integrated therapy with trimetazidine leads to normalization of galectin-3, intense decrease in NT-proBNP concentration and proinflammatory cytokines compared with the basic standard therapy. When analyzing the chances of occurrence of the events studied it has been found that trimetazidine therapy in the course of basic therapy does not affect the chances of the occurrence of ventricular arrhythmias (ventricular premature beats) and systolic dysfunction of the left ventricle, but significantly reduces the risk of acute coronary syndrome.

УДК 612.65+612.8]-053.32-047.36

Веліканова Т.В.

РЕЗУЛЬТАТИ РАНЬОГО МОНІТОРИНГУ ПОКАЗНИКІВ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ, ЩО НАРОДИЛИСЬ ПЕРЕДЧАСНО

Запорізький державний медичний університет

Проведено аналіз катamnезу, фізичного та неврологічного розвитку 149 дітей, народжених передчасно з народження до 37-38 тижня постконцептуального віку (ПКВ). Встановлено, що у дітей із екстремально низькою масою (ЕНМТ) та дуже низькою масою (ДНМТ) в неонатальному віці основною патологією є захворювання дихальної та нервової системи і у більшості вдається покращити неврологічний стан до 37-38 тижнів ПКВ. Проте 10-15% дітей залишаються з низьким неврологічним індексом і можуть складати групу ризику по формуванню інвалідності. Фізичний розвиток передчасно народжених перебігає асинхронно, характеризується наздогоняючим ростом, який на 37-38 тижнів ПКВ не закінчується у 38,5% дітей із ЕНМТ та 20,6% дітей із ДНМТ.

Ключові слова: діти, народжені передчасно із екстремально низькою масою та дуже низькою масою; катamnез; фізичний та неврологічний розвиток.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри дитячих хвороб ФПО ЗДМУ «Клініко-функціональна характеристика, прогнозування захворювань у дітей молодшого віку, які мешкають в екологічно несприятливих умовах та розробка програм лікування та профілактики відхилень в стані їх здоров'я, № держ. реєстрації 0109U003985.

Вступ

Однією зі складових програми ведення і реабілітації дітей із екстремально низькою масою (ЕНМТ) та дуже низькою масою (ДНМТ) при народженні на першому році життя є оцінка їх фізичного розвитку (ФР). Дослідження останніх років показують важливість цих показників як при народженні, тому що вони відображають особливості внутрішньоутробного розвитку, так і у динаміці, тому що вони є значущими факторами подальшого прогнозу стану здоров'я дитини на наступні роки життя. Переривання вагітності в надто ранні терміни перериває 4-кратне збільшення маси тіла плода, що спостерігається з 26-ї по 40-у тижні вагітності. Ці зміни позначаються не тільки на показниках фізичного розвитку, але і на психомоторному, соматичному статусі дітей в найближчому і віддаленому майбутньому [1;4].

Наздоганяючий рост (НЗ) вважається одним з важливих критеріїв оцінки результатів виходжування недоношених з низькою вагою [8;9]. Чим менше гестаційний вік (ГВ), тим інтенсивніше в подальшому ідуть надбавки при наздоганяючому зростанні. Формування НЗ розглядається як успішний результат виходжування та є прогностично сприятливим станом у відношенні гарного неврологічного результату [6;11]. Традиційно рекомендується, щоб недоношена дитина мала темпи зростання, зіставні з внутрішньоутробним темпом росту плода. Доведено, що темп збільшення маси тіла 19-21 г/кг на добу покращує розвиток нервової системи, оптимальним є збільшення росту на 0,7-1,0 см/тиждень, ОГ – 0,6-1,0 см/тиждень [2;5].

Тому дослідження стану фізичного та статомоторного розвитку дітей молодшого віку, народжених передчасно, наразі залишається актуальною проблемою сучасної педіатрії.

Мета роботи

Оцінити результати моніторингу показників неврологічного та фізичного розвитку дітей, що на-

родились передчасно із ЕНМТ та ДНМТ, на першому етапі виходжування в умовах стаціонару.

Об'єкт і методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилось 149 дітей, народжених передчасно та госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії та реанімації (ВІТР) новонароджених та/або інфекційно-боксованого відділення недоношених дітей (ІБВНД) КУ ЗМДБЛ №5. За масою при народженні, всі діти були поділені на дві групи: з ЕНМТ – 26 дітей (17,6%) та з ДНМТ – 63 дитини (41,9%). Групу порівняння склали 60 дітей (40,5%) з низькою масою тіла при народженні (НМТ). Критеріями включення були: передчасне народження, маса тіла менш за 1500 г, відсутність грубих вад розвитку, спадкових захворювань та наявність інформованої згоди в письмовому вигляді на проведення досліджень від батьків. 78 пацієнтів після народження знаходились у ВІТР, після стабілізації життєвих функцій вони переводились до ІБВНД (ЕНМТ – 23 дитини, ДНМТ – 40 дітей, НМТ – 15 дітей), інші 71 пацієнти відразу госпіталізувалися до ІБВНД.

Наявність та вплив шкідливих факторів на перебіг вагітності, пологів для матері та дитини дослідили за допомогою шкали Kainer [10]. Фізичний розвиток дітей оцінювали за допомогою графіків Fenton [7], вимірюючи масу, довжину, обвід голови. Стато-моторний та когнітивний розвиток у дітей оцінювали за методикою Пальчик А. [3].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер №AGAR909E415822FA). Статистичний аналіз проводився щодо кількісних та якісних ознак. Нормальність розподілу оцінювали за тестами Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Для кількісних ознак застосовувалась перевірка на нормальність закону розподілу. Оскільки розподіл більшої частки ознак не відповідає нормальному, було обрано форму представлення кількі-

сних даних Me (Q_{25} ; Q_{75}), де Me - медіана, Q_{25} ; Q_{75} - відповідно нижній (25%) та верхній (75%) квартилі. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм Краскела-Уоліса, кількісних – методом Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок. Розбіжності вважались статистично значущими, якщо $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Гестаційний вік при народженні в групі із ЕНМТ був 26 тижнів (ДІ: 26,0; 28,0), в групі із ДНМТ – 30,0 тижнів (ДІ:28,0; 31,0), в групі із НМТ – 33,5 (ДІ:31,0; 35,0). Дітей із ЕНМТ виписували зі стаціонару після досягнення ним 37 тижня ГВ (середній вік – 38,3 тиж.), дітей з інших двох груп виписували з 35 тижня ГВ. Очікувано, що діти з ЕНМТ отримували медичну допомогу у стаціонарі більше, ніж пацієнти інших груп (77,5 (ДІ: 67,0; 99,0) ліжко-день, або 10-14 тижнів). Це відбувалось за рахунок більшого часу лікування у ВРІТ: в середньому 5 тижнів у дітей із ЕНМТ, та 1 тиждень у дітей із ДНМТ.

Серед обстежених були 8 двієнь – одна серед дітей з ЕНМТ, 4- з ДНМТ та 3 із НМТ при народженні. Проаналізовано анамнез 141 матері. У 55 (39%) жінок виявлено хронічну екстрагенітальну патологію з переважанням: хвороб системи кровообігу у формі артеріальної гіпертензії II-III ступеня - 11 жінок (20,0%), та інфекцій сечостатевої системи - 18 жінок (32,7%). Генітальні інфекції мали 9 (6,4%) матерів. Передчасному народженню дітей передувало ускладнення перебігу вагітності та пологів: загроза переривання вагітності у 59 (41,8%) жінок, прееклампсія помірного ступеня у 28 (19,9%) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність субкомпенсованої форми у 75 (53,2%) жінок, істміко-цервікальна недостатність у 35 (24,8%) жінок. Настання вагітності у 8 (5,7%) матерів відбулося в результаті процедур допоміжних репродуктивних технологій. У 100% випадків пологи наступили мимові-

льно. Оперативні втручання під час пологів здійснено в 44 (31,2%) випадках.

Дослідження анамнезу вагітності, пологів у аспекті «оптимально/субоптимально» дозволили оцінити ці стани з точки зору кумулятивного ризику. За відповідною шкалою Kainer F (1997), для матерів показник оптимальності перебігу вагітності (ОПВ) складає понад 29 балів, а показник оптимальності перебігу пологів (ОППМ) – понад 7 балів. Для новонародженого показник оптимальності перебігу пологів (ОППН) складає понад 17 балів. В нашому дослідженні в усіх групах показники ОПВ та ОППМ виявились однаковим та оптимальним. Показник ОППН був статистично нижчим у дітей із ЕНМТ та ДНМТ і не сягав оптимального рівня (13 та 14 проти 16 у дітей із НМТ, $p < 0,001$).

У структурі захворюваності обстежених в неонатальний період переважала поєднана патологія (табл.1). На першому місці були перинатальні ураження нервової системи (100%) та патологія дихальної системи (діти з ЕНМТ - 100%, діти з ДНМТ- 79,3%, діти з НМТ – 76,7%). Патологія дихальної системи була представлена декількома нозологіями. У дітей із ЕНМТ частіше ($p < 0,05$) реєструвалась внутрішньоутробна пневмонія (84,6%) та бронхо-легенева дисплазія (65,4%); у дітей з ЕНМТ та ДНМТ - хвороба гіалінових мембран (19,2% та 17,5% відповідно, $p < 0,05$); у дітей із ДНМТ та НМТ - синдром дихальних розладів (55,6% та 48,3% відповідно, $p < 0,05$). У третини дітей із ЕНМТ (34,6%) формувалась ретинопатія, що було у три рази частіше ніж у дітей із ДНМТ, та в 10 разів частіше, ніж у дітей із НМТ ($p < 0,05$). Внутрішньоутробну інфекцію виявляли майже у половини всіх обстежених, а неонатальна жовтяниця частіше виявлялась у дітей із НМТ. Функціонуючі фетальні комунікації (відкрита артеріальна протока та овальне вікно) виявлені у 1/5 новонароджених із ЕНМТ та ДНМТ ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Структура захворюваності в неонатальному періоді у обстежених

Діагноз од/%	Група 1 з ЕНМТ (n=26)	Група 2 з ДНМТ (n=63)	Група 3 з НМТ (n=60)	P_{12}	P_{13}	P_{23}
неонатальна жовтяниця,	3/11,5	12/19,0	31/51,7	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
бронхолегенева дисплазія	17/65,4	17/27,0	0/0,0	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
синдром дихальних розладів	8/30,8	35/55,6	29/48,3	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
внутрішньоутробна пневмонія	22/84,6	30/47,6	27/45,0	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
хвороба гіалінових мембран	5/19,2	11/17,5	3/5,0	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
відкрита артеріальна протока	6/23,1	14/22,2	1/1,7	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ретинопатія	9/34,6	9/14,3	2/3,3	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,05$
ЗВУР	6/23,1	10/15,9	8/13,3	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
внутрішньоутробна інфекція	11/42,3	33/52,4	25/41,7	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примітка: p_{12} – порівняння показників дітей з ЕНМТ (1 група) та з ДНМТ (2 група), p_{13} – порівняння показників дітей з ЕНМТ (1 група) та з НМТ (3 група), p_{23} – порівняння показників дітей з ДНМТ (2 група) та з НМТ (3 група).

Таблиця 2
Неврологічні стани новонароджених з ЕНМТ, ДНМТ

Неврологічні стани, од/%	Група 1 з ЕНМТ (n=26)	Група 2 з ДНМТ (n=63)	Група порівняння з НМТ (n=60)	P_{12}	P_{13}	P_{23}
Перинатальні ураження ЦНС загально	26/100	63/100	60/100			
Епілептичний синдром	2/7,7	4/6,3	3/5,0	$p>0,001$	$p>0,001$	$p>0,001$
Синдром підвищеної нейро-рефлекторної збудливості	4/15,4	7/11,1	14/23,3	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$
Судомний синдром	8/30,8	7/11,1	3/5,0	$p<0,05$	$p<0,001$	$p>0,05$
Синдром пірамідної недостатності	1/3,8	3/4,8	1/1,7	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Синдром пригнічення	14/53,8	42/66,7	41/68,3	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Синдром гіпертензійно-гідроцефальний	4/15,4	3/4,8	5/8,3	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Синдром рухових порушень	4/15,4	7/11,1	1/1,7	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
ПВК	6/23,1	3/4,8	5/9,3	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ВШК	6/23,1	5/7,9	2/3,3	$p<0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
ПВЛ	6/23,1	5/7,9	1/1,7	$p<0,05$	$p<0,001$	$p>0,05$

Примітка: p_{12} – порівняння показників дітей з ЕНМТ (1 група) та з ДНМТ (2 група), p_{13} – порівняння показників дітей з ЕНМТ (1 група) та з НМТ (3 група), p_{23} – порівняння показників дітей з ДНМТ (2 група) та з НМТ (3 група).

Перинатальні ураження ЦНС мали гіпоксичний, ішемічний та травматичний анамнези, супроводжувались різними патологічними синдромами (табл. 2). З однаковою частотою були представлені у всіх трьох групах синдроми епілептичний та пірамідної недостатності (зустрічались в поодиноких випадках), синдром підвищеної нейро-рефлекторної збудливості (виявлено у 11 - 15% дітей). Найбільш поширеним виявився синдром пригнічення, який мали більше половини дітей в кожній групі. Судомний синдром частіше діагностували у пацієнтів із ЕНМТ (30,8%, $p<0,05$), синдром рухових порушень - у дітей із ЕНМТ й ДНМТ (15,4% та 11,1% відповідно, $p<0,05$). Причиною такої поширеності неврологічних синдромів, можливо, був гострий період перинатального ураження, який перебігав на тлі загальної незрілості організму дитини і, в першу чергу, нервової системи. Також несприятливими факторами були різноманітні анамнези пологів та велика кількість коморбідних станів у обстежених.

Погіршували неврологічний статус такі загрозливі стани як перивентрикулярні крововиливи (ПВК) – 9,4% дітей, перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) кістозна форма – 8,1% дітей, внутрішньошлункові крововиливи (ВШК) – 8,7% дітей. ВШК III ступеню (за класифікацією L.A. Parile, 1978) встановлено у 4 випадках (3-дитини із ЕНМТ та 1 із ДНМТ), ВШК II ступеню у 9 випадках (3 дітей із ЕНМТ, 4 із ДНМТ, 2 дитини з НМТ). У половини дітей, які мали ВШК, реєстрували судомний або епілептичний синдром, у третини - гіпертензійний. Всі вказані нозології частіше реєструвались у дітей із ЕНМТ (23,1%, $p<0,05$).

Динамічний аналіз неврологічного стану дітей за методикою Пальчика А. (2008), який включав зведені схеми якісної та кількісної оцінки, показав значне відставання неврологічного розвитку від необхідного для даного ГВ після народження у більшості дітей з ЕНМТ - неврологічний індекс (НІ) був низьким у 69,2% дітей, нормальним у чверті і оптимальним лише у 1 дитини. На 35 тижні ГВ з низьким НІ залишалось лише 15,4% дітей, а інші мали нормальний НІ. В двох інших групах половина дітей мала нормальний показник як після народження (54,0% дітей із ДНМТ та 50,0% дітей із НМТ), так і на 35 тижні ГВ (55,6% дітей із ДНМТ та 48,3% дітей із НМТ). Найбільшу статистично значущу динаміку ($p<0,001$) мали зміни показників НІ у дітей із ЕНМТ та ДНМТ.

Очікувано, після народження найменші абсолютно всі показники ФР мали діти із ЕНМТ (табл. 3). Гендерних розбіжностей в усіх показниках ФР виявлено не було, що можливо пов'язано із невеликим ГВ дітей, бо найбільші гендерні відмінності у ФР плід набуває наприкінці доношеної вагітності. При виписці показник довжини тіла, окружності грудей (ОГр) та голови (ОГ) у всіх групах не відрізнялися. Таку динаміку розмірів ОГ у дітей із ЕНМТ та ДНМТ можна вважати прогностично добрим симптомом у відношенні формування головного мозку [9].

Проте маса тіла при виписці була достовірно більшою у дітей із ЕНМТ. Можна було б припустити, що це пов'язано з тим, що діти із ЕНМТ виписувалися зі стаціонару у віці на 1-2 тижні пізніше, ніж інші. Проте аналіз динаміки приросту показників ФР за весь період спостереження свідчив на користь теорії «наздоганяючого зросту».

Таблиця 3

Динаміка антропометричних показників новонароджених з ЕНМТ, ДНМТ в неонатальному періоді

Показник (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅))	Група 1 з ЕНМТ (n=26)	Група 2 з ДНМТ (n=63)	Група порівняння з НМТ (n=60)	P_{12}	P_{13}	P_{23}
Маса при народженні, г	830 (760; 960)	1290 (1170; 1410)	1835 (1632; 2100)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Маса при виписці, г	2840 (2450; 3120)	2410 (2130; 2810)	2395 (2170; 2565)	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Різниця маси при народженні та виписці, г	1950 (1600; 2300)	1130 (890; 1530)	480 (135; 765)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ОГ (окружність голови) при народженні, см	24 (23; 26)	27 (26; 29)	30 (29; 32)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ОГ при виписці, см	33,00 (32,00; 35,00)	32,50 (31,00; 33,50)	32,25 (32,00; 33,75)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Різниця ОГ при народженні та виписці, см	9,25 (6,00; 10,00)	5,00 (4,00; 7,00)	2,00 (1,00; 3,50)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
окружність грудей при народженні, см	22,5 (20,0; 24,0)	25,0 (24,0; 27,0)	28,0 (26,0; 30,0)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
окружність грудей при виписці, см	30,5 (29,5; 33,5)	30,0 (28,5; 32,0)	30 (29,0; 31,0)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Різниця окружності грудей при народженні та виписці, см	9,75 (8,00; 11,00)	5,00 (3,00; 7,00)	2,00 (0,50; 3,50)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
довжина при народженні, см	33,5 (32,0; 35,0)	39,0 (37,0; 41,0)	43,5 (42,0; 45,0)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Довжина при виписці, см	45,0 (44,0; 48,0)	45,5 (44,0; 47,0)	47,0 (45,0; 48,0)	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Різниця довжини при народженні та виписці, см	11,75 (9,50; 15,00)	6,00 (4,50; 8,00)	3,00 (1,00; 4,50)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Надбавка маси в день, г	23,9 (21,2; 28,3)	23,8 (19,4; 28,4)	19,0 (11,0; 23,6)	p>0,05	p<0,001	p<0,001
Надбавка ОГ в тиждень, см	0,78 (0,6; 1,0)	0,78 (0,5; 1,0)	0,76 (0,3; 1,0)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Надбавка ОГР в тиждень, см	0,82 (0,65; 1,0)	0,74 (0,43; 1,0)	0,68 (0,24; 1,0)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Надбавка довжини в тиждень, см	1,1 (0,89; 1,3)	1,0 (0,71; 1,3)	0,96 (0,53; 1,3)	p>0,05	p>,05	p>0,05

Примітка: p_{12} – порівняння показників дітей з ЕНМТ (1 група) та з ДНМТ (2 група), p_{13} – порівняння показників дітей з ЕНМТ (1 група) та з НМТ (3 група), p_{23} – порівняння показників дітей з ДНМТ (2 група) та з НМТ (3 група).

Як видно з табл. 3, найбільші темпи ФР спостерігалися у дітей із ЕНМТ – їх маса до 38 тижня постконцептуального віку збільшилась у 3-3,5 рази, довжина – у 1,3 разу, окружності голови/грудної клітини - у 1,4/1,6 разу відповідно. У дітей із ДНМТ маса збільшилась у 2 рази, довжина, ОГ/ОГр – у 1,2 разу. Прибавка ростових параметрів за тиждень була достатня та однакова у всіх групах. Проте, прибавка маси за добу була вища у дітей із ЕНМТ та ДНМТ, що може свідчити про НЗ.

Вважається, що НЗ є досягнутим, якщо антропометричні показники дитини знаходяться між 3-10 перцентилем стандартного росту, оптимальним – у межах 10-90 перцентіля. Не дивлячись на значні прибавки у ФР, на момент виписки НЗ був закінченим не у всіх обстежених. Це наперед проявлялось збільшенням кількості дітей, маса та рост яких були нижчими за 3 перцентиль. Так, маса при народженні менше за 3 перцентиль реєструвалась лише в поодиноких випадках у дітей із ЗВУР (6,3% дітей із ДНМТ та 1,7% дітей із НМТ). В динаміці такі низькі показники маси було встановлено вже у 38,5% дітей із ЕНМТ та 20,6% дітей із ДНМТ (p<0,05). Дітей із показниками довжини менше за 3 перцентиль було більше в групі із ЕНМТ як при народженні (19,2% проти 6,3% дітей із ДНМТ та 5,0% дітей із

НМТ, p<0,05), так і при виписці (38,5% проти 15,9% дітей із ДНМТ та 5,0% дітей із НМТ, p<0,05). Проте показник ОГ при виписці був більше за 3 перцентиль у більшості дітей (84,7% дітей із ЕНМТ, 92,1% дітей із ДНМТ, 96,3% дітей із НМТ). Гармонійний ФР мали більше ніж у половини дітей із ЕНМТ та ДНМТ як при народженні (65,4% та 57,1% відповідно), так і при виписці (61,5% та 60,3% відповідно), в той час як у дітей із НМТ збільшувалась кількість дисгармонійних параметрів (15,0% при народженні та 31,7% при виписці, p<0,05).

Під час аналізу параметрів ФР ми вирішили дослідити їх вплив на тривалість перебування дітей у стаціонарі. Враховуючи те, що в досліджуваних групах значну варіацію мав показник ліжко-днів, нами для прогнозування його значень та визначення впливу на нього таких ознак як стать (x_1), маса тіла (x_2), окружність голови (x_3) і грудей (x_4), довжина при народженні (x_5), було проведено регресійний аналіз. Встановлено, що окружність грудей та довжина тіла при народженні не мали статистично значущого впливу на кількість ліжко-днів, а для інших показників було побудовано модель лінійної множинної регресії з незалежними змінними стать, маса тіла та окружність голови при народженні: $y = 129,91 + 8,29x_1 - 0,04x_2 - 1,08x_3$

Модель свідчила, що хлопчики в середньому перебували в стаціонарі на 8,3 ліжко-днів більше, ніж дівчинки. Збільшення маси при народженні на 100 г зменшувало перебування в стаціонарі на 4 ліжко-дні, а збільшення окружності голови на 1 см зменшувало перебування в стаціонарі на 1 ліжко-день. Для визначення сили впливу ознак на кількість ліжко-днів розраховано коефіцієнти еластичності $e_1=0,072$, $e_2=-1,267$, $e_3=-0,662$, який показав, що при збільшенні маси при народженні на 1% кількість ліжко-днів зменшується на 1,27%, а при збільшенні окружності голови при народженні на 1% кількість ліжко-днів зменшується на 0,66%.

Висновки

1. Час перебування в стаціонарі передчасно народжених дітей у неонатальному періоді збільшувався на 8,3 ліжко-днів, якщо дитина мала чоловічу стать, а зменшувався на 4 ліжко-днів при збільшенні маси при народженні на 100 г та на 1 ліжко-день при збільшенні окружності голови при народженні на 1 см.

2. Кумулятивний ризик пологів як з боку матері, так і з боку дитини є значущим і може впливати на стан здоров'я новонароджених із ЕНМТ та ДНМТ.

3. У дітей із ЕНМТ та НМТ в неонатальному віці формується багатоступінчатий діагноз, до якого включаються всі коморбідні стани. Основною патологією є захворювання дихальної та нервової системи. Найчастішим неврологічним синдромом є пригнічення та судомний. У дітей із ЕНМТ частіше виникають ВШК, ПВК та ПВЛ, що може ускладнити подальше одужання.

4. У більшості дітей із ЕНМТ та ДНМТ під час неонатального періоду виходжування вдається покращити неврологічний стан до рівня нормального та оптимального. Проте з низьким неврологічним індексом залишається ще близько 10-15% дітей, які можуть складати групу ризику по формуванню інвалідності.

5. До 37-38 тижнів ГВ діти із ЕНМТ та ДНМТ досягають однакових із контрольною групою параметрів довжини, окружності грудної клітини та голови. Проте збільшення їх фізичних параметрів перебігає асинхронно, реєструється наздоганяючий рост, який на 37-38 тиждень ГВ не закін-

чується у 38,5% дітей із ЕНМТ та 20,6% дітей із ДНМТ.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати диктують необхідність проведення подальшого лонгітудинального спостереження за фізичним розвитком дітей із ЕНМТ та ДНМТ при народженні та вивченням його впливу на формування їх психоневрологічного здоров'я. Актуальним залишається питання удосконалення системи диспансерного спостереження за цією категорією дітей, а також удосконалення корекційно-профілактичних та реабілітаційних програм з урахуванням фізичного та стато-моторного розвитку дитини.

Література

1. Карлова А.Л. Результаты выхаживания детей экстремально низкой массой тела: региональный опыт / А.Л. Карлова, Н.Ю. Карлов, Е.А. Ермолина [и др.] // Неонатология – 2015. – № 2. – С. 68-73.
2. Киосов А.Ф. Вопросы оценки постнатального роста недоношенных детей. Часть 2. Догоняющий рост недоношенных детей / А.Ф. Киосов // Вопр. современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 109-112.
3. Пальчик А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. – 4-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 376 с.
4. Фарейтор Е.В. Оценка состояния здоровья и метаболических показателей у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, в младенческом возрасте : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Е.В. Фарейтор - Екатеринбург, 2013. – 30 с.
5. Cheong J.L.Y. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonans imaging and neurodevelopmental outcome / J.L.Y. Cheong, R.W. Hunt, P.J. Anderson [et al.] // Pediatrics. - 2008. - Vol. 121. - P. e1534-e1540.
6. Embleton N.D. Catch-Up Growth and Metabolic and Cognitive Outcomes in Adolescents Born Preterm / N.D. Embleton, T. Skeath // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. – 2015. - Vol. 81. – P. 61-71.
7. Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants [Електронний ресурс] / T.R. Fenton, J. H. Kim // BMC Pediatrics. - 2013. – URL – Режим доступу <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>.
8. Hack M. Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children / M. Hack, B. Weissman, E. Borawski-Clark // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1996. - Vol. 150. – P. 1122-1129.
9. Ghods E. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: Effect on neurodevelopmental outcome / E. Ghods, A. Kreissl, S. Brandstetter [et al.] // Journal of Perinatal Medicine. - 2011 - Vol. 39 (5). – P. 579-586.
10. Kainer F. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-1 diabetes mellitus / F. Kainer, H. Prechtl, H. Engele, C. Einspieler // Early Hum. Dev. - 1997. - Vol. 50 (1). – P. 13-25.
11. Martin C. R. Extremely premature infants / C. R. Martin, Y. F. Brown, R. A. Ehrenkranz [et al.] // Pediatrics. – 2009. - Vol. 124. – P. 649-657.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕГО МОНИТОРИНГА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО и физического развития детей, родившихся ПРЕЖДЕВРЕМЕННО

Великанова Т.В.

Ключевые слова: дети, рожденные преждевременно с экстремально низкой массой и очень низкой массой; катамнез; физическое и неврологическое развитие.

Проведен анализ катамнеза, физического и неврологического развития 149 детей, рожденных преждевременно с рождения до 37-38 недели постконцептуального возраста (ПКВ). Установлено, что у детей с экстремально низкой массой (ЭНМТ) и очень низкой массой (ОНМТ) в неонатальном возрасте основной патологией являются заболевания дыхательной и нервной системы, у большинства детей удается улучшить неврологический статус до 37-38 недель ПКВ. Однако 10-15% пациентов остаются с низким неврологическим индексом и могут составлять группу риска по формированию инвалидности. Физическое развитие недоношенных протекает асинхронно, характеризуется догоняющим ростом, который в 37-38 недель ПКВ не заканчивается у 38,5% детей с ЭНМТ и 20,6% детей с ОНМТ.

Summary

RESULTS OF EARLY MONITORING OF NEUROLOGICAL AND PHYSICAL DEVELOPMENT INDICES IN PRETERM INFANTS

Velikanova T.V.

Key words: premature infants; catamnesis; neurological and physical development, extremely low birth weight.

This article presents the data obtained by analysing catamnesis, physical and neurological development of 149 preterm babies born before 37-38 gestation weeks of post-conceptual age (PCA). It has been found out that the extremely low birth weight (ELBW) and very low birth weight (VLBW) can be regarded as a cumulative risk factor and can considerably influence the state of health of newborns. In early infancy the children with ELBW and DNMT are diagnosed to have a lot of comorbidities. The most common pathologies are diseases of the respiratory and nervous systems. Most children can improve their neurologic status to the level of normal and optimal for 37-38 week PCA. However, 10-15% of the patients demonstrates low neurological indices and may constitute a risk group for the occurrence of disabilities. Physical development of prematurity occurs asynchronously and is characterized by catch-up growth, which in the 37-38 weeks of PCA does not stop in 38.5% of children with ELBW and in 20.6% of children with VLBW. The findings determine the necessity to further the dynamic observation of the physical development and its effect on the neuropsychiatric health of these children in order to prevent the occurrence of disabling conditions, to improve preventive, corrective and rehabilitation programs for these patients.

УДК 614.777:543.3 (477)

Григоренко Л.В.

ДИНАМІКА РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ У ЗВ'ЯЗКУ З ПОГІРШЕННЯМ ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ В СІЛЬСЬКИХ ТАКСОНАХ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Структура розповсюдженості захворювань серед дитячого населення, віком до 14 років у різних таксонах Дніпропетровської області відрізняється за класами хвороб. Зокрема, хвороби I, XI, XIV, XIII класів, а також захворювання IX, II, XVII класів, в тому числі анемії – являються пріоритетними за розповсюдженістю в більшості сільських таксонів за (2008 – 2013) роки. Показаний кореляційний зв'язок між підвищенням сольовим складом питної води з децентралізованих джерел та вмістом окремих важких металів (Zn, Cu, Mn) і деякими речовинами (рН, F, Al, азотом аміаку, нітритами, нітратами, окиснюваністю) із розповсюдженістю хвороб серед дітей на новоутворення ($r=0,87$); хвороби крові та органів кровотворення ($r=0,74-0,95$); анемії ($r=0,79 - 0,87$); хвороби сечостатевої системи ($r=0,79 - 0,82$); вроджені аномалії ($r=0,87$), у тому числі системи кровообігу ($r=0,74 - 0,95$) в окремих таксонах Дніпропетровської області ($p<0,001$).

Ключові слова: сільські таксони, розповсюдженість хвороб, класи захворювань, децентралізовані джерела водопостачання, питна вода.

Матеріали статті є фрагментом НДР кафедри гігієни та екології ДЗ «ДМА МОЗ України» «Наукове обґрунтування еколого-гігієнічних заходів щодо попередження негативного впливу техногенних факторів на довкілля та стан здоров'я населення». № державної реєстрації 0108U011276.

Вступ

Поширеність захворювань між групами населення залежить від рівня доходів. Встановлено, що загальна поширеність захворювань була вдвічі вищою в країнах з низьким рівнем доходів, ніж у групах населення з високим рівнем доходу [1]. Діти з малозабезпечених родин були в 3 рази більш схильними до хронічних захворювань, ніж діти із заможних родин [4]. Варто зауважити, що через брак лікарів у сільській місцевості виникає ряд проблем з доступністю і якістю медичної допомоги [5]. Кількість таких медичних установ у сільській місцевості щорічно зростає [6]. Близько ½ сільських населених пунктів не мають медичних установ [7]. Досягнення належного рівня здоров'я сільського населення можливе лише за умови реалізації відповідної політики держави у сфері реформування системи охорони здоров'я [2,3,9,10,12]. Все вищенаведе-

не послугувало причиною, що спонукала нас провести аналіз розповсюдженості захворювань серед дитячого населення в сільських таксонах Дніпропетровської області у зв'язку з погіршенням якості питної води.

Мета дослідження

Вивчити динаміку розповсюдженості захворювань серед дитячого населення окремих сільських таксонів Дніпропетровської області та провести кореляційний аналіз між окремими показниками якості питної води і показниками розповсюдженості захворювань.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено ретроспективне вивчення поширеності хвороб серед дитячого населення 6 сільських таксонів Дніпропетровської області, на основі викопіювання даних офіційної статистичної документації закладів МОЗ України про за-

хворюваність населення. Статистичну обробку та аналіз результатів дослідження проведено за допомогою медико – статистичних методів [8, 11]. Усі види статистичної обробки виконано за допомогою стандартного пакета «STATISTICA» версія – 6.1. (серійний номер AGAR 909 R455721FA). Оцінка взаємозв'язку між ознаками проводилась за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймався (p<0,05) [13]. Методи дослідження: санітарно-токсикологічні, фізико-хімічні (для визначення показників якості питної води з децентралізованих джерел водопостачання); медико-статистичні (для математичної обробки отриманих кількісних показників, методи варіаційної статистики).

Результати досліджень та їх обговорення

Найбільш розповсюдженими у структурі всіх захворювань в 1 таксоні серед дитячого населення були хвороби органів дихання (54,94 %), травлення (6,49 %), шкіри і підшкірної клітковини (4,11 %), ендокринної системи (3,20 %), крові і органів кровотворення (2,92 %), нервової системи (2,71 %), анемії (2,88 %). Характеризуючи розповсюдженість I класу хвороб по окремих таксонах області, слід зазначити, що найнижчий рівень цього класу хвороб спостерігався серед дитячого населення 3 таксону (269,13±11,94) ‰ (p< 0,05), з негативними темпами приросту як по районах (-45,4 %), так і по області (-55,8 %) (рис. 1).

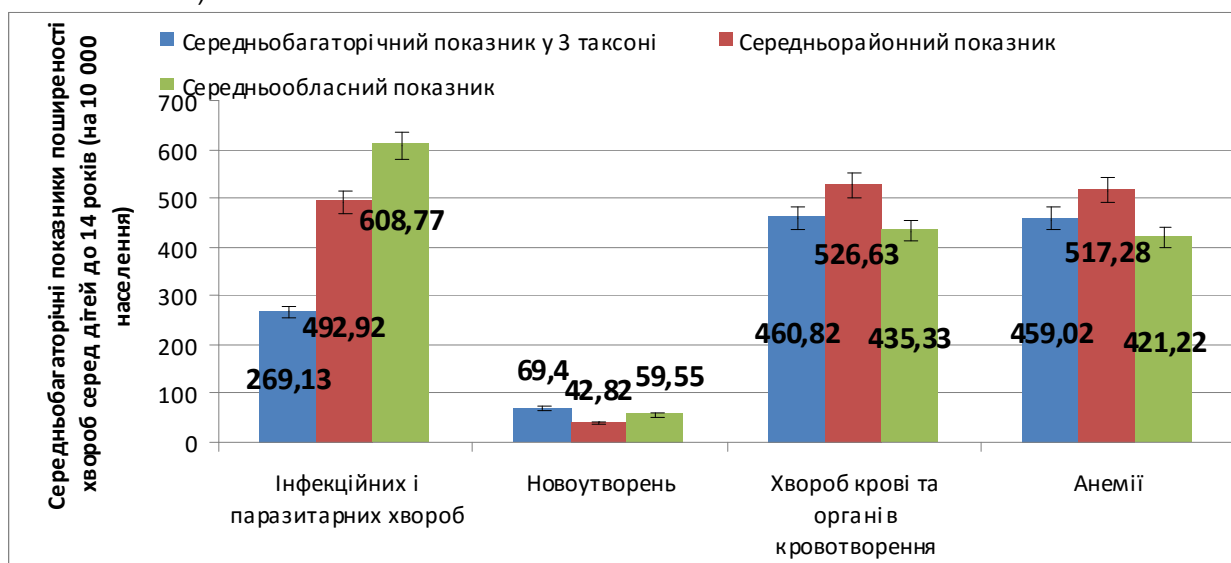


Рис. 1. Розповсюдженість хвороб (I, II, III класів) серед дитячого населення віком до 14 років у 3 таксоні Дніпропетровської області за 2008 – 2013 роки (M±m).

Найвищий рівень розповсюдженості хвороб I класу спостерігався у 2 таксоні (696,72±69,81) ‰, з позитивними темпами приросту: по районах (+41,3 %) і по області (+14,4 %). При цьому, розповсюдженість цих хвороб перевищувала середньорайонний показник: у 2 таксоні (в 1,41 рази); у 4 таксоні (в 1,02 рази); у 5 таксоні (в 1,17 разів), а також середньообласний показник у 2 таксоні (в 1,14 разів). Динаміка розповсюдженості новоутворень протягом 2008 – 2013 років характеризується вірогідним зниженням по таксонах області: від (43,09±5,38) у 1 таксоні до (39,30±3,16) випадків на 10 000 дитячого населення (p < 0,05). Однак, найвищий рівень розповсюдженості II класу хвороб спостерігався у 3 таксоні: (69,40±3,42) ‰ (p < 0,001), з позитивними темпами приросту по районах (+62,1 %), і по області (+16,5%). Найвищий приріст розповсюдженості хвороб крові та органів кровотворення відбувався серед сільських дітей у 2 таксоні: по районах (+10,0 %), і по області (+33,1 %); у 5 таксоні: по районах (+7,1 %), по області (+29,6 %); та у 6 таксоні: по районах (+15,8 %),

по області (+42,7 %). Структура розповсюдженості анемії по всіх таксонах області представлена таким чином: 2,88 % - у 1 таксоні; 3,77 % - у 2 таксоні; 2,66 % - у 3 таксоні; 2,61 % - у 4 таксоні; 3,59 % - у 5 таксоні; 4,51 % - у 6 таксоні. Для хвороб кістково - м'язової системи притаманна така розповсюдженість з найбільшими позитивними темпами приросту в наступних таксонах: у 2 таксоні – від +22,8 до +20,1 % відповідно по районах та по області; в 3 таксоні: від +7,7 до +5,4 %; у 4 таксоні: від +22,2 до +19,6 %. Звертає на себе увагу найбільш виражений приріст розповсюдженості хвороб сечостатевої системи серед дитячого населення 1 – 3 таксонів, менш виражений приріст серед мешканців 4 – 6 таксонів, з вірогідно нижчою розповсюдженістю хвороб в 1 таксоні: (305,93±22,97) ‰ (p < 0,001). Тоді як вірогідно вища поширеність хвороб сечостатевої системи була притаманна для мешканців 3 таксону: (555,70±16,46) ‰ (p < 0,001), з позитивними темпами приросту як по районах, так і по області – від +39,0 до +4,1 % (рис. 2).

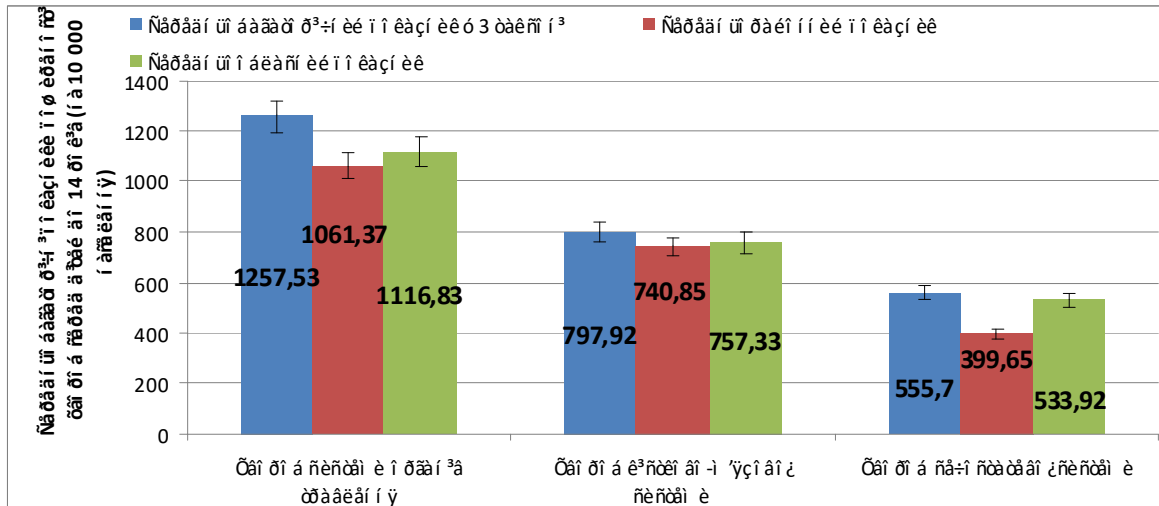


Рис. 2. Розповсюдженість хвороб XI, XIII, XIV класів серед дитячого населення віком до 14 років у 3 таксоні Дніпропетровської області за 2008 – 2013 роки (M±m).

Аналіз кореляційного зв'язку показав, що на поширеність інфекційних і паразитарних захворювань серед дитячого населення найбільше впливали наступні показники солявого складу питної води з децентралізованих джерел водопостачання: у 1 – 2 таксонах – сухий залишок, хлориди, сульфати ($r=0,87$, $p<0,001$); у 4 таксоні – загальна жорсткість, сухий залишок, хлориди, сульфати, кальцій, магній ($r=0,73-0,89$, $p<0,001$); у 5 – 6 таксонах – загальна жорсткість ($r=0,82$, $p<0,001$). Вірогідно сильний кореляційний зв'язок спостерігали між поширеністю анемії серед дітей – та вмістом Mg, Fe ($r=0,76$, $p<0,001$). У 2 таксоні поширеність хвороб крові та органів кровотворення ($r=0,87$, $p<0,001$) і анемії ($r=0,95$, $p<0,001$) вірогідно сильно корелювала з вмістом солей Ca, Mg, Fe. У 2 – 6 сільських таксонах області поширеність ендокринних захворювань у дітей до 14 років корелювала з усіма показниками солявого складу води, окрім Ca, Mg, Fe у 2 таксоні ($r=0,87 - 0,95$, $p<0,001$), загальної жорсткості і Fe – у 3 таксоні ($r=0,71$, $p<0,001$), Fe – у 5 – 6 таксонах ($r=0,87 - 0,95$, $p < 0,001$). У воді 1 таксону поширеність цих хвороб корелювала лише із сухим залишком ($r=0,74$, $p<0,001$).

У 3 – 6 таксонах виявлений вірогідно сильний кореляційний зв'язок між поширеністю хвороб крові і кровотворних органів ($r=0,87$, $p<0,001$) та анемії ($r=0,95$, $p<0,001$) серед сільських дітей із вмістом заліза у питній воді. Поширеність вроджених аномалій системи кровообігу серед дітей також корелювала із залізом у воді 6 таксону ($r=0,74$, $p < 0,001$). Розповсюдженість новоутворень у дітей до 14 років сильно корелювала з усіма показниками солявого складу води у 5 – 6 таксонах, окрім вмісту заліза ($r=0,76-0,81$, $p < 0,001$).

Визначено, що поширеність анемії серед сільських дітей 1 таксону вірогідно сильно корелювала з усіма неорганічними компонентами питної води: Zn, Cu, Mn, F, Al, азотом аміаку, нітратами, окрім рН, нітратів, окиснюваності ($r=0,76$,

$p<0,001$); у 2, 4, 5 таксонах – з усіма цими неорганічними компонентами ($r=0,74-0,95$, $p<0,001$). Подібну тенденцію спостерігали щодо поширеності хвороб крові та кровотворної системи серед сільських дітей 2, 4, 5, 6 таксонів ($r=0,87$, $p < 0,001$). Розповсюдженість захворювань ендокринної системи корелювала з рН у воді 3 таксону ($r=0,71$, $p<0,001$); поширеність інфекційних і паразитарних хвороб – з рН, нітратами, окиснюваністю в 4 ($r=0,74 - 0,89$, $p<0,001$) і 5 таксонах ($r=0,70 - 0,83$, $p<0,001$); вроджених аномалій системи кровообігу – з Zn, Cu, Mn, F, Al, азотом аміаку, нітратами у 6 таксоні ($r=0,74$, $p<0,001$).

Висновки

З'ясовано, що перші рангові місця за поширеністю I класу хвороб характерні для дітей, віком до 14 років, які мешкають у 2 таксоні (4,57 %), 5 таксоні (3,79 %), 4 таксоні (3,77 %); II класу – на території 3 (0,40 %), 5 (0,34 %), 1 таксонів (0,31 %); III класу – у 6 таксоні (4,58 %), 2 таксоні (3,80 %), і 5 таксонах (3,70 %); у тому числі анемії – у 6 таксоні (4,51 %), 2 таксоні (3,77 %) і 5 таксоні (3,59 %), тощо.

Встановлений вірогідний кореляційний зв'язок між деякими показниками якості води у децентралізованих джерелах (Zn, Cu, Mn, рН, F, Al, азотом аміаку, нітратами, нітратами, окиснюваністю) та розповсюдженістю серед дітей до 14 років новоутворень, хвороб крові та органів кровотворення, анемії, хвороб сечостатевої системи, вроджених аномалій, у тому числі системи кровообігу ($p<0,001$).

Перспективи подальших досліджень зумовлені негайною потребою вирішення проблеми доочищення питної води в сільських населених пунктах Дніпропетровської області, у зв'язку зі зростанням рівнів розповсюдженості хвороб серед дитячого населення та погіршенням якості питної води в децентралізованих джерелах питного водопостачання, що підтверджується кореляційним аналізом.

Література

1. Annual report on the health of the population in Ukraine and the Sanitary – epidemiological situation. – Kyiv : Ministry of Health and Ukrainian Institute for Strategic Research, 2009. – 523 p.
2. Cherenko L.M. Living standards in Ukraine / L.M. Cherenko. – Kyiv : Konsultant Publishing, 2009. – Access mode: <http://currency.in.ua/index/infl/accessed 29 April 2010>.
3. European Health for All databases HFA-DB. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010. – Access mode: <http://www.euro.who.int/hfadb>, accessed 8 March 2011.
4. Mossialos E. Funding health care in Europe: Weighing up the options. Options for Europe / E. Mossialos, A. Dixon. – Buckingham : Open University Press, 2002. – P. 272 – 300.
5. Mossialos E. Health Systems in Transition: Template for analysis / E. Mossialos, S. Allin, J. Figueras. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2007. – 735 p.
6. National Health Accounts in Ukraine. Statistical Bulletin series. – Kyiv: State Statistics Committee of Ukraine, 2010. – Access mode: <http://www.ukrstat.gov.ua/accessed 23 December 2010>.
7. Rudyi V.M. Legislative support for health system reforms in Ukraine / V.M. Rudyi. – Kyiv : Sfera, 2005. – 538 p.
8. Боровиков В. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – Санкт-Петербург, 2001. – 656 с.
9. Гозак С.В. Вплив чинників навчального процесу на показники здоров'я школярів / С.В. Гозак // Довкілля та здоров'я. – 2012. – № 3. – С. 17 – 20.
10. Куинджи Н.Н. Опыт применения социально-гигиенического мониторинга в гигиене детей и подростков / Н.Н. Куинджи, И.Г. Зорина // Гигиена и санитария. – 2012. – № 4. – С. 53-57.
11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К. : Морион, 2001. – 408 с.
12. Лук'янова О.М. Медико-соціальні аспекти збереження здоров'я дітей, забезпечення їхнього гармонійного фізичного та інтелектуального розвитку / О.М. Лук'янова // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 408 – 415.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Реферат

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В СВЯЗИ С УХУДШЕНИЕМ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ В СЕЛЬСКИХ ТАКСОНАХ ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Григоренко Л.В.

Ключевые слова: сельские таксоны, распространённость болезней, классы заболеваний, децентрализованные источники водоснабжения. питьевая вода.

Структура распространённости заболеваний среди детского населения в возрасте до 14 лет в разных таксонах Днепропетровской области отличается по классам болезней. В частности, болезни I, XI, XIV, XIII классов, а также заболевания IX, II, XVII классов, в том числе анемии, являются приоритетными по распространённости в большинстве сельских таксонов за 2008–2013 годы. Показана корреляционная связь между повышенным солевым составом питьевой воды из децентрализованных источников и содержанием отдельных тяжёлых металлов (Zn, Cu, Mn) и некоторыми веществами (pH, F, Al, азотом аммиака, нитритами, нитратами, окисляемостью) и распространённостью таких болезней среди детей как новообразования ($r=0,87$); болезни крови и органов кроветворения ($r=0,74-0,95$); анемии ($r=0,79 - 0,87$); болезни мочеполовой системы ($r=0,79 - 0,82$); врожденные аномалии ($r=0,87$), в том числе системы кровообращения ($r=0,74 - 0,95$) в отдельных таксонах Днепропетровской области ($p<0,001$).

Summary

DYNAMICS OF MORBIDITY RATE AMONG CHILDREN OF DNIPROPETROVSK REGION IN RURAL TAXA IN CONNECTION WITH INFERIOR QUALITY OF DRINKING WATER

Hryhorenko L.V.

Key words: rural taxa, morbidity rate, disease classes, decentralized water supply sources. drinking water.

The structure of the morbid conditions among children under the age of 14 in different taxa of the Dni-propetrovsk region is different by classes of diseases. In particular, the diseases of I, XI, XIV, XIII classes, as well as the diseases of IX, II, XVII classes, including anemias are found to be the most prevalent throughout the majority of rural taxa in 2008-2013. This article shows a correlation between increased salt composition of drinking water from decentralized water sources and the content of some heavy metals (Zn, Cu, Mn) and some substances (pH, F, Al, nitrogen, ammonia, nitrites, nitrates, oxidizability) and the prevalence of such diseases among children as tumours ($r = 0,87$); diseases of the blood and impaired hemopoiesis ($r = 0,74-0,95$); anemia ($r = 0,79 - 0,87$); diseases of genitourinary system ($r = 0,79 - 0,82$); congenital anomalies ($r = 0,87$), circulatory disorders ($r = 0,74 - 0,95$), ($p < 0,001$).

УДК 316:61

Джафарова А.Г.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ И САМООЦЕНКА ИМИ СОБСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан)

Цель работы - изучение мнения женщин репродуктивного возраста относительно избыточной массы тела и ожирения, их качества жизни и самооценки собственного здоровья. Материал и методика. При помощи опросника WHQ провели анкетирование среди женщин г. Баку. Анкеты содержали блоки вопросов, отражающие цель исследования. Анализировали 1748 полностью заполненных анкет. Результаты. Выявили 5 групп мнений женщин, касающихся разных аспектов ИМТ и ожирения. Средние показатели качества жизни (КЖ) оказались следующими: женщины с нормальной массой тела - $63,6 \pm 1,4$ баллов (норма более 70 баллов), женщины с ИМТ - $52,4 \pm 2,6$ баллов ($t=3,80$; $P<0,001$), женщины с ожирением - $47,7 \pm 2,2$ баллов ($t=1,38$; $P<0,05$). «Хорошим» собственное здоровье оценили соответственно $30,2 \pm 1,4\%$, $17,9 \pm 2,3\%$ ($P<0,001$) и $13,1 \pm 1,6\%$ женщин ($t=2,55$; $P<0,05$). Заключение. Многие женщины воспринимают ИМТ и ожирение как косметическую проблему, тогда как показатели КЖ и самооценки здоровья свидетельствуют об обратном. Для повышения приверженности к осуществлению мер коррекции ИМТ и ожирения и предотвращения их отягчающего влияния на здоровье необходимо проведение среди женщин доступной соответствующей информационно-разъяснительной работы.

Ключевые слова: женщины репродуктивного возраста, избыточная масса тела, ожирение, качество жизни, самооценка здоровья.

Работа является фрагментом кандидатской диссертации «Сравнительная оценка факторов риска формирования избыточной массы тела и ожирения и механизмы ограничения их влияния на репродуктивный потенциал женщин».

Избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение по уровню распространенности среди населения мира и наносимому здоровью ущерб являются наиболее значимыми медико-социальными проблемами. Кроме того, ИМТ и ожирение признаются ведущими факторами риска формирования ряда неинфекционных заболеваний, особенно артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых, сахарного диабета и прочих [1,6,7,10].

Во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, быстро увеличивается процент населения с ИМТ и ожирением, приобретающими характер неинфекционной пандемии. По официальной статистике, в США более половины населения имеет индекс массы тела (ИМТ), превышающий норму. В России ожирением страдает 54% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%. Даже в Китае и Японии, где избыточный вес встречается реже, чем в других странах, у 15% и 16% населения ИМТ превышает норму. [4,12]. Особенно тревожным фактором является значительное увеличение числа женщин репродуктивного возраста с ИМТ и ожирением [8], которые оказывают воздействие на формирование акушерских осложнений, отягощают течение и исход беременности [1,8]. Однако население, в том числе и женщины, большей частью относятся к ИМТ и ожирению как к косметической (эстетической), нежели медицинской проблеме [4,12], и лишь небольшая часть женщин повышают физическую активность и соблюдают диету для коррекции ИМТ и ожирения принимают средства для похудения, но эти попытки часто не приводят к желаемому результату [2,9]. Поэтому борьба и

профилактика с ИМТ и ожирением, создание благоприятных условий для реализации женщинами репродуктивного потенциала одни из приоритетных проблем здравоохранения [3, 13].

Цель исследования

Изучение мнения женщин репродуктивного возраста относительно избыточной массы тела и ожирения, их качества жизни и самооценки собственного здоровья.

Объект и методы исследования

Провели свободное анонимное социологическое проспективное исследование среди репродуктивных женщин г. Баку. На основании международного стандартизованного вопросника WHQ, предложенного M.Hunter [11], разработали азербайджанскую версию анкеты, адаптированную к местным условиям. Анкета состоит из 9 блоков вопросов (всего 98 вопросов). В отдельных блоках содержатся вопросы, отражающие показатели общей заболеваемости качества жизни женщин и самооценку ими собственного здоровья. КЖ определяли по 10 позициям, каждая из которых оценивалась из 10 баллов. При сумме более 70 баллов КЖ оценивалось как удовлетворительное, при сумме менее 30 баллов – как неудовлетворительное.

Анкеты на азербайджанском и русском языках раздавали родителям (женщинам) в дошкольных учреждениях, школах и детских поликлиниках в Сабаильском, Ясамальском, Сабунчинском и Азизбековском районах г. Баку. В раздаче анкет и их обратном сборе активно участвовали руководители, воспитатели, учителя и медработники этих учреждений, которые сами также заполняли анкеты и вовлекали в анкети-

рование родственников и соседей. В общей сложности раздали 4000 анкет, обратно собрали 2838 анкет (71,0±0,7%), из них 1748 анкет полностью содержали ответы на поставленные вопросы (61,6±0,9%). Возраст женщин варьировал от 16 до 47 лет и все они были азербайджанской национальности. ИМТ рассчитывали по индексу Кетле [14]. Статистическую обработку результатов провели при помощи критерия Стьюдента [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Столь довольно низкий отклик на анкетирование (43,7±0,8%) был обусловлен тем, что многие женщины нуждались в подробном разъяснении отдельных блоков вопросов анкет, кроме того они не знали свою текущую массу тела. В норме масса тела, согласно индексу Кетле, не должна превышать 25,0 кг/м². Число женщин с нормальной массой тела в соответствии с результатами анкетирования составило 59,1 ±

1,2%, с ИМТ (25,0-29,9 кг/м²) было 15,5± 0,9% женщин (t=22,0; P<0,001) с ожирением I степени (30,0-34,9 кг/м²) соответственно 12,8±0,8% женщин (t=2,17; P<0,05), с ожирением II степени (35,0-39,9 кг/м²) - 10,4±0,7% женщин (t=2,26;P<0,05) и с ожирением III степени (≥40,0 кг/м²) – 2,1±0,3% женщин (t=10,92; P<0,001). В целом, с различными степенями ожирения оказалось 25,5±1,0% женщин. Как видно, ИМТ и ожирение довольно широко распространено среди местной популяции женщин.

Однако в период проведения анкетирования было замечено, что большинство женщин даже с разными степенями ожирения, большей частью невнимательно относятся к своей массе тела. Преимущественно они полагали, что ИМТ и ожирение неприглядно отражаются на их внешнем облике. Поэтому целесообразно было изучить их мнение об этих состояниях организма (табл. 1).

*Таблица 1
Мнения женщин с разной массой тела относительно ИМТ и ожирения*

Мнения анкетированных о ИМТ и ожирении	Частота мнений женщин с разной массой тела							
	Норма n =1033		ИМТ n=273		Ожирение n=442		Всего n=1748	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Влияние на здоровье:								
- не влияет	379	36,7±1,5	89	32,6±2,8	124	28,0±2,1	592	33,9±1,1
- относительно влияет	126	12,2±1,0	54	19,8±2,4	125	28,3±2,1	305	17,4±0,9
- имеет косметическое значение	528	51,1±1,6	130	47,6±3,0	193	43,7±2,4	851	48,7±1,2
Коррекция ИМТ и ожирения:								
- важно	167	16,2±1,1	79	28,9±2,7	166	37,6±2,3	412	23,4±1,0
- трудно осуществимо	250	24,2±1,3	93	34,1±2,9	205	46,4±2,4	548	31,4±1,1
- нет смысла	616	59,6±1,5	101	37,0±2,9	71	16,1±1,8	788	45,1±1,2
Ограничение пищи:								
- важно								
- важно	218	21,1±1,3	72	26,4±2,7	166	37,6±2,3	456	26,1±1,1
- трудно осуществимо	540	52,3±1,6	154	56,4±3,0	239	54,1±2,4	933	53,4±1,2
- нет смысла	275	26,6±1,4	47	17,2±2,3	37	8,4±1,3	359	20,5±1,0
Повышения физической активности:								
- важно	221	21,4±1,3	90	33,0±2,9	187	42,3±2,4	498	28,5±1,1
- трудно осуществимо	518	50,1±1,6	138	50,5±3,0	227	51,4±2,4	883	50,5±1,2
- нет смысла	294	28,5±1,4	45	16,5±2,3	28	6,3±1,1	367	21,0±1,0
Использование лечебных средств:								
- вредно для здоровья	446	43,2±1,5	106	38,8±3,0	198	44,8±2,4	750	42,9±1,2
- отсутствие информации	332	32,1±1,5	108	39,6±3,0	192	43,4±2,4	632	36,2±1,1
- материально не выгодно	255	24,7±1,3	55	21,6±2,5	52	11,8±1,5	366	20,9±1,0

Примечание: В каждой группе число мнений больше числа женщин, так как каждая из них одновременно отметила 2 и более мнения

Значительная часть женщин придают ИМТ и ожирению косметическое значение - 48,7±1,2%, еще 33,9±1,1% женщин полагают, что они не влияют на здоровье (t=9,08; P <0,001) и лишь 17,4 ±0,9% женщин признали отягощающее влияние ИМТ и ожирения на здоровье (t=11,62; P <0,001). В связи с этим у них неоднозначное отношение к коррекции ИМТ и ожирения. Всего 23,4±1,0% женщин считают, что эти меры важны, тогда как 31,4±1,1% женщин считают их трудно осуществимыми (t=5,37; P <0,001), а 45,1±1,2% женщин не видят в них смысла (t=8,40; P <0,001).

Весьма интересны мнения женщин относительно ограничения пищи, являющегося основным инструментом для снижения массы тела. Несмотря на это, только 26,1±1,1% женщин считают данную меру похудения важной, тогда как 53,4±1,2% женщин реализацию ее весьма трудноосуществимой (t=10,61; P <0,001). Основной причиной является то, что обед и ужин готовятся на всю семью, поэтому приготовлению отдельной пищи с низкой энергоценностью требуется дополнительное время и приводит к материальным издержкам. Одновременно с этим 20,5±1,0% женщин в ограничении пищи не видят смысла.

Важным инструментом в снижении массы тела является и физическая активность, что признали 28,9±1,1% женщин, но они трудноосуществимы согласно мнению 50,5±1,2% женщин (t=13,50; P <0,001). Дело в том, что многие женщины физическую активность понимают как занятия спортом, посещение фитнес-клубов, утренние пробежки и другие интенсивные физические упражнения. Учитывая, что многие женщины работают, ведут домашнее хозяйство и воспитывают детей, то подобная физическая активность для них трудноосуществима. В то же время они не информированы о том, что даже умеренная ходьба может обеспечить потребность организма в ежедневной физической нагрузке. Хотя 21,0±1,0% женщин считают, что в подобной нагрузке нет смысла (t=3,76; P <0,001). Неоднозначно мнение женщин и относительно использования для похудения лечебных средств: 42,9±1,2% из них считают подобные средства вредными для здоровья, 36,2±1,1% соответственно на скудность соответствующей информации (t=4,11; P <0,001), 20,9±1,0% материально

не выгодными из-за длительного курса использования.

Обращает внимание то, что по всем блокам представленных мнений результаты женщин с ожирением более позитивные, нежели среди женщин с ИМТ и тем более женщин с нормальной массой тела. Дело в том, что отдельные женщины с ожирением в разные периоды жизни предпринимали попытки для похудения. Повышали свою физическую активность и использовали диеты, но они не приводили, как правило, к желаемому результату.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости широкой информационно-разъяснительной работы среди женщин, так как без осознания ими проблемы ИМТ и ожирения как медицинской, а не косметической очень сложно повысить их приверженность по осуществлению мер их коррекции. Подтверждением сказанному являются рассчитанные показатели КЖ, выявившие весьма неблагоприятную картину (табл. 2).

Таблица 2
Показатели качества жизни женщин с разной массой тела

Масса тела	Число женщин	Частота баллов КЖ						Средний балл КЖ
		< 30		30-70		>70		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Норма	1033	87	8,4±0,9	458	44,3±1,5	488	47,2±1,6	63,6±1,4
ИМТ	273	58	21,2±2,5	138	50,5±3,0	77	28,2±2,7	52,4±2,6
ожирение	442	112	25,3±2,1	247	55,9±2,4	83	18,8±1,9	47,7±2,2
Всего	1748	257	14,7±0,8	843	48,2±1,2	648	37,1±1,2	57,8±1,2

С удовлетворительной оценкой КЖ (>70 баллов) оказалось в среднем 37,1±1,2% женщин. Но если этот показатель среди женщин с нормальной массой тела составил 47,2±2,7% случаев, то среди женщин с ИМТ он снижается до 28,2±2,7% случаев (t=6,05; P <0,001), а среди женщин с ожирением соответственно до 18,8±1,9% случаев (t=2,85; P <0,001). В показателях неудовлетворительной оценки КЖ (<30 баллов) прослеживается обратная картина. Наименьшее его значение выявлено среди женщин нормальной массой тела -8,4±0,9 случаев, которые среди женщин с ИМТ возрастают до 21,2±2,5% случаев (t=4,81; P <0,001) и дости-

гают 25,3±2,1% случаев среди женщин с ожирением (t=1,29; P>0,05). В целом, средний показатель КЖ женщин с нормальной массой тела составил 63,5±1,4 баллов, женщин с ИМТ - 52,4±2,6 баллов (t=3,80; P <0,001), женщин с ожирением -47,7±2,2 баллов (t=1,38; P>0,05). Очевидность воздействия ИМТ и ожирения на КЖ, несмотря на признание многими из них этих состояний как косметической проблемы, не вызывает сомнений. В пользу сказанного свидетельствует и то, что многие женщины весьма негативно отнеслись к оценке собственного здоровья, не связывая ее с ИМТ и ожирением (табл. 3).

Таблица 3
Самооценка здоровья женщинами с разной массой тела

Самооценка здоровья	Частота самооценок среди женщин с разной массой тела							
	Норма		ИМТ		Ожирение		Всего	
	n=1033		n=273		n=442		n=1748	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неудовлетворительное	98	9,5±0,9	42	15,4±2,2	81	18,3±1,8	221	12,6±0,8
Относительно удовлетворительное	143	13,8±1,1	59	21,6±2,5	114	25,8±2,1	316	18,1±0,9
Удовлетворительное	396	38,3±1,5	112	41,0±3,0	179	40,5±2,3	687	39,3±1,2
Хорошее	312	30,2±1,4	49	17,9±2,3	5	13,1±1,6	419	24,0±1,0
Трудно определяемое	84	8,1±0,8	11	4,0±1,2	10	2,3±0,7	105	6,0±0,6

«Хороший» уровень здоровья был присущ в среднем всего 24,0±1,0% женщинам, причем 30,2±1,4% из этих самооценок пришлось на женщин с нормальной массой тела, 17,9±2,3% соответственно - на женщин с ИМТ (t=4,57; P <0,001) и всего 13,1±1,6% - на женщин с ожире-

нием (t=1,71; P>0,05). Наиболее высок и примерно одинаков «удовлетворительный» уровень здоровья - от 38,3±1,5 до 41,0±3,0% самооценок (t=1,18; P>0,05). Тогда как показатель самооценок «неудовлетворительного» уровня здоровья возрастал по мере увеличения массы тела

жінок: $9,5 \pm 0,9\%$ жінок з нормальною масою тіла, $15,4 \pm 2,2\%$ жінок з ІМТ ($t=2,48$; $P > 0,05$), $18,3 \pm 1,8\%$ жінок з ожирінням ($t=1,02$; $P > 0,05$). С такою ж послідовністю зростають показники самооцінок «відносно задоволеного» рівня здоров'я: $13,8 \pm 1,1\%$; $21,6 \pm 2,5\%$ ($t=2,86$; $P > 0,05$); $25,8 \pm 2,2\%$ ($t=1,26$; $P > 0,05$), т.е. чим більше підвищується маса тіла жінок, тим негативніше вони оцінюють своє здоров'я.

Таким образом, при доволно високої распространенности ІМТ і ожиріння серед жінок репродуктивного віку багато з них не сприймають ці стани як фактори ризику для здоров'я. В той же час виявлені серед них показники КЖ і самооцінки власного здоров'я вельми неблагополучні.

Висновки і перспективи подальших досліджень

Для підвищення приверненості жінок до здійснення заходів по корекції ІМТ і ожиріння і запобігання їх тягарю впливу на здоров'я необхідно проведення серед жінок репродуктивного віку доступної відповідної інформаційно-роз'яснювальної роботи.

Література

1. Авдюк Г.А. Ожиріння як фактор ризику репродуктивних неуряд [Електронний ресурс] / Г.А. Авдюк, Т.В. Киселева, М.В. Серякова, Ю.В. Шоркін // Медицина і освіта в Сибірі. – 2011. – № 4. – Режим доступу <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=518>

2. Андрианова О.Л. Роль многофакторного підходу в ліченні ожиріння жінок / О.Л. Андрианова, Г.Х. Фазлыева, Л.А. Ибрагимова // Альманах клінічної медицини. – 2015. – № 1. – С. 8-12.
3. Аметов А.С. Ефективне лічення ожиріння - шлях боротьби з епідемією Diabetes mellipidus / А.С. Аметов // Ефективна фармакотерапія. – 2013, Спецвип. – С. 7-11.
4. Бурков С.Г. Избыточный вес и ожирение-проблема медицинская, а не косметическая / С.Г. Бурков, А.Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15-19.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - М., 1999. - 459 с.
6. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
7. Кирилова О.О. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением / О.О. Кирилова, И.В. Ворожко, К.М. Гаппарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 1. – С. 45-48.
8. Тимошина И.В. Влияние ожирения на формирование акушерских осложнений / И.В. Тимошина, Л.М. Комиссарова, В.А. Бурылев // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 3-5.
9. Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions / W. Coutinho // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2009. – Vol. 3. – P. 262-270.
10. Curran J.E. Identification of Pleiotropic Genetic Effects on Obesity and Brain Anatomy / J.E. Curran, D.R. Mc Kay, A.M. Winkler [et al.] // Hum. Hered. – 2013. – Vol. 75 (2-4). – P. 136-143.
11. Hunter M.S. The Women's Health Questionnaire - a measure of women's perceptions of their emotional and physical health / M.S. Hunter // Psychol. and Health. – 1999. – Vol. 45, № 7. – P. 45-54.
12. Lavie C.J. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease / C.J. Lavie, R.V. Milani, S.M. Artham [et al.] // Arn. J. Med. – 2009. – Vol. 12. – P. 1106-1114.
13. Susan Y. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care / Y. Susan, J. Donald // The New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 358. – P. 1444-1453.
14. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization: 2000. – Режим доступу <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.

Реферат

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА І ОЖИРІННЯМ ТА САМООЦІНКА НИМИ ВЛАСНОГО ЗДОРОВ'Я

Джафарова А.Г.

Ключові слова: жінки репродуктивного віку, надлишкова маса тіла, ожиріння, якість життя, самооцінка здоров'я.

Мета роботи - вивчення думки жінок репродуктивного віку щодо надмірної маси тіла та ожиріння, їх якості життя та самооцінки власного здоров'я. Матеріал і методика. За допомогою опитувальника WHQ провели анкетування серед жінок м. Баку. Анкети містили блоки питань, що відображають мету дослідження. Аналізували 1748 повністю заповнених анкет. Результати. Виявили 5 груп думок жінок, що стосуються різних аспектів НМТ і ожиріння. Середні показники якості життя (ЯЖ) виявилися наступними: жінки з нормальною масою тіла - $63,6 \pm 1,4$ балів (норма більше 70 балів), жінки з ІМТ - $52,4 \pm 2,6$ балів ($t=3,80$; $P < 0,001$), жінки з ожирінням - $47,7 \pm 2,2$ балів ($t=1,38$; $P < 0,05$). «Хорошим» власне здоров'я оцінили відповідно $30,2 \pm 1,4\%$, $17,9 \pm 2,3\%$ ($P < 0,001$) і $13,1 \pm 1,6\%$ жінок ($t=2,55$; $P < 0,05$). Висновок. Багато жінок сприймають НМТ і ожиріння як косметичну проблему. Тоді як показники ЯЖ і самооцінки здоров'я свідчать про зворотне. Для підвищення прихильності до здійснення заходів корекції НМТ і ожиріння і запобігання їх обтяжливому впливу на здоров'я необхідно проведення серед жінок доступної відповідної інформаційно-роз'яснювальної роботи.

Summary

LIFE QUALITY OF AZERBAIJANIAN CHILDBEARING-AGED WOMEN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY AND SELF-ASSESSMENT OF THEIR OWN HEALTH

Jafarova A. G.

Key words: women of child-bearing age, overweight, obesity, quality of life, health self-assessment.

The research was aimed to study the opinions of child-bearing aged women regarding overweight and obesity, their quality of life and self-assessment of own health. Methods. Anonymous sociological prospective study involved child-bearing aged women of Baku, Azerbaijan. The WHQ questionnaire was used to measure mid-aged women's emotional and physical health. The questionnaire consists of 9 blocks of questions (98 questions) reflecting the purposes of the study. Some separate blocks contain questions that reflect the overall incidence of women's quality of life and self-evaluation of their own health. Quality of life was defined by 10 items each was evaluated out of 10 points. When the sum exceeded 70 scores, the quality of life

was assessed as satisfactory, when lit was less than 30 scores, it was evaluated as poor. In total, 4,000 questionnaires were handed out, 2838 of them were collected back (compared to $71.0 \pm 0.7\%$), of which 1748 questionnaires contained full answers to the questions ($61.6 \pm 0.9\%$). Age of women ranged from 16 to 47 years and all of them were Azerbaijanians. Results. Low response to the survey ($43.7 \pm 0.8\%$) was supposedly due to the fact that many women needed a detailed explanation in regarded of some blocks of questions, some of respondents didn't know their current body weight. There were identified 5 groups of women's views concerning different aspects of body weight and obesity. Average indices of quality of life were as follows: women with normal body weight scored 63.6 ± 1.4 points (more than 70 points was considered as normal), women with increased body weight scored 52.4 ± 2.6 points ($t=3.80$; $P<0.001$), women with obesity scored 47.7 ± 2.2 points ($t=1.38$; $P<0.05$). Only $24.0 \pm 1.0\%$ of women evaluated the health condition as "good", and to $30.2 \pm 1.4\%$ of these self-evaluations were in women with normal body weight, and $17.9 \pm 2.3\%$, respectively, for women with a increased body weight ($t=4.57$; $P<0.001$), and $13.1 \pm 1.6\%$ in obese women ($t=1.71$; $P>0.05$). The most common was "satisfactory" level of health ranged from 38.3 ± 1.5 to $41.0 \pm 3.0\%$ of self-assessments ($t=1.18$; $P>0.05$). The indices of self-assessments of "poor" health increased with increasing body weight: $9.5 \pm 0.9\%$ of women with normal body weight vs $15.4 \pm 2.2\%$ of women with increased BWI ($t=2.48$; $P>0.05$), up to $18.3 \pm 1.8\%$ of women with obesity ($t=1.02$; $P>0.05$). The same sequence can be observed in increase of indices of self-rated "relatively satisfactory" level of health: $13.8 \pm 1.1\%$; $21.6 \pm 2.5\%$ ($t=2.86$; $P>0.05$); $25.8 \pm 2.2\%$ ($t=1.26$; $P>0.05$). i.e. the higher body weight of women, the more negative they perceived their state of health. Many women perceive the BMI and obesity as a cosmetic problem. While the QOL and self-rated health indicated the opposite. Conclusion. To enhance compliance to the implementation of obesity and body weight correction measures as well as to prevent their harmful health effects it is necessary to promote health educations among young women.

УДК 618.14-006-071

Дорогая О.П.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МОРФОЛОГІЇ ТА КЛІНІКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

Лейоміома матки є однією із провідних причин жіночої безплідності. Частота даної патології серед жінок репродуктивного віку становить до 60%. Важлива роль у виникненні і розвитку міоматозних вузлів відводиться порушенню екскреції і метаболізму прогестерону та естрогенів, а також співвідношення їх фракцій, що призводять до морфологічних змін в міометрії. Таким чином, механізми і чинники розвитку ЛМ складні та різноманітні, але тільки їх розшифровка може відкрити перспективи для розробки ефективних стратегій профілактики і терапії цієї патології. Нами на підставі вивчення в рамках НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій» були досліджені клініко-морфологічні особливості міоми матки у 30 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані із застосуванням малоінвазивних хірургічних методів в зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії жінок репродуктивного віку. За результатами НДР було з'ясовано, що виразність патологічних проявів перебігу захворювання в значній мірі залежить від розмірів міоматозного вузла, його локалізації, анатомічної будови, соматичного здоров'я жінки та супутньої гінекологічної патології. По результатах гістроскопії виявили, що в більшості випадків (94%) у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, в ендометрії діагностуються специфічні зміни у вигляді вогнищевої гіперплазії ендометрію. В тканинах незміненого міометрію в 78% випадків експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону відсутня. В субмукозних міомах рецепторна залежність від естрогену в 56% відсутня, а в 27% спостерігається слаба чи помірна, сильна ж становить лише 17%. При субмукозних міомах спостерігається зворотній зв'язок між рівнем прогестерону в крові пацієнтки та експресією рецепторів міометрію та ендометрію до прогестерону. Важливою гістоморфологічною характеристикою пацієнток з інтрамуральними вузлами з класичною морфоструктурою являється помірний рівень експресії естрогенових рецепторів на тлі нормальної кількості естрогенових рецепторів в залозі та стромі проліферативного ендометрію.

Ключові слова: міома матки, рецептори ендометрію, морфологія, імуногістохімія, діагностика та лікування міоми матки, репродуктивний вік.

Вивчення стану репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнток після хірургічного лікування субмукозної міоми матки проводилося в рамках комплексної НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій», № держ. реєстрації 0114U002120.

Вступ

Лейоміома матки є однією із провідних причин жіночої безплідності. Частота даної патології серед жінок репродуктивного віку становить до 60%. Сучасні дослідження вказують на чітку тенденцію до розвитку міоми матки у молодих і навіть юних пацієнток: близько 25 % жінок до 35 років страждають цим захворюванням, а відсоток рецидиву міоми серед них становить від 9 до 55%. [1,2,3,4,5].

Важлива роль у виникненні і розвитку міоматозних вузлів відводиться порушенню екскреції і метаболізму прогестерону та естрогенів, а також співвідношення їх фракцій, що призводять до морфологічних змін в біометрії [6,7,8,9]. Таким чином, механізми і чинники розвитку ЛМ складні та різноманітні, але тільки їх розшифровка може відкрити перспективи для розробки ефективних стратегій профілактики і терапії цієї патології.

Мета дослідження

Визначити клініко-морфологічні особливості міоми матки у жінок репродуктивного віку.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати вміст гіпофізарно-яєчникових гормонів в периферійній крові та в судинах малого тазу у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки.

2. Визначити гістоморфологічні особливості міоматозних вузлів у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки.

Об'єкт і методи дослідження

Поставлені задачі наукової роботи вирішувалися шляхом клінічного обстеження 30 жінок репродуктивного віку (основна група), хворих на міому матки, які були прооперовані із застосуванням малоінвазивних хірургічних методів в зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії. Контрольна група складалася з 15 практично здорових жінок, які звернулися в клініку для призначення гормональної контрацепції.

Топічна і нозологічна верифікація діагнозу в основній та групі порівняння проводилася на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного й інструментально-функціонального обстеження,

згідно клінічних протоколів, затверджених МОЗ України від 31.12.04 № 676 і від 27.12.06 № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Гормональний гомеостаз пацієнток основної та контрольної групи досліджувався шляхом визначення вмісту в крові гормонів: гіпофізарно-яєчникової системи (фолікулоstimулюючий (ФСГ), лютеїнозуючий (ЛГ), естрадіол (Е), прогестерон (П)) на 3-5 день природнього чи умовного менструального циклу. Вміст гормонів в сироватці крові визначався до та після операції, а також під час оперативного втручання, за наступними методиками: радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів реактивів фірм: "Immunotech" (Чехія) – ЛГ, ФСГ, "ХОП ІБОХ" (Білорусь) – прогестерона, естрадіола.

Морфологічний розділ роботи виконаний на базі кафедри патологічної анатомії НМУ ім. О.О. Богомольця. В якості контрольної групи для комплексного морфологічного дослідження були досліджені 45 зразків тканини міометрію різної локалізації (дно, ребро, передня та задня стінки матки, отриманих на судово-медичних секціях жінок, які передчасно померли внаслідок тяжких поєднаних травм у віці 24-35 років (середній вік - $32,8 \pm 1,3$ р.) без патології репродуктивної системи, аутоімунних чи онкологічних захворювань. Комплексне морфологічне дослідження включало гістологічний, імуноморфологічний та морфометричний методи. Для імуноморфологічного дослідження використовували непрямий імунопероксидазний метод із застосуванням (специфічних) моноклональних антитіл (DAKO, UK, Germany, Lab Vision, USA): до рецепторів естрогенів та прогестерона. Результати імуногістохімічного дослідження оцінювали морфометрично, обчислюючи коефіцієнти експресії вивчаємих антигенів за методикою Kinsel L. et al., 1989. Гістологічному дослідженню підлягав матеріал з порожнини матки, отриманий при гістероскопії та післяопераційний матеріал (міоматозні вузли чи ендометрій). Макроскопічне дослідження включало вимірювання розмірів вузлів, визначення їх консистенції та кольору. Матеріал для гістологічного дослідження (зішкреби ендометрію та лейоміоматозні вузли) фіксувалися 10% розчином нейтрального формаліну протягом 24 годин, після проведення процедури дегідратації в ізопропіловому спирті матеріал заливався у парафін з дотриманням температури не вище 60°C. З отриманих парафінових блоків робили зрізи тканини товщиною 6 мкм, які розміщували на предметні скельця, з подальшим фарбуванням гематоксилін-еозином. Забарвлення гематоксилін-еозином дало нам загальну уяву про структуру досліджуваного матеріалу та допомогло виявити усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури.

Хірургічне втручання у пацієнток репродуктивного віку основної групи виконувалося в обсязі гістероскопії чи лапароскопії, міомектомії. При оперативних втручаннях використовували меха-

нічну, електрохірургічну енергії (електрохірургічний генератор для електрохірургії "Force GSU" (Valleylab Inc., США)), на ендоскопічних стійках фірм «Страйкар» та «Шторц» з наборами інструментів фірми «ППП-Казань». Для екстракції макропрепарату з черевної порожнини використовувався метод морцеляції (троакальний доступ, морцелятор Штейнера (Karl Storz, Німеччина). Гістерорезектоскопія відбувалася за стандартною методикою резектоскопом (Karl Storz, Німеччина) зовнішнім діаметром 9 мм, з використанням неелектролітичних низькомолекулярних розчинів (5% розчин глюкози), що нагнітаються за допомогою помпи Hamou Endomat (Karl Storz, Німеччина).

Всі операції, які виконувалися у пацієнток основної групи дослідження, проводилися на базі центру малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, під ендотрахеальним, з нейролептаналгезією, наркозом, за письмовою згодою пацієнток. Дослідження проводились виключно за умови добровільної письмової згоди жінок на участь в них. У письмовій згоді на участь в науковому дослідженні детально описувалися всі передбачувані ризики для здоров'я і методики, які застосовувалися в НДР.

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel, Statistica 7.0 та Statistica 8.0 for Windows. Для аналізу взаємозв'язків використовували кореляційний аналіз між кількісними показниками - критерій Pearson (r), між кількісними і порядковими показниками - критерій рангової кореляції Spearman (rs). Непараметричні методи статичної обробки показників використовували для залежних і незалежних груп. Вибіркові параметри, що наведені в таблицях, позначалися наступним чином: М – середнє значення, s – стандартне (середньоквадратичне) відхилення, n – обсяг аналізованої підгрупи, p – отриманий рівень значущості. Критичне значення рівня значимості приймався рівним 5%.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічна характеристика обстеженого контингенту жінок. Відповідно до поставленої мети та завдань, в процесі комплексного обстеження нами вивчалися: анамнестичні дані відносно перенесених гінекологічних та супутніх екстрагенітальних захворювань, оперативних втручань, особливостей преморбідного фону; особливості менструальної (вік менархе, особливості становлення та перебігу менструальної функції, її порушення), статевої і репродуктивної (кількість вагітностей, пологів, абортів) функцій.

Порушення менструальної функції у обстеженого контингенту хворих основної дослідницької групи (n=30) відмічалось у $29,4 \pm 3,8\%$ проти $5,2 \pm 3,4\%$ у жінок контрольної групи (p<0,05). Ановуляторний цикл спостерігався у (58%) жінок

основної групи. За характером порушень відповідно розподілялися в основній групі: дисменореї у (10%), опсоменореї у (8%), метроменораїї

у (25%); гіперменореї - (22%), поліменореї у (26%), проїменореї у (9%) пацієнток (рис. 1).

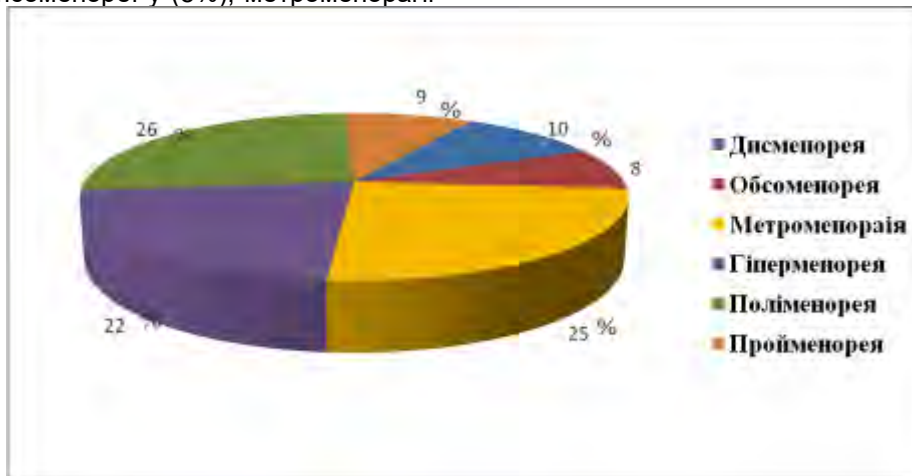


Рис. 1. Характер порушень менструальної функції у жінок основної групи дослідження.

Проаналізувавши стан генеративної функції у жінок обстеженого контингенту (n=30), було виявлено, що серед жінок репродуктивного віку 67% жінок страждали на безпліддя. Тривалість – $3,8 \pm 0,9$ років. Аналіз характеру безпліддя показав, що первинне мали 19%, вторинне - 81%. Таким чином, найбільший відсоток серед хворих репродуктивного віку основної дослідницької групи становило вторинне безпліддя. Слід за-

значити, що серед усіх жінок, які мали пологи, значна частина була із ускладненнями під час пологів, що призводило до оперативних втручань на матці (67%).

Результати дослідження гормонального балансу у всього обстеженого контингенту основної групи свідчили про наявність патологічних зсувів в гормональному стані пацієнток основної групи (табл. 1).

Таблиця 1
Показники гормонального гомеостазу жінок репродуктивного віку всього обстеженого контингенту хворих до оперативного втручання ($M \pm m$)

Показники периферійної крові	Групи	
	Контрольна (n=15)	Основна (n=30)
ЛГ – МЕ/л	$8,1 \pm 1,03$	$4,3 \pm 2,1$
ФСГ – МЕ/л	$4,93 \pm 0,53$	$2,12 \pm 0,47$
E ₂ нмоль/л	$0,310 \pm 0,026$	$0,534 \pm 0,023$
Прогестерон нмоль/л	$2,0 \pm 0,08$	$4,63 \pm 0,05$

Примітка: статистично значима різниця ($p < 0,05$) між показниками основної та групи контролю (I фаза менструального циклу).

Таблиця 2
Розподіл пацієнток по кількості вузлів в основній групі дослідження

Група	n	Розподіл жінок по кількості лейоматозних вузлів					
		Солітарні вузли		Від 2 до 4 вузлів		Від 5 і більше вузлів	
		n	%	n	%	n	%
I основна	90	30	33	40	45	20	22

В обох дослідницьких груп в 30 (67%) клінічних випадків при УЗ дослідженні були виявлені множинні міоматозні вузли, від 2 до 4 вузлів у 25 (55%) жінок та більш 5 вузлів у 30 (66%) жінок (табл. 2).

Аналіз отриманих показників вказував на те, що за даними УЗД жінок обох дослідницьких

груп виявлялося достовірно збільшення об'єму матки в 3-5 разів у порівнянні із здоровими жінками контрольної групи. Середній об'єм матки у жінок контрольної групи дорівнював $51,11 + 19,84 \text{ мм}^3$. Було вираховано середній об'єм домінуючих вузлів у жінок дослідницьких груп (табл. 3).

Таблиця 3
Середні показники об'єму матки та домінуючого вузла в дослідницьких групах жінок ($M \pm m$)

Групи	n	Значення показників за середнім об'ємом (мм^3).	
		Середній об'єм матки (мм^3)	Середній об'єм домінуючого вузла (мм^3)
Основна	30	$316,7 \pm 25,62^*$	$43,75 \pm 9,87$
Контрольна	15	$51,11 \pm 19,84$	-

Примітка: * - різниця статистично значима у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Діаметр діагностованих лейоматозних вузлів варіював від 10 мм до 150 мм, частіше зустрічалися вузли розмірами 30 – 60 мм – в 44,5% усіх сонографічно виявлених вузлів у обстежуваного контингенту обох дослідницьких груп. Для невеликих вузлів (до 20 мм в діаметрі) при УЗ дослідженні притаманна висока ехогенна щільність, чітка ехопозитивна «капсула». Вузли діаметром від 30 до 50 мм ехографічно виглядали як однорідні утворення низької ехогенної щільності з чіткою ехопозитивною межею. Для вузлів діаметром від 50 мм сонографічна картина характеризувалася нерівномірною ехоструктурою на фоні зниженої акустичної щільності.

Всі пацієнтки основної групи були прооперовані в обсязі лапароскопічна чи гістероскопічна міомектомія. Найчастіше показанням для проведення міомектомії були: симптомна міома матки – (85,5%) випадків, а також безпліддя – (20,0%). Для уточнення локалізації міоматозних вузлів, виявлення внутрішньо маткової патології та оцінки стану ендометрію всім жінкам основної та контрольної груп було проведено діагностичну гістероскопію з біопсією ендометрія. При гістероскопії деформація порожнини матки спостерігалася в 70 (78%), гіперплазія ендометрія була виявлена у 40 (45%) жінок, поліп ендометрію було виявлено у 50 (55%) жінок основної дослідницької групи. Аналізуючи дані гістероскопічних ознак, можна зробити висновки, що у 75,6% жінок основному захворюванню були супутні різноманітні патологічні зміни ендометрію. Результати гістероскопічного дослідження в більшості випадків (94%) співпадають з результатами гістологічного дослідження. У 33% випадків жінок основної групи була діагностована гіперплазія ендометрію проліферативного типу (рис. 2).

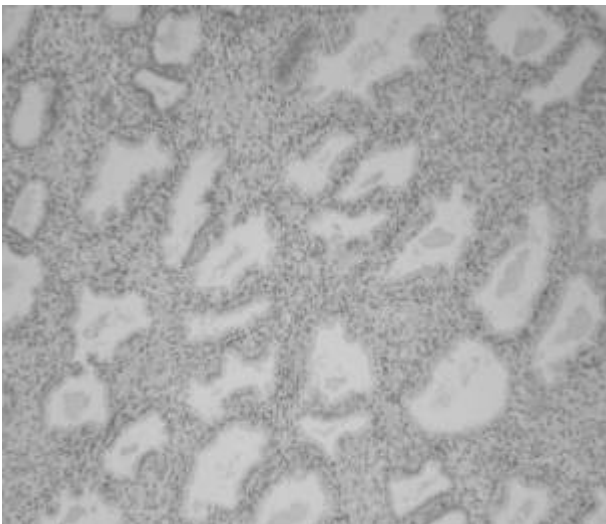


Рис. 2. Гіперплазія ендометрію проліферативного типу. Набряк цитогенної стромы. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х100.

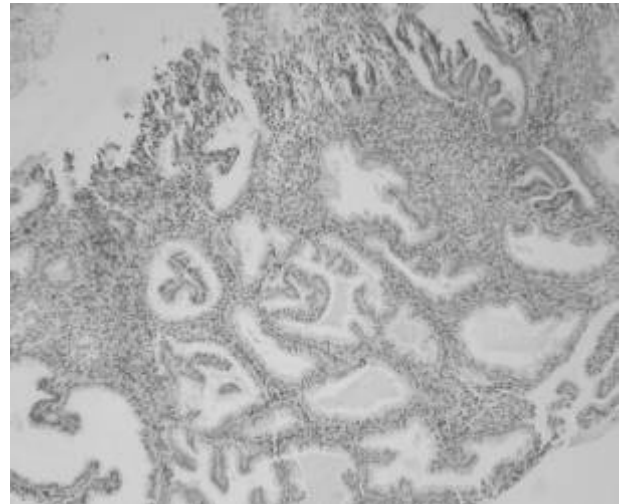


Рис. 3. Аденоматозна гіперплазія ендометрію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х100.

Аденоматозна гіперплазія ендометрію спостерігалась у 6,7% пацієнток (рис. 3), ендометрій проліферативного типу без ознак гіперплазії виявлено у 33,3% випадків, ендометрій секреторного типу спостерігався у 6% пацієнток. Кістозна трансформація залоз ендометрію, фіброз стромы ендометрію виявлений у 6,7% жінок. Ознаки хронічної запальної інфільтрації ендометрію спостерігались у 6,7% випадків. Набряк цитогенної стромы ендометрію спостерігався у 20%. При дослідженні пайпель-біоптатів з порожнини матки жінок контрольної групи у всіх випадках виявлено функціонуючий ендометрій, гістологічна картина відповідала фазі проліферації: строма базального шару складалася із сполучнотканинних клітин і мала тонкі колагенові аргінофільні волокна, залози переважно вузькі вистелені однорядним циліндричним епітелієм, строма функціонального шару переважно щільна, складена з сполучнотканинних клітин зірчастої або веретеноподібної форми, ядра великі з обідком цитоплазми, залози продовгуваті з однорядним призматичним епітелієм. Кількість мітозів достатня.

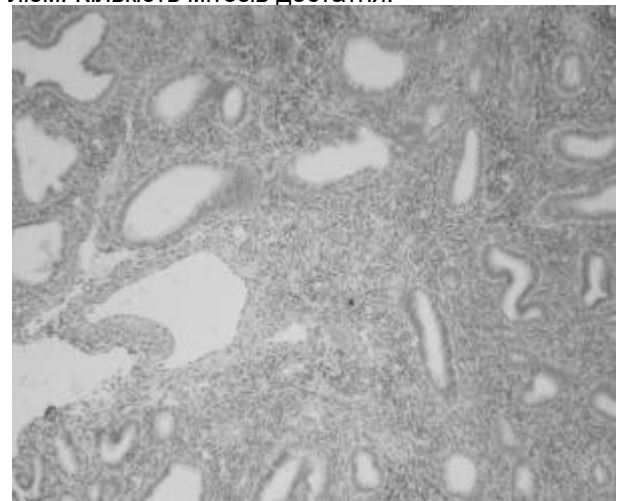


Рис. 4. Залозисто-фіброзний поліп ендометрію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х100.

Характерною була наявність у більшості випадків (53,3%) залозисто-фіброзних або фіброзних поліпів ендометрію (рис. 4).

У 13,3% випадків в матеріалі після гістероскопії, міомектомії були виявлені тканини субмукозної лейоміоми.

Таким чином, в основній групі жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, в більшості випадків спостерігався патологічно змінений ендометрій. Деякі патологічні зміни носили специфічний характер, притаманний захворюванню на лейоміому матки, деякі зміни носили фонівий характер, що супроводжують супутні захворювання та компенсаторні реакції. Специфічними змінами є вогнища гіперплазованого ендометрію.

При дослідженні лейоміом, видалених під час консервативної міомектомії, виявлено класичну будову пухлини у 56% клінічних випадках з невеликими солітарними субмукозними вузлами діаметром до 20 мм. В тканинах незміненого міометрію в 78% випадків експресія рецепторів до естрогенів та прогестерон відсутня. В субмукозних міомах рецепторна залежність від естрогену в 56% відсутня, а в 27% слаба чи помірною, сильна становить, відповідно, 17%. Кореляція з експресією до прогестерон має пропорційно зворотній зв'язок при субмукозних міомах. Порушення метаболізму прогестерону локально в клітинах субмукозних міом супроводжувалося підвищенням експресії естрогенових рецепторів в епітеліальних клітинах ендометрію, в поєднанні з відсутністю порушень експресії прогестеронових рецепторів як в стромі, так і в епітеліальних клітинах. Гістологічна картина пухлини характеризувалась веретеноподібною формою клітин, які збирались в жмутки і йшли в різних напрямленнях. Колагенові волокна були присутні в невеликій кількості. Пухлинні клітини мали більш щільне і гіперхромне ядро у порівнянні з нормальними гладком'язовими клітинами. Кровоносні судини нерівномірно розподілені в пухлині і мали різну форму. Периваскулярно виявлялись невеликі ділянки периваскулярного фіброзу. Важливу гістоморфологічною характеристикою пацієнток з інтрамуральними вузлами класичною морфоструктурою в порівнянні з показниками контролю характеризуються помірним рівнем експресії естрогенових рецепторів на тлі слабкої залежності від естрогену в залозі та стромі проліферативного ендометрію. Клітинна лейоміома спостерігалась у 12,5% випадків в основній групі переважно інтрамуральної локалізації та характеризувалась високим ступенем експресії рецепторів до естрогенів на тлі нормальної кількості як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів. Пухлина багата на поліморфні клітини з витягнутими ядрами; клітинний компонент значно переважає фібрилярні структури. Лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом виявлена у 31% пацієнток при I-му(21%) і II-му(18%) типі розташування субмукозних лейоматозних ву-

злів та характеризувалась наявністю колагену II та III типу та ознаками високої експресії прогестеронових рецепторів з суттєвим зменшенням кількості рецепторів до естрогенів та з наявністю нормального ступеня їх експресії. У цих випадках в пухлині навколо кровоносних судин спостерігались широкі ділянки розростання сполучної тканини. Пухлина, побудована із дрібних вузлів по типу лейоміоматозу, спостерігалась у 6% випадків. Фіброміома з вираженим фіброзом і гіалінозом та заміщенням пухлинної тканини виявлена у 12,5% жінок основної групи, переважно солітарна та субсерозної локалізації. Субсерозно розташована лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом вузлів характеризувалась в порівнянні клітинною лейоміома: $Kes \geq 1,0$, колагеном III-IV типу, високою експресією естрогенових рецепторів з підвищенням вмісту естрогенових рецепторів на тлі зниження кількості прогестеронових рецепторів та їх резистентністю до прогестерону.

Висновки

1. Виразність патологічних проявів перебігу захворювання в значній мірі залежить від розмірів міоматозного вузла, його локалізації, анатомічної будови, соматичного здоров'я жінки та супутньої гінекологічної патології.

2. Результати гістероскопії виявили, що в більшості випадків (94%) у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, в ендометрії діагностуються специфічні зміни у вигляді вогнищевої гіперплазії ендометрію.

3. В тканинах незміненого міометрію в 78% випадків експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону відсутня. В субмукозних міомах рецепторна залежність від естрогену в 56% відсутня, а в 27% спостерігається слаба чи помірною, сильна ж становить лише 17%.

4. При субмукозних міомах спостерігається зворотній зв'язок між рівнем прогестерону в крові пацієнтки та експресією рецепторів міометрію та ендометрію до прогестерону. Важливою гістоморфологічною характеристикою пацієнток з інтрамуральними вузлами з класичною морфоструктурою являється помірний рівень експресії естрогенових рецепторів на тлі нормальної кількості естрогенових рецепторів в залозі та стромі проліферативного ендометрію.

Перспективи подальших досліджень

Необхідно продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема імуногістохімічних характеристик ендометрію у пацієнток після гормональної реабілітації пацієнток з індивідуальним застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) після лапароскопічної міомектомії більш повного вивчення механізму дії КОК на рецепторний апарат ендометрію у жінок репродуктивного віку.

Література

1. Базанов П. А. Миома матки и нарушения репродуктивной функции / П. А. Базанов, Н.И. Волков // Проблемы репродукции. - 2002. - № 4. - С. 16-18.
2. Балашова М.О. Патоморфология быстро- и медленно растущих миом / М.О. Балашова, А.И. Малышкина, Е.Е. Суворкина [и др.] // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». - М.: Изд-во «МИК», 2002. - Т. 2. - С. 56-58.
3. Потапов В.О. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейомиому матки та гіперплазію ендометрія / В.О. Потапов, Ю.В. Донська, М.В. Медведєв // Морфологія. — 2014. — № 1 (8). — С. 80–84.
4. Радзинский В.Е. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Топчиев // М.: Редакция журнала Status Praesen, 2014. — 24 с.
5. Тихомиров А.Л. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А.Л. Тихомирова, В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т. 8, № 11. - С. 473-476.
6. Melis G.B. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / G.B. Melis, B. Piras, M.F. Marotto [et al.] // Hum. Reprod. Update. - 2007. - Vol.13. - P. 567-580.
7. Nisolle M. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux [et al.] // Hum. Reprod. - 1999. - Vol. 14. - P. 2844-2850.
8. Radzinsky V.E. Uterine fibroids: a course on organ saving. / V.E. Radzinsky, G.F. Topchiev - Moscow, 2014. - 24 p.
9. Talaulikar V.S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I.T. Manyonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. - Vol. 165. - P. 135-140.

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКИ И МОРФОЛОГИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ
Дорогая А.П.

Ключевые слова: миома матки, рецепторы эндометрия, диагностика и лечение миомы матки, репродуктивный возраст.

Лейомиома матки является одной из ведущих причин женского бесплодия. Частота данной патологии среди женщин репродуктивного возраста составляет до 60%. Важная роль в возникновении и развитии миоматозных узлов отводится нарушению метаболизма прогестерона и эстрогенов, а также соотношения их фракций в крови и экспрессии их рецепторов в миометрии и эндометрии, что, соответственно, приводит к морфологическим изменениям в тканях. Таким образом, механизмы и факторы развития ПМ сложные и разнообразны, но только их расшифровка может открыть перспективы для разработки эффективных стратегий профилактики и терапии этой патологии. Нами на основании изучения в рамках НИР научного отдела малоинвазивной хирургии «Совершенствование малоинвазивных методов хирургического лечения отдельных заболеваний сосудов, внутренних и репродуктивных органов, брюшной стенки, носоглотки, щитовидной и паращитовидных желез и суставов, в том числе с использованием имплантатов на основе нанобиосенсорных технологий», были исследованы клинико-морфологические особенности миомы матки у 30 женщин репродуктивного возраста, которые были прооперированы с применением малоинвазивных хирургических методов в связи с отсутствием эффекта или частичным эффектом от предыдущей консервативной терапии у женщин репродуктивного возраста. По результатам НИР было выяснено, что выраженность патологических проявлений течения заболевания в значительной степени зависит от размеров миоматозного узла, его локализации, морфологического строения, соматического здоровья женщины и сопутствующей гинекологической патологии. По результатам гистероскопии обнаружено, что в большинстве случаев (94%) у женщин репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки, в патологически измененном эндометрии имеются специфические изменения в виде очаговой гиперплазии эндометрия. В тканях неизменно миометрия в 78% случаев экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону отсутствует. В субмукозных миомах рецепторная зависимость от эстрогена в 56% отсутствует, а в 27% слабая или умеренная, сильная составляет, соответственно, 17%. Важной гистоморфологической характеристикой пациенток с интрамуральными узлами с классической морфоструктурой является умеренный уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов на фоне нормального количества эстрогеновых рецепторов в железе и строме пролиферативного эндометрия.

Summary

CORRELATION BETWEEN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN CHILDBEARING-AGED WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Doroga O. P.

Key words: uterine fibroids, endometrial receptors, diagnosis and treatment of uterine fibroids, reproductive age.

Uterine leiomyoma is known as one of leading causes of female infertility. The frequency of this disease among women of reproductive age is up to 60%. Important role in the occurrence and development of fibroids belongs to impaired metabolism of progesterone and estrogen, as well as the ratio of their fractions in the blood and the expression of their receptors in the myometrium and endometrium that consequently leads to morphological changes in the tissues. Thus, the mechanisms and factors of development of the condition are complex and varied, but their interpretation may open perspectives for the development of effective strategies in prevention and treatment of this pathology. We studied clinical and morphological features of uterine fibroids in 30 childbearing-aged women who were operated on by mini-invasive surgical techniques due to lack of effect or partial effect caused by the previous conservative therapy based on the large-scale research carried out by the Department of minimally invasive surgery "Improvement of mini-invasive surgical treatment of vascular diseases, internal and reproductive organs, abdominal wall, nasopharynx, thyroid and parathyroid glands, and joints, including the use of implants based on nanobiosensorial technologies". According to the results of research it has been found that the severity of the pathological manifestations of the disease largely depends on the size of myoma node, its localization, morphological structure, somatic health

of women and concomitant gynaecological pathology. According to the results of hysteroscopy it has been revealed that in most cases (94%) childbearing-aged women with uterine leiomyoma are observed to have specific changes as focal endometrial hyperplasia seen in pathologically altered endometrium. In the tissues of the unaffected myometrium in 78% of cases, the expression of receptors to estrogen and progesterone is absent. In submucous myoma receptor dependence on estrogen is absent in 56% of cases, and in 27% of cases this is slight or moderate. The strong correlation is observed respectively in 17% of cases. An important hystomorphological characteristic of patients with intramural nodes of classic morphostructures is a moderate level of expression of estrogen receptors against the background of the normal content of estrogenic receptors in the gland and stroma of proliferative endometrium.

УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

Дубовик Є.І.

ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИВАРІАБЕЛЬНОЇ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ АНАЛІЗУ ЗВ'ЯЗКУ С1173Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Сумський державний університет

Представлені результати визначення С1173Т (rs9934438) поліморфізму гена вітамін К-епоксид редуکتаси (VKORC1) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) та 124 здорових осіб (контрольна група). Встановлено, що у хворих з інсультом співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) склали 37,1%, 43,5% і 19,4%, (у контролі – 47,6%, 37,9%, 14,5%, $P = 0,178$). Результати мультиваріабельного регресійного аналізу показали, що навіть після поправки на вік, стать, звичку паління, індекс маси тіла та артеріальну гіпертензію, жоден з генотипів не був асоційований з ризиком розвитку ІАТІ.

Ключові слова: вітамін К-епоксид редуктаза, алельний поліморфізм, ішемічний інсульт.

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму «генів ектопічної кальцифікації» з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № держ. реєстрації: 0115U000688.

Вступ

Вітамін К-залежні білки відіграють важливу роль у процесах коагуляції крові, кальцифікації судинної стінки та метаболізмі кісткової тканини. Необхідною умовою активації цих білків є γ -карбоксілювання під час посттрансляційної модифікації [3]. Одним з ферментів, що задіяний в цьому процесі шляхом відновлення вітаміну К 2,3-епоксиду до вітаміну К гідрохінону, є вітамін К-епоксид редуктаза (VKORC1) [6]. Остання є точкою прикладання дії похідних кумарину, а кілька генетичних варіантів гена VKORC1 значною мірою впливають на чутливість до антикоагулянтної терапії [8]. Матриксний Gla-протеїн (MGP), що є вітамін К-залежним білком, має велике значення для захисту стінок судин від мінералізації. Показано, що в дефіцитних за геном MGP щурів розвивається виражена кальцифікація медії аорти [7]. При цьому інгібування VKORC1 варфарином призводить до значного сповільнення γ -карбоксілювання MGP з подальшим відкладанням солей кальцію у середній шар судин та серцеві клапани [9].

Поліморфізм С1173Т (rs9934438) гена VKORC1 розташований у першому інтроні та входить до поширеного гаплотипу VKORC1*2 [4]. Останній призводить до зниження експресії мРНК, білку та активності вітамін К-епоксид редуктази в осіб з Т/Т генотипом [14]. Таким чином, цілком вірогідно, що у таких пацієнтів пригнічення відновлення вітаміну К може вести до пору-

шення γ -карбоксілювання вітамін К-залежних білків, таких як, наприклад, MGP, та сприяти мінералізації судинної стінки. Ця гіпотеза була підтверджена дослідженням, що продемонструвало асоціацію між вираженою кальцифікацією екстракоронарних судин та тривалим вживанням оральних антикоагулянтів [10]. З іншого боку, слушно припустити, що порушення γ -карбоксілювання вітамін К-залежних факторів згортання крові (протромбін, фактор VII, IX, X) та білків антикоагулянтної системи (протеїн С, S, Z) може ставати причиною тромбогенних ускладнень.

Нещодавні роботи продемонстрували асоціацію одонуклеотидного поліморфізму гена VKORC1 зі збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічний інсульт в китайській популяції [12] та кальцифікацію аорти серед населення Нідерландів [11]. Натомість два дослідження, проведені в Німеччині, не виявили зв'язку між генетичним поліморфізмом VKORC1 та ішемічною хворобою серця [13] і інсультом [2]. Таким чином, дані щодо зв'язку різних поліморфних локусів гена VKORC1 з розвитком серцево-судинної патології неоднозначні, суперечливі та потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження

Провести аналіз зв'язку С1173Т алельного поліморфізму гена VKORC1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ).

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження була використана венозна кров 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік 64,7 ± 0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5.

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, результатами МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [1] на підставі даних анамнезу, особливостей клінічного перебігу хвороби, результатів ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови та ЕКГ. Пацієнти з кардіоемболічним ішемічним інсультом та ішемічним інсультом нез'ясованої етіології виключались із дослідної групи.

Група практично здорових осіб складалася із 124 практично здорових донорів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску та проведення загальноприйнятого неврологічного огляду. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$ за χ^2 -критерієм), однак середній вік першої (76,7 ± 0,93 роки) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено Комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Перед включенням у дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Визначення С1173Т (rs9934438) поліморфізму гена *VKORC1* проведено за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Венозну кров для генотипування набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням калієвої солі етилендіамінтетрацетової кислоти (11,7 мМ) в якості антикоагулянта ("Sarstedt", Німеччина). Кров заморожували та зберігали при температурі -20 °С. ДНК з неї виділяли із використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт rs9934438 поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-AAGATGAAAAGCAGGGCCTAC -3', зворотного (antisense) – 5'-CCGAGAAAGGTGATTTCCAA -3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази (ThermoFisher Scientific, США), об'єм

доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація складалася із 33 циклів: денатурація – 94°C (50 с), гібридизація праймерів – 60,0°C (50 с) і елонгація – 72°C (55 с). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин із 3 ОД рестриктази *StyI* (*Eco130I*). Наявність у 1173-й позиції гена *VKORC1* цитозину перешкоджало рестрикції, а при заміні цитозину на тимін рестриктаза *StyI* розщеплювала ампліфікований фрагмент довжиною 195 пар азотистих основ на два фрагменти: 125 та 70 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена *VKORC1* після рестрикції розділяли в 2,0 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 30 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора (Біоком, Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах, а також для перевірки відповідності цих розподілів рівновазі Харді-Вайнберга застосовували χ^2 -критерій Пірсона. З метою встановлення ризику розвитку ІАТІ розраховували відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) для чотирьох основних моделей успадкування: домінантна (референс – гомозиготи за основним алелем), рецесивна (референс – генотипи із основним алелем), наддомінанта (референс – гомозиготи за основним та мінорним алелями) та адитивна (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем проти гомозигот за основним алелем в якості референсного генотипу). Релеванність моделей успадкування оцінювали за допомогою інформаційного критерію Акайке (ІКА). Такі фактори ризику ІАТІ, як вік, стать, ІМТ, паління та АГ були застосовані в якості коваріат під час мультиваріабельного логістичного регресійного аналізу. Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ вважали статистично значимими.

Результати досліджень та їх обговорення

Генотипування хворих з ІАТІ та осіб контрольної групи за С1173Т поліморфізмом гена *VKORC1* дало змогу з'ясувати частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, перевірити відповідність рівновазі Харді-Вайнберга а також провести порівняння між дослідними групами.

Так, було встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) склали 37,1%, 43,5% і 19,4%, а в контрольній групі – відповідно 47,6%, 37,9%, 14,5%. Наведений розподіл у дослідній групі (частота мінорного алеля 0,412) та в контролі (частота мінорного алеля 0,327) не мав статистично достовірних відхилень від очікуваних за

генетично-популяційним законом величин ($P > 0,05$). Частота генотипів за С1173Т поліморфним сайтом гена *VKORC1* також значимо не відрізнялась і між групами порівняння ($P = 0,178$). На-

томість, різниця в розподілі алелів у хворих з ІАТІ та представників контролю наближалась до рівня статистичної значимості ($P = 0,057$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота алелів та генотипів за С1173Т поліморфізмом гена *VKORC1* у хворих з ІАТІ та контрольних осіб

Генотип	Контрольна група			Хворі з ІАТІ			P
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	
С/С	59	47,6	38,8-56,4	63	37,1	29,8-44,3	0,178
С/Т	47	37,9	29,4-46,4	74	43,5	36,1-51,0	
Т/Т	18	14,5	8,3-20,7	33	19,4	13,5-25,4	
Алель							
С	165	66,5	60,7-72,4	200	58,8	53,6-64,1	0,057
Т	83	33,5	27,6-39,3	140	41,2	35,9-46,4	

Примітка: 95% CI – 95% довірчий інтервал. Значення P розраховане за допомогою χ^2 -критерія Пірсона.

Таблиця 2

Аналіз зв'язку С1173Т поліморфізму гена *VKORC1* з ІАТІ з урахуванням чотирьох основних моделей успадкування

Модель	$P_{спост}$	OR _{спост} (95% CI)	$P_{попр}$	OR _{попр} (95% CI)	ІКА
Домінантна	0,071	1,542 (0,963-2,467)	0,054	1,914 (0,989-3,449)	18,96
Рецесивна	0,275	1,418 (0,757-2,657)	0,701	1,165 (0,535-2,538)	21,00
Наддомінантна	0,333	1,263 (0,787-2,026)	0,055	1,811 (0,989-3,318)	21,28
Аддитивна ^a	0,135	1,475 (0,886-2,455)	0,078	2,058 (0,912-3,926)	20,76
	0,117	1,717 (0,874-3,373)	0,260	1,620 (0,700-3,749)	

Примітка: 95% CI – 95% довірчий інтервал; ІКА – інформаційний критерій Акайке; $P_{спост}$ – спостережене значення P (без поправки на коваріати); OR_{спост} – спостережене відношення шансів; $P_{попр}$ – значення P після поправки на вік, стать, звичку до паління, ІМТ та АГ; OR_{попр} – відношення шансів після поправки на коваріати.

^aПерший рядок в адитивній моделі відображає порівняння С/Т генотипу з С/С генотипом, другий рядок – порівняння Т/Т генотипу з СС генотипом.

Результати аналізу асоціації генотипів за С1173Т поліморфізмом гена *VKORC1* з ІАТІ в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в таблиці 2. Статистично значимий зв'язок для жодної моделі встановлений не був. Для більш поглибленого аналізу ми застосували метод мультиваріабельної логістичної регресії. Останній дозволив дослідити вплив С1173Т поліморфного сайту на розвиток ішемічного інсульту з урахуванням наявності у пацієнтів інших факторів ризику атеросклерозу. Проте, навіть після поправки на вік, стать, звичку паління, ІМТ та артеріальну гіпертензію ризик розвитку ІАТІ у носіїв мінорного алеля (С/Т та Т/Т генотипи) хоча і був у 1,9 (95% CI = 0,989-3,449) рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (С/С генотип) (відповідно до домінантної моделі), але статистична значимість цього не перетнула межі необхідної достовірності ($P_{попр} = 0,054$).

Найменший показник ІКА мала домінантна модель успадкування (18,96). Останнє говорить про те, що саме вона була найбільш релевантною з-поміж інших моделей.

Ішемічний атеротромботичний інсульт являє собою мультифакторіальну патологію, спадковий фактор в якій має полігенну природу. За останні роки значна кількість потенційних генів-кандидатів була вивчена з огляду на їх асоціацію з ішемічним інсультом. З метою пошуку одного з таких генетичних факторів було дослі-

джено роль С1173Т поліморфізму гена *VKORC1* серед населення північно-східного регіону України. Одержані результати комплексного аналізу з урахуванням загальновідомих факторів ризику атеросклерозу показали, що даний поліморфізм не пов'язаний з ризиком розвитку ІАТІ.

У світовій літературі існує незначна кількість робіт, присвячених вивченню ролі rs9934438 локусу з розвитком серцево-судинних хвороб. Результати роботи Teichert et al., в якій проводилось дослідження зв'язку С1173Т поліморфізму гена *VKORC1* з розвитком мінералізації стінок судин (в рамках Rotterdam Study), показали дворазове зростання ризику кальцифікації аорти в носіїв Т-алеля, порівняно з С/С гомозиготами [11]. Автори припустили, що збільшене відкладання солей кальцію у стінку аорти в носіїв Т-алеля може бути пов'язане з уповільненням у-карбоксілювання інгібітора ектопічної кальцифікації MGP. Дослідження Lacut et al., що проведено в рамках EDITH Study, продемонструвало достовірну асоціацію С1173Т поліморфізму з розвитком венозної тромбоемболії [5]. Проте, було показано, що Т-алель мав протективний ефект щодо розвитку тромбозів. Дослідники пояснили, що носії мінорного Т-алеля вірогідно мали меншу концентрацію факторів згортання крові, що неодмінно вело до зниження ризику тромботичних ускладнень.

Що стосується ішемічного інсульту, то лише в

роботі Zhang et al. проведене вивчення ролі C1173T поліморфного локусу гена *VKORC1* у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу ішемічного ґенезу в китайській популяції [15]. Результати вчених показали, що С-алель, який в даній популяції є мінорним (частота 0,074), виявився фактором ризику розвитку судинного ураження головного мозку. Такий ефект був пояснений меншою чутливістю до кумаринових антикоагулянтів у пацієнтів з С/Т та Т/Т генотипами.

Неоднозначність результатів аналізу зв'язку поліморфізму першого інтрона гена *VKORC1* з поширеними серцево-судинними захворюваннями та варіативність їх інтерпретації може бути пояснена з одного боку відмінністю в частоті алелів в різних популяціях, а з іншого – вираженою гетерогенністю вітамін К-залежних білків, біологічна активність яких багато в чому залежить від функціонування вітамін К-епоксид редуکتازی. Встановлення остаточного висновку щодо ролі генетичного поліморфізму *VKORC1* у розвитку серцево-судинних захворювань вимагає збільшення кількості спостережень та залучення осіб з різних популяцій.

Висновки

Результати проведеного дослідження продемонстрували, що у представників української популяції відсутній зв'язок між частотою генотипів за поліморфізмом C1173T гена *VKORC1* і розвитком ІАТІ. Як до, так і після поправки на вік, стать, звичку паління, індекса маси тіла та артеріальну гіпертензію жоден з генотипів за поліморфним сайтом C1173T не був асоційований з ризиком розвитку ішемічного інсульту.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні зв'язку інших поліморфних варіантів гена *VKORC1* з розвитком як ішемічного інсульту, так і інших поширених мультифакторіальних хвороб, зокрема гострого коронарного синдрому та цукрового діабету 2 типу.

Реферат

ПРИМИНЕНИЕ МУЛЬТИВАРИАБЕЛЬНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ АНАЛИЗА СВЯЗИ C1173T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ВИТАМИН К-ЭПОКСИД РЕДУКТАЗЫ С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Дубовик Е.И.

Ключевые слова: витамин К-эпоксид редуктаза, аллельный полиморфизм, ишемический инсульт.

Представлены результаты определения C1173T (rs9934438) полиморфизма гена витамин К-эпоксид редуктазы (*VKORC1*) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 здоровых лиц (контрольная группа). Установлено, что у больных с инсультом соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю составило 37,1%, 43,5% и 19,4% (в контроле – 47,6%, 37,9%, 14,5%, $P = 0,178$). Результаты мультивариабельного регрессионного анализа показали, что даже после поправки на возраст, пол, привычку курения, индекс массы тела и артериальную гипертензию, ни один из генотипов не был ассоциирован с риском развития ИАТИ.

Література

1. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
2. Arnold M-L. Single nucleotide polymorphisms in the *VKORC1* gene and the risk of stroke in the Southern German population / M-L. Arnold, C. Lichy, I. Werner [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 100 (4). – P. 614–617.
3. Berkner K.L. Vitamin K-dependent carboxylation / K.L. Berkner // *Vitamins and Hormones*. – 2008. – Vol. 78. – P. 131–156.
4. Geisen C. *VKORC1* haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation / C. Geisen, M. Watzka, K. Sittler [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 94 (4). – P. 773–779.
5. Lacut K. Vitamin K epoxide reductase genetic polymorphism is associated with venous thromboembolism: results from the EDITH Study / K. Lacut, C. Larramendy-Gozal, L. GalG [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 2020–2024.
6. Li T. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase / T. Li, C.-Y. Chang, D.-Y. Jin [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 427 (6974). – P. 541–544.
7. Luo G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein / G. Luo, P. Ducey, M.D. McKee [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 386 (6620). – P. 78–81.
8. Manolopoulos V.G. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants / V.G. Manolopoulos, G. Ragia, and A. Tavidou // *Pharmacogenomics*. – 2010. – Vol. 11 (4). – P. 493–496.
9. Price P.A. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves / P.A. Price, S.A. Faus, M.K. Williamson // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18 (9). – P. 1400–1407.
10. Renneberg R.J. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans / R.J. Renneberg, B.J. Van Varik, L.J. Schurgers [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115 (24) – P. 5121–5123.
11. Teichert M. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) polymorphism and aortic calcification: the Rotterdam study / M. Teichert, L.E. Visser, R.H.N. Van Schaik [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 771–776.
12. Wang Y. *VKORC1* haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection) / Y. Wang, W. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113 (12). – P. 1615–1621.
13. Watzka M. Functional promoter polymorphism in the *VKORC1* gene is no major genetic determinant for coronary heart disease in Northern Germans / M. Watzka, A. Nebel, N.E. El Mokhtari [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 97 (6). – P. 998–1002.
14. Yuan H.-Y. A novel functional *VKORC1* promoter polymorphism is associated with interindividual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity / H.-Y. Yuan, J.-J. Chen, M.T.M. Lee [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2005. – Vol. 14 (13). – P. 1745–1751.
15. Zhang H. Association between *VKORC1* gene polymorphisms and ischemic cerebrovascular disease in Chinese Han population / H. Zhang, L. Yang, Q. Feng [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2014. – Vol. 53 (2). – P. 166–170.

Summary

ANALYSIS OF VITAMIN K EPOXIDE REDUCTASE COMPLEX SUBUNIT 1 (VKORC1) GENE C1173T POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE BY USING MULTIVARIABLE LOGISTIC REGRESSION
Dubovyk Ye.I.

Key words: vitamin K epoxide reductase, complex subunit 1, gene polymorphism, ischemic stroke.

This article describes the results of vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene C1173T (rs9934438) polymorphism determining in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and 124 healthy subjects (control group) analyzed by using multivariable logistic regression. The ratio of main homozygotes, heterozygotes and minor homozygotes in case cohort was 37.1%, 43.5% and 19.4% while in control group was 47.6%, 37.9%, 14.5% respectively, ($P = 0.178$). Results of multivariable logistic regression analysis showed that none of genotype was associated with IAS development even after correction for age, sex, smoking status, body mass index and hypertension.

УДК 616-056.3:613.26/.29]-07

Зубченко С.О., Юр'єв С.Д., Ликова М.А.

КОМПОНЕНТНИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ «НЕБАЖАНИХ» РЕАКЦІЙ НА ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ

Львівський національний університет імені Данила Галицького

*Українська школа молекулярної алергології та імунології, м. Київ

Щороку прослідковується зростання проявів алергопатологічних порушень. Значний відсоток цих реакцій виникає після споживання харчових продуктів. В останні роки в зв'язку з розвитком клінічної імунології та алергології з'явилися нові можливості диференціювати істинні алергічні реакції на їжу від реакцій іншого генезу. У даній статті з великої кількості пацієнтів ми вибрали для прикладу кілька клінічних випадків, асоційованих з проявами харчової алергії з метою продемонструвати необхідність визначення сенсibilізуючого профілю і проведення компонентної діагностики для грамотної верифікації діагнозу і адекватного вибору тактики лікування. Нами визначено, що прояви харчової алергії у більшості випадків бувають внаслідок перехресних реакцій між близькосторідними молекулами білкових родин. Окрім цього ми акцентуємо увагу на необхідності диференційного підходу до діагностики проявів «небажаних» реакцій на продукти харчування у випадках ферментативної недостатності чи бактерійних інфекцій. Компонентні дослідження дають альтернативну можливість діагностики істинної харчової алергії за умов неможливості проведення провокаційних проб.

Ключові слова: харчова алергія, молекулярна діагностика, толерантність до гістаміну.

Дана робота є фрагментом НДР «Оцінка взаємозв'язку імунологічних, генетичних, гормональних механізмів вторинних системних васкулітів та полі імунопатології за умов системних захворювань сполучної тканини та оцінка ефективності і безпеки застосування терапії супроводу біофлавоноїдів і бігуанідів», № держ. реєстрації 011U000166.

Вступ

Алергічні захворювання є одними з найпоширеніших хронічних розладів серед дітей і дорослих у цілому світі. З них провідне місце належить харчовій алергії (ХА) [5]. Незважаючи на чітко описані стандарти діагностики ХА, труднощі у практичній медицині часто виникають через велику кількість «небажаних» реакцій на продукти харчування, що часто проявляються ще в ранньому дитинстві та значно погіршують якість життя пацієнта.

Згідно з номенклатурою Європейської академії алергології та клінічної імунології, ХА – це змінена реакція організму на продукти харчування, зумовлена імунологічними та неімунологічними механізмами [7]. Через велику кількість механізмів, що лежать в основі неадекватної реакції організму на харчовий продукт, а також по причині, що не завжди за об'єктивних обставин можна провести «золотий стандарт» - оральну пробу на продукт харчування - проблема існує і вимагає пошуку альтернативних підходів до діагностики у кожному окремому випадку. Інша сторона проблеми – це призначення елімінаційних

дієт, які не у всіх випадках є доцільними та адекватними, а лише обмежують надходження в організм необхідних нутрієнтів (особливо у дитячому та підлітковому віці).

Сьогодні у науковій літературі зустрічаються повідомлення стосовно різних варіантів удосконалення діагностики ХА, а саме стандартизація інструкцій збору анамнестичних даних пацієнтів з реакціями на продукти харчування, виконання патч-тестів, в т.ч. нативних тощо. Значним поступом у вирішенні низки діагностичних проблем в області алергопатології є використання компонентних досліджень (component-resolved diagnostics) [8]. Особливо актуальності вони набувають при веденні пацієнтів з позитивними шкірними прік-тестами до кількох пилоквих і харчових алергенів. У таких випадках компонентна алергодіагностика може проявити максимальну практичну цінність, оскільки вона в разі збільшує інформативність традиційної діагностики, приносячи більше інформації про істинні первинні сенсibilізатори і виокремлює їх від сенсibilізації через перехресну реактивність [1].

Мета дослідження

На підставі проведення компонентних досліджень продемонструвати їх діагностичні можливості у конкретних пацієнтів з проявами «небажаних» реакцій на продукти харчування.

Об'єкт і методи дослідження

Пацієнти Львівського регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології віком 14-44 років, з них 56,0% - жіночої і 44,0% - чоловічої статей. У період клінічної ремісії пацієнтам виконували шкірні прік-тести екстрактами алергенів (Diater, Іспанія), визначення загального і специфічних IgE (sIgE) методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «Euroimmun» згідно з інструкцією фірми-виробника. Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоресцентний метод ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Результати досліджень та їх обговорення

На консультативний прийом звернулись пацієнти за анамнестичними даними у яких були скарги на періодичні шкірні висипання, свербіж, які вони асоціювали з прийманням продуктів харчування (яблука, груші, селера, морква, злакові, шоколад тощо). За даними об'єктивних обстежень виявлено почервоніння і сухість шкіри, плямиста еритема, макуло-папульозний висип з локалізацією переважно на обличчі, грудях, верхніх кінцівках і в області живота, свіжі та заживаючі подряпини від розчісування шкіри. Щодо свербіжу, то він був поширений не лише у ділянках ураження, але й по всьому тілу. Також пацієнти відмічали періодичний дискомфорт у ротовій порожнині після приймання низки продуктів харчування (локальний набряк язика і губ, затерпання тощо) по типу орофарингіальної кропив'янки (ORS). Дані прояви у пацієнтів періодично виникали впродовж останніх 1-2 років, причому - спонтанно і не мали сезонних особливостей. Перебування на елімінаційній дієті з вилученням низки продуктів харчування у 23% пацієнтів на перших етапах приносило поліпшення стану, а пізніше симптоматика купувалась лише за умов елімінаційної дієти на тлі приймання антигістамінних засобів. У решти 77% осіб спроби вилучення зі споживання «винних» продуктів харчування відсутніх змін щодо зменшення патологічних проявів не принесли. Причиною звернення до алергологів було значне погіршення якості життя.

Серед цих пацієнтів ми відібрали і описали найбільш часті клінічні випадки, які, на нашу думку, демонструють переваги порівняно нового методу алергодіагностики, в т.ч. ХА, що базується на досягненнях молекулярної біології і біотехнології.

Пацієнт К., 36 років: Скарги на незначний набряк і затерпання губ, язика, висип у навколо-

оральній ділянці і щоках, свербіж після вживання в їжу яблука, селери, моркви, персика; шкірні прік-тести – «Суміш пилку весняних дерев» «+++», «Суміш лугових та злакових трав» «++», полин «++», амброзія «+», прік-тести з кліщами домашнього пилу (КДП), алергенами тварин і плісневих грибів – негативні; загальний IgE 194 МО/мл, sIgE (>0,35 kU/l) – береза бородавчата – 1,32 kU/l, полин 0,56 kU/l, тимофіївка 0,45 kU/l, картопля, селера, морква, яблуко, персик – на всі зазначені види продуктів були позитивні результати зі значенням від 0,75 до 1,19 kU/l.

Алергокомпонентна діагностика (ImmunoCAP дослідження) - sIgE до rBet v = 11,15 kU/l, rBet v 2 = 2,45 kU/l, rBet v 4 = 1,67 kU/l, nArt v1= 0,31 kU/l, nArt v3= 0,15 kU/l, Phl p12 = 0,05 kU/l, Phl p7 = 0,10 kU/l, Pru p3 = 0,28 kU/l.

Висновок: у даного пацієнта поліноз, сенсibiliзація до пилку весняних дерев, (головний алерген берези бородавчатої Bet v1, мінорні алергени берези Bet v2, Bet v4) та алергія до пилку лугових та колоскових трав, бур'янів за рахунок мінорних алергенів Phl p12, Phl p7. Перехресна ХА до фруктів/овочів (яблуко, персик, селера, морква).

Bet v1 - білок з патогенез-асоційованої родини (PR-10). Вказані білки часто асоційовані з локальними симптомами по типу орального алергічного синдрому та алергічними реакціями на фрукти і кісточкові, дані білки є термолабільними.

Мінорні алергени берези бородавчатої Bet v2, Bet v4 – це білки, що відносяться до родини профілінів і кальцій-зв'язуючих (полькальцини), відповідно. Характеризуються високим ступенем перехресної реактивності між слабо спорідненими видами. Зокрема, між мінорними білками трав та бур'янів Phl p12 і Phl p7 із зазначених родин, відповідно. Чутливість до полькальцинів може призводити до множинної позитивної реакції під час тестів на основі екстрактів пилку та рослин. Клінічно це супроводжується алергічними проявами на всі продукти рослинного походження, які термічно не оброблені. У свою чергу, кальцій-зв'язуючі білки – присутні у пилку багатьох рослин, але не у харчових продуктах рослинного походження.

Таким чином, пацієнту рекомендовано специфічна сублінгвальна імунотерапія (SLIT) екстрактом «Береза» з прогнозом її середньої ефективності і перебування на елімінаційній дієті з уникненням сирих овочів/фруктів (яблуко, персик, слива, черешня, морква, селера) на етапі лікування. Звертаємо увагу на те, що типові прояви полінозу у пацієнта були слабо виражені.

Пацієнт П., 19 років: Скарги на прогресуючий шкірний висип, який важко піддавався лікуванню, набряки обличчя після вживання в їжу персика. За даними шкірних прік-тестів визначено - «Суміш пилку весняних дерев» «+/-» - сумнівно позитивний, «Суміш лугових та злакових трав» «+», «Полин» «++», прік-тести з КДП, алергена-

ми тварин і плісневих грибів – негативні, загальний IgE 304 МО/мл. Результати досліджень специфічних IgE (>0,35 kU/l) були наступними: береза бородавчата (0,36 kU/l), полин (3,38 kU/l), тимофіївка (0,36 kU/l), картопля, селера, морква, яблуко, персик, помідор - на всі зазначені види продуктів були позитивні результати зі значенням від 0,42 до 2,34 kU/l.

Алергокомпонентна діагностика - sIgE до rBet v1 = 0,18 kU/l, rBet v2 = 0,04 kU/l, rBet v4 = 0,12 kU/l, nArt v3 = 16 kU/l, Phl p12 = 0,38 kU/l, Phl p7 = 0,66 kU/l, Pru p3 = 0,35 kU/l.

Висновок: у даного пацієнта поліноз, сенсibilізація до алергенів пилку полину (головного алергену полину nArt v3 і мінорних алергенів лугових, злакових трав і бур'янів Phl p12, Phl p7). Перехресна ХА.

Білок Art v3 відноситься до родини білків – неспецифічних переносчиків ліпідів (LTPs), що нечутливі до нагрівання та розчеплення і викликають реакції на готову їжу. Головний білок персика Pru p3 відноситься до тієї ж групи білків, що і nArt v3 - чим і можна пояснити анафілаксію після вживання в їжу персика.

Позитивні прік-тести з екстрактами алергенів трав були внаслідок сенсibilізації даного пацієнта мінорними алергенами трав і бур'янів.

Отже, пацієнту рекомендовано SLIT «Полин» з прогнозом її середньої ефективності і перебування на елімінаційній дієті з уникненням вживання персиків, продуктів соняшника, горіхів, бобів, спецій, гірчиці тощо на етапі лікування.

Пацієнт Д., 24 роки: скарги на прогресуючі висипання на шкірі зі свербіжем. Елімінаційна дієта з вилученням гістамінолібераторів не принесла клінічної ефективності. Пацієнту в період ремісії виконані шкірні прік-тести - «Суміш пилку весняних дерев» «+/-» - сумнівно позитивний, «Суміш лугових і злакових трав» «+++», «Полин» «-», прік-тести з алергенами КДП, тварин і плісневих грибів – негативні, загальний IgE 178 МО/мл, sIgE (>0,35 kU/l) – береза бородавчата – 0,36 kU/l, полин 0,35 kU/l, картопля, персик, селера, морква, яблуко, помідор: від 0,35 до 0,76 kU/l, пшениця (5,47 kU/l).

Алергокомпонентна діагностика - sIgE до rBet v1 = 0,13 kU/l, rBet v2 = 0,02 kU/l, rBet v4 = 0,14 kU/l, nArt v1 = 0,1 kU/l, nArt v3 = 2,35 kU/l, Phl p12 = 0,08 kU/l, Phl p7 = 0,20 kU/l, Tri a = 39,5 kU/l.

Висновок: у даного пацієнта IgE-залежна ХА, сенсibilізація мажорними алергенами пшениці Tri a і полину Art v3.

Tri a – головний алерген пшениці, Art v3 – головний алерген полину - відносяться до родини білків – переносчиків ліпідів. Сенсibilізація білками даної родини часто асоційована з системними і тяжкими алергічними реакціями, з можливим розвитком анафілаксії.

Пацієнту рекомендовано елімінаційну дієту з виключенням продуктів із пшениці, розглядається питання поетапного проведення SLIT «Полин» з прогнозом її високої ефективності.

Пацієнт М., 16 років: скарги на кропив'янку, прояви якої турбують протягом останніх 2-х років, появу висипань не може чітко пов'язати з конкретними продуктами харчуванням, хоча відмічає, що після вживання алкоголю, цитрусових, маринадів стан дещо погіршується. Шкірні прік-тести - «Суміш пилку весняних дерев» «-», «Суміш лугових і злакових трав» «-», прік-тести з алергенами КДП, тварин і плісневих грибів – негативні, гістамін «+++», тест-контроль «-», загальний IgE 87,0 МО/мл, sIgE (>0,35 kU/l) – береза бородавчата – 0,42 kU/l, полин 0,39 kU/l, тимофіївка 0,42 kU/l, картопля, селера, морква, яблуко, персик, помідор - від 0,57 до 0,68 kU/l. Зауважимо, що після оцінки результатів шкірних прік-тестів, яку проводили через 15 хвилин, папула на місці проби з гістаміном утримувалась до години часу.

ImmunoCAP дослідження - sIgE до rBet v1 <0,35 kU/l, rBet v2 <0,35 kU/l, rBet v4 <0,35 kU/l, nArt v1 <0,35 kU/l, nArt v3 <0,35 kU/l, Phl p12 <0,35 kU/l, Phl p7 <0,35 kU/l, Pru p3 <0,35 kU/l, Pru p4 <0,35 kU/l.

Висновок: У даного пацієнта сенсibilізація важливими алергенами, що можуть спричиняти прояви ХА не виявлена. У зв'язку з клінічною симптоматикою, що загострювалась після вживання маринадів, кетчупів, квашених продуктів, цитрусових, продуктів, що містять дріжджі, морепродуктів, а також з тривалою шкірною реакцією у місці тесту на гістамін, ми вирішили провести визначення діаміноксидази (ДАО), результат якого був 4,5 U/ml (N>10 U/ml), що в 2,2 рази менше норми.

Діаміноксидаза – основний фермент класу оксидоредуктаз, відповідальний за метаболізм позаклітинного гістаміну [4]. Відомо, що непереносимість гістаміну виникає у випадках, якщо рівень цієї біологічно-активної речовини перевищує пороговий і визначається здатністю людини знешкоджувати надлишок гістаміну. Оскільки гістамін не лише виробляється в організмі, але й присутній у різних продуктах харчування, то в деяких осіб з низьким порогом може виникати симптоматика при споживанні навіть незначної кількості їжі, яка містить гістамін, або продуктів, що ініціюють виділення ендogenous гістаміну. За даними наукової літератури, майже 1% населення у світі страждає від гістамінової інтоксикації, але якщо гістамін потрапляє в організм у надлишку – практично кожна людина може відчувати ознаки дискомфорту [2]. Відтак, надлишок гістаміну проявляється в різних органах і системах, може провокувати болі голови по типу мігреней, діарею, нудоту, метеоризм, загальну слабкість, емоційну лабільність і часто «небажані» реакції на продукти харчування тощо [3]. У зв'язку з цим, рекомендуємо більше уваги практикуючим лікарям, особливо – алергологам, приділяти діагностиці синдрому низької толерантності до гістаміну.

Виходячи з вказаного вище, ми деталізували

анамнез пацієнта і виявили, що його часто турбує втома, розсіювання уваги, відчуття хронічної сонливості і «поверхневого» сну, загальна слабкість і болі голови.

Таким чином, у пацієнта виставлений діагноз – синдром низької толерантності до гістаміну. Пацієнту рекомендовано препарат HistDAO за схемою і дієта з виключенням гістамінолібераторів. З огляду на те, що деякі бактерії (*Bifidobacterium infantis* і *B. Longum*) продукують діаміноксидазу, пацієнту рекомендовано тривале приймання пробіотиків.

Пацієнт С., 14 років: у даного пацієнта хронічні закрепи, об'єктивно на шкірі з пухкою підшкірною клітковиною (повіки, вуста) локальний набряк і лущення, на шкірі рук і тулуба - плямиста еритема, ексфолюативні прояви, тріщини. Через об'єктивні протипокази шкірні прік-тести ми не проводили.

Результати специфічних алергологічних досліджень - загальний IgE 1090,0 МО/мл, sIgE (>0,35 kU/l) – береза бородавчата – 0,57 kU/l, полин 0,92 kU/l, картопля, селера, морква, яблуко, персик, помідор від 1,8 до 2,73 kU/l.

ImmunoCAP дослідження - sIgE до rBet v1 <0,35 kU/l, rBet v2 <0,35 kU/l, rBet v4 <0,35 kU/l) nArt v1 <0,35 kU/l, nArt v3 <0,35 kU/l, Pru p3 <0,35 kU/l.

Пацієнту виконано бактеріологічне дослідження шкіри, горла і калу, з результатом виявлення значної кількості (10^6 - 10^8) - *S. aureus*. Дані результати спонукали нас додатково провести визначення sIgE до ентеротоксинів стафілокока: SEA - 1,06 kU/l, SEB – 2,5 kU/l, SEC – 0,08 kU/l, TSST – 0,02 kU/l, які виявились позитивними. На підставі отриманих результатів нами був виставлений діагноз – атопічний дерматит. Сенсibiliзація до стафілококових ентеротоксинів, дисбіоз з проявами ХА. Рекомендовано: елімінаційна терапія щодо стафілокока (антистафілококовий імуноглобулін і антистафілококовий лізат), пробіотики, симбіотики. Через місяць після даної терапії стан пацієнта значно покращився.

Пацієнт В., 33 років, скарги на періодичні висипання, що супроводжувались свербжею, які, за словами пацієнта, часто виникали після приймання будь-якої їжі, нудоту, схильність до закріпів, відчуття важкості у правому підбер'ї. Результати проведеного ультразвукового дослідження внутрішніх органів показали застійні явища в жовчному міхурі. За результатами шкірних прік-тестів - «Суміш пилку весняних дерев» «-», «Суміш трав 1» «-», «Суміш КДП» «+/-» - сумнівні позитивні, загальний IgE 103,0 МО/мл, sIgE (>0,35 kU/l) – береза бородавчата – 0,35 kU/l, полин 0,35 kU/l, кліщ *D. Pteronyssinus* 1,3 kU/l, кліщ *D. farinae* 0,42 kU/l, картопля, селера, морква, яблуко, персик, помідор (0,38-0,58 kU/l).

ImmunoCAP дослідження - sIgE до rBet v1 <0,35 kU/l, rBet v2 <0,35 kU/l, rBet v4 <0,35 kU/l, nArt v1 <0,35 kU/l, nArt v3 <0,35 kU/l, Pru p3 <0,35 kU/l, Der p1 <0,35 kU/l, Der p2 <0,35 kU/l, Der p10

= 4,35 kU/l.

У даного пацієнта за результатами компонентної діагностики виявлений мінорний білок кліщів домашнього пилу Der p10 – тропоміозин. Доведено, що тропоміозин входить до складу клітин всіх представників тваринного світу. За даними літератури близько 10% пацієнтів сенсibiliзовані тропоміозином. Ступінь перехресної реактивності між тропоміозином кліщів та іншими джерелами сягає 75-80%, цікаво, що з людським тропоміозином – 56%. Однак, найбільша перехресна реактивність тропоміозину кліщів проявляється з морепродуктами, тарганами і нематодами [9].

З детальних анамнестичних даних нам стало відомо, що пацієнт періодично вживав морепродукти, відчуваючи локальний набряк і затерпання язика та губ, свербіж в області піднебіння.

З огляду на особливості білка тропоміозину, ми запропонували даному пацієнту пройти обстеження на наявність гельмінтів (ІФА на наявність імуноглобулінів А, М, G до антигенів лямблій, аскариди, токсокари («+» - $\geq 0,35$) + кал на яйця гельмінтів і найпростіші), за результатами якого у нього виявлено аскаридоз і лямбліоз. Пацієнту рекомендовано відповідне лікування, після якого – тривалий курс приймання пробіотиків і симбіотиків на тлі елімінаційної дієти з вилученням морепродуктів, дотримання гігієни житлового приміщення.

Як результат, через 3 місяці стан пацієнта значно покращився.

Пацієнт О., 44 роки, скарги на періодичні шкірні висипання у ділянці тулуба, рук, ніг, шиї, що супроводжувались свербжею. Дані скарги пацієнт пов'язати з конкретним продуктом харчування не міг, а приймання антигістамінних засобів приносило лише незначне полегшення стану. Результати лабораторних досліджень були наступними: шкірні прік-тести: гістамін (+++), тест-контроль (-), сезонні, побутові, плісневі алергени – негативні, алергени кішки – (+++), собаки – (++) , 50-ти хвилинна гістамінова проба – позитивна (відсутність зменшення папули протягом 50-ти хвилин). sIgE (>0,35 kU/l, ІФА): кіт – 1,04 kU/l, собака – 0,42 kU/l, м'ясо (свинина, яловичина), молоко – позитивні значення від 0,38 до 0,41 kU/l. Зауважимо, що діагностику порушення толерантності до гістаміну ми проводили, виконуючи тест «Гістамін-50 – Прік-Тест» – шкірна проба с 1% розчином гістаміну, запропонованим нещодавно австрійськими колегами[6].

ImmunoCAP дослідження - sIgE до Fel d1 <0,35 kU/l, Fel d4 <0,35 kU/l, Fel d2=2,4kU/l, Can f1 <0,35 kU/l, Can f2 =2,35 kU/l, Can f5 <0,35 kU/l, Bos d6 = 35kU/l.

Проведені нами дослідження показали, що у пацієнта поєднана патологія: алергічний дерматит, сенсibiliзація до мінорних алергенів kota та собаки (сироватковий альбумін), сироваткового альбуміну м'яса (яловичина) та молока. Синд-

ром порушення толерантності до гістаміну.

Fel d2, Can f2, Bos d6 – сироваткові альбуміни kota, собаки і продуктів тваринного (савців) походження (м'ясо, молоко) є мінорними алергенами. За рахунок значної гомології сироваткових альбумінів між ними можуть виникати перехресні реакції [8].

На підставі цього пацієнту рекомендовано дозволити вживати в їжу молоко та м'ясо тільки після термічної обробки (кип'ятіння протягом 20 хвилин). Для корекції синдрому порушення толерантності до гістаміну - дієта з виключенням гістамінолібераторів, а також замісна терапія препаратами діаміноксидази. Специфічна алергоімунотерапія алергенами кішки та собаки даному пацієнту не показана (позитивні тести лише з мінорними алергенами).

Висновки

Прояви ХА у більшості випадків бувають внаслідок перехресних реакцій між близькоспорідненими молекулами білкових родин. Компонентні дослідження дають альтернативну можливість діагностики істинної харчової алергії (виявлення мажорних молекул) за умов неможливості проведення провокаційних проб. Бактерійні інфекції можуть провокувати прояви «небажаних» реакцій на продукти харчування, в першу чергу, пов'язані з функціональним порушенням мукозоасоційованої лімфоїдної тканини (MALT), зокрема - GALT. Синдром низької толерантності до гістаміну є прикладом ферментативної недостатності, що супроводжується симптомами, харак-

терними для харчової алергії і потребує диференційних підходів до діагностики.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці ефективності проведення специфічної алергоімунотерапії у даних пацієнтів, а також проведенні дослідницьких робіт у напрямку виявлення і опису компонентних структур різних білкових родин (проект яшень-олива).

Література

1. Canonica G. W. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics / G. W. Canonica, I. G. Ansotegui, R. Pawankar [et al.]. // World Allergy Organ J. – 2013. – № 6. – 17 p.
2. Wohrl S. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine / S. Wohrl, W. Hemmer, M. Focke [et al.]. // Allergy and Asthma Proceedings. – 2004. – № 25. – P. 305-311.
3. Kofler L. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance / L. Kofler, H. Ulmer, H. Kofler // ISRN Allergy. – 2011. – V. 2011. – P. 3530-3545.
4. Maintz L. Histamine and histamine intolerance / L. Maintz, N. Novak // American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – № 85. – C. 1185-1196.
5. Sampson H. A. Update on food allergy / H. A. Sampson // J. Allergy Clin Immunol. – 2004. – № 113. – P. 805-819.
6. Schwelberger H. G. Histamine intolerance: a metabolic disease? / H. G. Schwelberger // Inflammation Research. – 2009. – № 59. – P. 219-221.
7. Sicherer S. H. Food allergy / S. H. Sicherer, H. A. Sampson // J. Allergy Clin Immunol. – 2010. – № 125. – P. 116-125.
8. Zubchenko S.O. Allergy to pets: differential approaches to selection of AIT prescription with due account of component studies / S.O. Zubchenko, S.D. Yuryev // Quest J. Journal of Medical and Dental Science Reseach. – 2016. – № 4. – P. 29-35.
9. Zubchenko S. O. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to hous dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic / S. O. Zubchenko, S. D. Yuryev // Allergology and Clinical Immunology. – 2015. – № XXI. – P. 153-160.

Реферат

КОМПОНЕНТНЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ «НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ» РЕАКЦИЙ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Зубченко С.А., Юрьев С.Д., Лыкова М.А.

Ключевые слова: пищевая аллергия, молекулярная диагностика, толерантность к гистамину.

Распространенность аллергопатологических нарушений с каждым годом увеличивается. Большое количество данных патологических реакций возникает после употребления в пищу продуктов. В последние годы в связи с развитием клинической иммунологии и аллергологии появились новые возможности дифференцировать истинные аллергические реакции на пищу от реакций другого генеза. В данной статье из большого количества пациентов мы отобрали в качестве примера несколько клинических случаев, ассоциированных с проявлениями пищевой аллергии с целью продемонстрировать необходимость определения сенсibiliзирующего профиля и проведения компонентной диагностики для грамотной верификации диагноза и адекватного выбора тактики лечения. Нами определено, что проявления пищевой аллергии в большинстве случаев бывают вследствие перекрестных реакций между родственными молекулами белковых семейств. Кроме этого, мы акцентируем внимание на необходимости дифференциального подхода к диагностике проявлений «нежелательных» реакций на пищевые продукты в случаях ферментативной недостаточности или бактериальных инфекций. Компонентные исследования дают альтернативную возможность диагностики истинной пищевой аллергии при условии невозможности проведения провокационных проб.

Summary

COMPONENT APPROACH TO DIFFERENTIATED DIAGNOSIS OF ADVERSE REACTION TO FOODSTUFFS

Zubchenko S. A., Yuryev S. D., Lykova M. A.

Key words: food allergy, molecular diagnostic, tolerance to histamine.

The prevalence of abnormal allergic reactions is growing up rapidly. Significant percentage of these reactions is caused by food. In recent years due to the development of clinical immunology and allergology new opportunities to differentiate true allergic reactions to food from other reactions have appeared. This article presents only some marked cases associated with food allergy chosen from a large number of the cases to demonstrate the urgency in identification of sensitizing profile and conducting component diagnostic to verify the diagnosis and adequate choice of the treatment. We have established the manifestations of food allergy in most cases are due to cross-reactions between molecules of related protein families. In addition, we should emphasize the importance of differentiated approach to diagnosis of manifestation of adverse reactions caused by food in cases of enzyme deficiency or bacterial infections. Component studies provide an alternative opportunity in diagnostic of true food allergy in conditions when carrying provocative tests are difficult or impossible.

УДК 616.211-002.193-022.854.2-053.2(477.54)

Клименко В. А., Серветник А. В.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПОЛЛИНОЗОВ ВЕСЕННЕГО СЕЗОНА В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализированы данные аэропаллинологического исследования, проведенного волюметрическим методом в 2011–2012 гг. в Харьковском регионе. Определены основные растения, составляющие пыльцевой спектр в весенний сезон 2011–2012 гг., по пиковой концентрации, соответственно: клён (Acer), 198–115 пылевых зерен в кубическом метре (п. з./м³), ясень (Fraxinus) 172–180 п. з./м³, вяз (Ulmus) 108–180 п. з./м³, тополь (Populus) 97–137 п. з./м³, дуб (Quercus) — 78–84 п. з./м³, берёза (Betula) — 77–60 п. з./м³, ива (Salix) — 57–59 п. з./м³ и айлант (Ailanthus altissima) — 18–19 п. з./м³. Методом прик-теста у 643 детей с аллергическими заболеваниями изучена сенсibilизация к основным растениям-продуцентам пыльцы в весенний сезон. Доказано наличие сенсibilизации к пыльце клёна — у 39,32 %, берёзы — 37,13 %, ясеня — 30,36 %, тополя — 41,36 %, дуба — 43,93 %, липы — 29,92 %, ольхи — 44,54 %, ивы — 26,14 %. Рассчитаны конкретные даты диспансерных контрольных осмотров для пациентов с учетом вида сенсibilизации и данных аэропаллинологического исследования в Харьковском регионе.

Ключевые слова: дети, поллиноз, бронхиальная астма, аллергический ринит, аэропаллинологический мониторинг, сенсibilизация.

Данные, изложенные в статье, являются результатом коллективной научно-исследовательской работы на тему: «Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования пищевой аллергии, сенсibilизации и толерантности у детей грудного возраста» (№ гос. регистрации 0114U003393) и диссертационного исследования одного из исполнителей.

Поллиноз - аллергическая реакция на пыльцу растений - известен еще с начала XIX века. Впервые о поллинозе доложил Джон Босток в 1819 году на заседании Лондонского медицинского общества — он представил свою историю болезни «летнего катара» или «сенной лихорадки». В 1873 году, коллега Дж. Бостока, врач Дэвид Блэкли показал, что заболевание связано с попаданием пыльцы на конъюнктиву и слизистую оболочку носа. В дальнейшем были разработаны достаточно эффективные методы лечения поллинозов — например, специфическая иммунотерапия, которая применяется ещё с 1912 года.

Но в последние годы поллиноз как отдельную нозологическую форму не принято выделять — такой диагноз отсутствует в Международном классификаторе болезней (МКБ-10), следовательно, нет и официальной статистики. О распространенности проблемы можно судить только косвенно по данным определенных ис-

следований, которые свидетельствуют, что 6–8 % населения страдает поллинозом [1].

К сожалению, в некоторых международных программных документах по аллергологии (GINA 2016, ICON 2012, PRACTALL 2008, ARIA 2010) также не уделяется должного внимания пыльце как важному этиологическому фактору многих аллергических заболеваний, прежде всего — бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР). Остается дискуссионным вопрос, почему наряду с множеством фенотипов БА не выделяется отдельно поллиноз и поллен-ассоциированный фенотип (по аналогии с вирус-индуцированной астмой). А в последнем пересмотре рекомендаций ARIA сезонный АР, поллиноз, известный нам вот уже около 200 лет и имеющий четко очерченную клиническую симптоматику, принято относить к интермиттирующему АР, что смещает акценты от поиска этиологического фактора к патогенетической направленности терапии.

Пыльца растений требует к себе достаточно-го внимания. Пыльцевые зёрна — это распространенный, важный аллерген, этиологический фактор многих эпидемий, среди которых наиболее известные: в Краснодарском крае в 60-х годах прошлого столетия, когда была завезена амброзия вместе с зерном; в нашем веке — в Запорожье и других. Для успешного лечения пациентов с поллинозами необходимо изучать свойства и распространение пыльцы точно так же, как тщательно изучают инфекционные возбудители.

В мире развитию аэропалинологии (науки, изучающей качественный и количественный состав пыльцевого дождя, закономерности его формирования, особенности сезонной и суточной динамики пыления отдельных таксонов, роль пыльцы определенных видов в формировании и развитии поллинозов) уделяется большое внимание. Но в Украине имеются только единичные работы в данном направлении. Первые аэропалинологические исследования начаты в 1936 году профессором Зеровым Д. К., но вскоре были приостановлены. В конце прошлого века исследования продолжались силами лаборатории палеоботаники Института ботаники им. Н. Г. Холодного НАНУ (г. Киев). В настоящий момент в Украине постоянный аэропалинологический мониторинг ведется только в г. Виннице с 1999 г. (Родинкова В. В.) и в г. Запорожье с 2005 г. (Приходько А. Б., Недельская С. Н.). Также с начала 2007 года в Институте гигиены и медицинской биологии им. А. Н. Марзеева АМНУ проводятся исследования пыльцевой загрязнённости атмосферного воздуха Украины в рамках соглашения со Всемирной организацией аллергологов (WAO) [2] и Украинским аллергологическим обществом [3]. Но экстраполировать эти данные на другие области Украины, учитывая природно-климатические и хозяйственные различия регионов, невозможно. Возникает необходимость разработки в каждом регионе научно обоснованного представления об аллергенных растениях, их пыльцевых спектрах, сроках палинации и прогнозирования аэроаллергенной обстановки. Только на этой основе может эффективно быть организована терапия поллинозов — важной медико-социальной проблемы педиатрии.

Цель работы

Улучшение лечебно-профилактической помощи детям, страдающим БА и (или) АР с пыльцевой сенсibilизацией, путём оптимизации базисной терапии на основе данных аэропалинологического мониторинга в Харьковском регионе.

Задачи: 1. Проанализировать данные аэропалинологического мониторинга в Харьковском регионе. 2. Определить основные таксономические единицы растений, составляющих весенний пыльцевой спектр. 3. Изучить сенсibilиза-

цию к пыльце деревьев и кустарников у детей Харьковского региона. 4. Разработать практические рекомендации по оптимизации терапии и профилактики поллинозов (БА и АР с пыльцевой сенсibilизацией) с обострениями в весенний сезон с учетом данных аэропалинологического мониторинга.

Объект и методы исследования

Аэропалинологическое исследование проводилось в 2011–2012 гг. волюметрическим методом при помощи запатентованного аппарата для определения пыльцы в воздухе (Приходько А. Б., 2008). Суть метода заключается в том, что поток воздуха засасывается через щелевидное отверстие, попадает на барабан с лентой, обработанной липким составом для улавливания пыльцы. Смена барабана происходит 1 раз в неделю. Фиксируется материал смесью глицерина, желатина, фенола и красителя фуксина. Подсчет пыльцевых зерен с их видовой идентификацией проводился под микроскопом с увеличением в 400 раз [4]. Идентификация растений по их пыльце проводилась по эталонным препаратам, данным литературы и отраслевым базам данных (www.polleninfo.org, <http://herba.msu.ru> и RNSAGB2) при консультативной помощи коллектива кафедры медбиологии, паразитологии и генетики Запорожского государственного медицинского университета (зав. кафедрой — Приходько А. Б.).

Для выявления сенсibilизации проведен ретроспективный анализ 643 историй болезни детей в возрасте от 3 до 18 лет, страдающих аллергическими заболеваниями (БА — 143 детей, АР — 245 пациентов, их сочетанием — 211 больных, а также другой сопутствующей патологией — ларинготрахеитом, ангионевротическим отеком, крапивницей, атопическим дерматитом), которые находились на обследовании в аллергоцентре при КУОЗ «ОДКБ №1» (заведующий — Адарюкова Л. М.). Определение сенсibilизации проводилось методом кожного прик-теста по методике Б. М. Пухлика [5] с использованием аллергенов производства ООО «Иммунолог» (Винница, Украина). При анализе учитывались положительная, выраженно положительная и гиперергическая реакции (от «++» до «++++»). Статистический анализ результатов выполнен методами параметрической статистики на компьютере с использованием программы «Excel 2003».

Исследование проведено с соблюдением прав человека, в соответствии с действующим в Украине законодательством, отвечает международным требованиям, не нарушает этических норм в науке и стандартов биомедицинских исследований.

Результаты и их обсуждение

Данные статистического анализа общего количества пыльцевых зерен, обнаруженных в

препаратах, характеризуючих палинацію рос-
тений в г. Харківке в 2011–2012 гг., представ-
лені на рис. 1.

п. з./м³

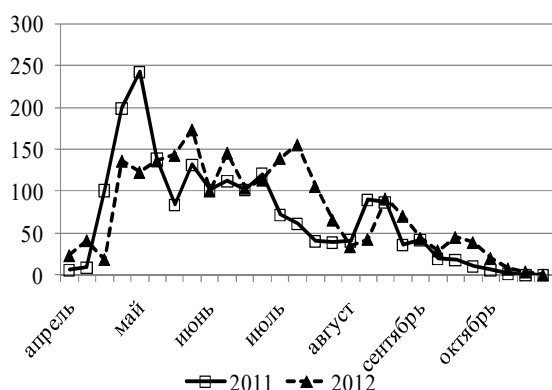


Рис. 1. Характеристика палинации в г. Харківке в 2011 и 2012 гг.

Виявлено, что в Харьковском регионе наиболее значимой является весенняя волна палинации, когда количество пыльцевых зерен в воздухе составляет до 200–250 зерен/м³. Идентифицированы основные растения, составляющие

весенний «пыльцевой дождь» — клён (Acer), айлант (Ailanthus altissima), дуб (Quercus), тополь (Populus), ива (Salix), ясень (Fraxinus), берёза (Betula) и вяз (Ulmus). Весенняя палинация на Харьковщине начинается во второй декаде апреля, достигает пика в мае (2011 г.) или июне (2012 г.) и заканчивается в первой половине июля.

Большое практическое значение имеет установление конкретных сроков палинации растений, т. к. терапия поллинозов предполагает, прежде всего, предсезонную специфическую иммунотерапию, которая должна быть закончена за 7–10 дней до начала и продолжена через 2 недели после окончания палинации причинно-значимого растения. Также на этот период пациенту назначается и/или усиливается «базисная» терапия, проводятся элиминационные мероприятия. Были установлены сроки начала, пиковой концентрации и окончания пыления в г. Харківке для основных растений, составляющих весенний пыльцевой спектр (табл. 1).

Таблица 1
Сроки пыления растений в весенний сезон в Харьковском регионе

Растения	Начало		Пиковая концентрация		Окончание	
	2011 г.	2012 г.	2011 г.	2012 г.	2011 г.	2012 г.
Клен (Acer)	01.04	04.04	26.04	12.05	13.05	26.05
Айлант (Ailanthusaltissima)	16.05	27.05	18.06	11.06	19.06	08.07
Ольха (Alnus)	01.04	03.04	18.04	07.04	28.04	02.05
Берёза (Betula)	04.04	05.04	01.05	10.05	17.05	30.05
Ясень (Fraxinus)	01.05	11.05	04.05	21.05	13.05	09.06
Грецкий орех (Juglans)	05.05	18.05	30.05	13.06	04.06	19.06
Ель (Picea)	24.05	14.05	06.06	19.06	19.06	18.07
Сосна (Pinus)	26.05	07.06	07.06	18.06	03.07	16.07
Тополь (Populus)	13.04	04.04	25.04	01.05	13.05	26.05
Дуб (Quercus)	05.05	18.05	27.05	09.06	17.06	04.07
Ива (Salix)	05.05	18.05	28.05	10.06	23.06	06.07
Вяз (Ulmus)	14.04	04.04	28.04	27.04	09.05	28.05

Если сравнить полученные данные с другими областями Украины, в которых проводятся аэропалинологические исследования, видны отличия как в спектре, так и в лидерах-продуцентах пыльцы. Так, в Запорожье абсолютным лидером пыления среди деревьев является шелковица, далее следуют вяз, береза, клен, тополь и ива [4], в Виннице — береза, граб, дуб, ольха и вяз [6], в Киеве первую волну палинации формируют в основном берёза, ольха, сосна, тополь и дуб [7].

Следующим этапом исследования явилось определение сенсibilизации к пыльце анемофильных (ветроопыляемых) деревьев и кустарников, составляющих весенний пыльцевой спектр, для определения их этиопатогенетической роли в развитии поллинозов в Харьковском регионе. При обследовании 643 пациентов сенсibilизация выявлена: к пыльце клёна — у 39,32 %, берёзы — у 37,13 %, ясеня — у 30,36 %, тополя — 41,36 %, дуба — 43,93 %, ли-

пы — 29,92 %, ольхи — 44,54 %, ивы — 26,14 % [10].

Вопрос о минимальном количестве пыльцевых зерен, способных вызвать аллергическую реакцию, остается дискуссионным. Различные исследователи указывают пороговые значения от 5 [11] до 10–60 и 100 зерен в 1 м³ [12, 13]. Кроме того, без сомнения, клиническая реакция зависит не только от количества зерен, но и от статуса пациента — возраста, степени сенсibilизации, коморбидных заболеваний, наследственности и др. При составлении практических рекомендаций о визитах пациентов с сенсibilизацией к пыльце растений рассчитаны даты двух обязательных контрольных визитов. Первая дата — осмотр в предсезонный период (за 7 дней до наиболее ранних сроков появления пыльцы) и вторая — после окончания сезона пыления (через 10 дней после наиболее поздней даты окончания палинации), табл. 2.

Рекомендуемые сроки обязательных диспансерных визитов для пациентов с сенсibilизацией к пыльце деревьев

Название деревьев	Даты визитов	
	Предсезонный	Послесезонный
Клен (Acer)	26.03	5.06
Айлант (Ailanthusaltissima)	29.04	18.07
Ольха (Alnus)	26.03	12.05
Берёза (Betula)	28.03	9.06
Ясень (Fraxinus)	24.04	19.06
Грецкий орех (Juglans)	28.04	29.06
Ель (Picea)	7.05	28.07
Сосна (Pinus)	19.05	26.07
Тополь (Populus)	28.03	2.06
Дуб (Quercus)	28.04	14.07
Ива (Salix)	28.04	16.07
Вяз (Ulmus)	28.03	4.04

Внедрение обязательных диспансерных осмотров с конкретизацией дат для пациентов с различными видами сенсibilизации позволит повысить эффективность лечения, уменьшить полипрагмазию и рационализировать использование рабочего времени врача-аллерголога. Анализ данных аэропалеонтологического мониторинга в сравнении с алгоритмом обследования пациентов с аллергическими заболеваниями в Украине позволил выявить и определенную

проблему. Так, установлено, что в воздухе Харьковщины длительное время (с середины мая до начала июля) отмечаются высокие концентрации пыльцы айланта (от 245 до 288 пыльцевых зерен в м³). Но данного аллергена нет в Украине, и тестирование на него не проводится. Айлант — растение семейства симарубовых, пыльца которого, по данным литературы, обладает выраженными аллергенными свойствами (рис. 2).

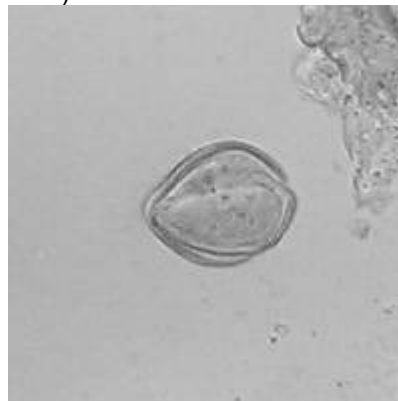


Рис. 2. Айлант и его пыльца.

Родиной айланта является Китай, в Европе он появился в 1751 г., а в Никитском ботаническом саду в Крыму — в 1814 г. Листьями этого дерева в странах Азии выкармливают шелковичных червей, коконы которых служат сырьем для шелка, и в 20-х годах прошлого века айлант начали активно разводить в Крыму для организации производства шелка. Первые опыты в Старом Крыму казались удачными, но потом данный проект был остановлен. А айлант одичал и повел себя очень агрессивно — он слишком быстро самостоятельно размножался, захватывая все новые и новые территории. Сейчас айлант распространен повсеместно в Украине. Растет он очень быстро — от 1 до 3 метров в год, имеет мощную разветвленную корневую систему и быстро размножается делением корней, порослью, корневыми отпрысками, семенами, которые очень легко прорастают. Избавиться от такого агрессивного растения сложно. В литературе описано, что в шестидесятых го-

дах двадцатого века на территории Карадагской биостанции вырубил участок, занятый айлантом, площадку выровняли и покрыли толстым слоем асфальта. Через год асфальт поднялся, а из его трещин и разломов проросли побеги айланта. Возможно, через несколько лет аллергия на айлант станет столь же актуальна, как и на амброзию [9]. Таким образом, актуальным для аллергологии является организация производства аллергена пыльцы айланта и контроль сенсibilизации к данному растению.

Выводы

1. Определены основные растения (по пиковой концентрации в воздухе), составляющие пыльцевой спектр в весенний сезон в Харьковском регионе: клён (Acer) 198–115 п. з./м³, ясень (Fraxinus) 172–180 п. з./м³, вяз (Ulmus) 108–180 п. з./м³, тополь (Populus) 97–137 п. з./м³, дуб (Quercus) 78–84 п. з./м³, берёза (Betula) 77–60 п. з./м³, ива (Salix) 57–59 п. з./м³ и айлант

(*Ailanthus altissima*) 18–19 п. з./м³.

2. Доказана патогенетическая роль пыльцы данных растений в формировании аллергозов — сенсibilизация к пыльце деревьев выявлена у 30–45 % больных.

3. Рассчитаны конкретные даты диспансерных контрольных осмотров для пациентов с учетом вида сенсibilизации и данных аэропаллинологического исследования в Харьковском регионе.

Перспективой дальнейших исследований является логико-статистическое обоснование дифференциально-диагностической модели эффективности предсезонной специфической иммунотерапии и базисного лечения детей с сезонным аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой с пыльцевой сенсibilизацией.

Литература

1. Белая книга по аллергии Всемирной организации по аллергии, 2011–2012 / Всеукраинская общественная организация аллергологов Украины, Винницкое ООО «Имунолог» - Винница : ЧП «ТД Эдельвейс и К», 2012. — 23 с.
2. DuBuske L. Development of pollen counting stations in Ukraine and Russia / L. DuBuske, V. Rodinkova, I. Kovtunen [et al.] // *Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2010. — Vol. 65, Suppl. 92. — P. 84–85.
3. Турос Е. И. Аэропаллинологический мониторинг как составляющая системы оценки качества атмосферного воздуха / Е. И. Турос, Я. П. Маркевич, И. Н. Ковтуненко // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды: материалы пленума научного совета. — Москва, 16–17 декабря 2009 г. — М., 2009. — С. 111–112.
4. Приходько А. Б. Аэроаллергенный календарь и основные продуценты пыльцы Запорожья / А. Б. Приходько, Т. И. Емец, Е. Д. Кузнецова // *Довкілля та здоров'я*. — 2009. — № 4. — С. 29–33.
5. Довідник з алергології / За ред. Пухлика Б. М. — К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2011. — 394 с. — С. 158–160.
6. Родінкова В. В. Вплив кліматичних змін та пилкування алергенної флори у Вінниці та чутливості пацієнтів до пилку / В. В. Родінкова // *Environment and Health*. — 2012. — № 3. — С. 40–45.
7. Савицкий В. В. Экология и распространение пыльцы аллергенных растений в Украине / В. В. Савицкий, Е. В. Савицкая // *Астма та алергія*. — 2002. — № 2. — С. 17–20.
8. Broide D. H. The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis / D. H. Broide // *Allergy Asthma Proc.* — 2007. — Vol. 28, № 4. — P. 398–403.
9. Клєпс С. Экологи Феодосии могут разрешить снос растений, если они вредят здоровью [Электронный ресурс] / С. Клєпс. — 2010. — Режим доступа до ресурсу: http://kafanews.com/novosti/4369/ekologi-feodosii-mogut-razreshit-snos-rasteniy-esli-oni-vredyat-zdorovyu_2010-09-16.
10. Серветник А. В. Региональные особенности пыльцевой сенсibilизации / А. В. Серветник // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы медицины» посвященная 25-летию образования Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» : сборник материалов. — Гомель, 03–04 ноября 2016 г. — Гомель, 2015. — С. 888–891.
11. Беш Л. В. Актуальні аспекти вивчення сезонної алергії у дітей Львівщини / Л. В. Беш, Н. М. Воробець, С. З. Новікевич [та ін.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. — 2013. — № 3 (13). — С. 8–11.
12. Piotrowska-Weryszko K. The airborne pollen calendar for Lublin, central-eastern Poland / K. Piotrowska-Weryszko, E. Weryszko-Chmielewska // *Ann. Agric. Environ. Med.* — 2014. — Vol. 21, № 3. — P. 541–545.
13. Gonianakis M. I. A 10-year aerobiological study (1994–2003) in the Mediterranean island of Crete, Greece: trees, aerobiologic data, and botanical and clinical correlations / M. I. Gonianakis, M. A. Baritaki, I. K. Neonakis [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 371–377.

Реферат

ЕТИОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР ПОЛІНОЗІВ ВЕСНЯНОГО СЕЗОНУ В ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ

Клименко В. А., Серветник А. В.

Ключові слова: діти, поліноз, бронхіальна астма, алергічний риніт, аеропалінологічний моніторинг, сенсibilізація.

Проаналізовано дані аеропалінологічного дослідження, яке проведено волюметричним методом у 2011–2012 рр. у Харківському регіоні. Визначено основні рослини, які складають пилковий спектр у весняний сезон 2011–2012 рр., за піковою концентрацією, відповідно: клен (*Acer*), 198–115 п. з./м³, ясен (*Fraxinus*) 172–180 п. з./м³, в'яз (*Ulmus*) 108–180 п. з./м³, тополя (*Populus*) 97–137 п. з./м³, дуб (*Quercus*) — 78–84 п. з./м³, береза (*Betula*) — 77–60 п. з./м³, верба (*Salix*) — 57–59 п. з./м³ і айлант (*Ailanthus altissima*) — 18–19 п. з./м³. Методом прік-тесту у 643 дітей з алергічними захворюваннями вивчено сенсibilізацію до основних рослин-продуцентів пилку у весняний сезон. Доведено наявність сенсibilізації до пилку клена — у 39,32 %, берези — 37,13 %, ясену — 30,36 %, тополі — 41,36 %, дубу — 43,93 %, липи — 29,92 %, вільхи — 44,54 %, верби — 26,14 %. Розраховано конкретні дати диспансерних контрольних оглядів для пацієнтів з урахуванням виду сенсibilізації та даних аеропалінологічного дослідження у Харківському регіоні.

Summary

ETIOLOGICAL SPECTRUM OF SPRING POLLINOSES IN KHARKIV REGION

Klymenko V.A., Servetnyk A.V.

Key words: children, pollinosis, bronchial asthma, allergic rhinitis, aeropalynological monitoring, sensibilization.

This article evaluates the data of aeropalynological study conducted by volumetric method in 2011–2012 in Kharkiv Region (country of Ukraine). Plants mainly contributing to the pollen spectrum in spring season in 2011–2012 (by peak concentration) have been detected as following: maple (*Acer*), 198–115 pollen particles per cubic meter (pp/m³), ash (*Fraxinus*) 172–180 pp/m³, elm (*Ulmus*) 108–180 pp/m³, poplar (*Populus*) 97–137 pp/m³, oak (*Quercus*) — 78–84 pp/m³, birch (*Betula*) — 77–60 pp/m³, willow (*Salix*) — 57–59 pp/m³ and ailanthus (*Ailanthus altissima*) — 18–19 pp/m³. In 643 children with allergic diseases the sensibilization to main plants producers of pollen in spring season has been evaluated by prick-test. The presence of sensibilization to pollen of maple (in 39,32 %), birch (37,13 %), ash (30,36 %), poplar (41,36 %), oak (43,93 %), lime (29,92 %), alder (44,54 %), willow (26,14 %) has been detected. The exact data of prophylactic control medical check-ups for patients have been calculated with taking into account of the type of sensibilization and data of aeropalynological study in Kharkiv Region.

УДК 616.711-002:615.47

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕДНЕГО ШЕЙНОГО МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА ДИНАМИЗИРУЮЩИМИ УСТРОЙСТВАМИ

Козырев С.А., Мезенцев А.А.

КУЗ «Харьковская областная клиническая травматологическая больница»

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков

Проанализированы клинические и рентгенологические результаты переднего межтелового спондилодеза динамизирующими и ригидными цервикальными устройствами у пациентов с травмами и заболеваниями шейного отдела позвоночника. Установлены особенности изменения в динамике положения цервикальных устройств, винтов и фиксированных шейных позвонков после выполнения переднего межтелового спондилодеза, уточнена сущность процесса динамизации и ее закономерности при использовании трансляционно-ротационных динамизирующих цервикальных устройств.

Ключевые слова: заболевания и повреждения шейного отдела позвоночника, передний шейный межтеловой спондилодез, вертикальные цилиндрические сетчатые имплантаты, ригидные цервикальные устройства, динамизирующие цервикальные устройства.

Данная работа выполнена в рамках НИР «Розробити та вдосконалити методики переднього міжтелового спондилодезу при захворюваннях та ушкодженнях шийного відділу хребта», ЦФ 2012.1 АМНУ (2012- 2014).

Проблема хирургического лечения травм и заболеваний шейного отдела позвоночника (ШОП) относится к категории наиболее сложных [2].

Дискутабельным вопросом при хирургическом лечении травм и заболеваний ШОП является использование тех или иных видов внутренних фиксаторов и способов восстановления межтеловой опоры [16].

В настоящее время в научной литературе не утихает дискуссия о преимуществах и недостатках использования ригидных (РУ) и динамизирующих цервикальных устройств (ДУ) [3].

Несмотря на постоянное усовершенствование методик переднего межтелового спондилодеза (ПМС), количество осложнений, связанных с цервикальными устройствами различных типов, может достигать 33%, а количество нарушений процесса межтелового сращения достигает 53%. С 2001 г. все чаще для ПМС при травмах и заболеваниях ШОП используют ДУ различных видов. Наиболее полно изучены результаты применения ротационных и трансляционных ДУ при использовании в качестве межтеловой опоры костных кортикально-губчатых аутотрансплантатов (ККГАТ) [4,5].

В то же время результаты клинического применения трансляционно-ротационных ДУ в научной специализированной литературе не представлены. Также крайне ограничены публикации, где при выполнении ПМС ДУ в качестве межтеловой опоры использовали вертикальные цилиндрические сетчатые имплантаты (ВЦСИ).

Цель работы

Анализ результатов переднего шейного межтелового спондилодеза динамизирующими трансляционно-ротационными цервикальными устройствами у пациентов с травмами и заболеваниями шейного отдела позвоночника при использовании вертикальных цилиндрических сетчатых имплантатов в качестве межтеловой опоры.

Объект и методы исследования

Были изучены результаты лечения 46 больных, находившихся на лечении в КУЗ «Харьковская областная клиническая травматологическая больница» с 2008 по 2014 год.

Все пациенты были разделены на 2 группы, где в первой группе для хирургического лечения применяли РУ, а во второй – трансляционно-ротационные ДУ, разработанные в ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины» [10,11].

В 1 группу вошли 34 больных, из которых 29 (85,3%) мужчин и 5 (14,7%) женщин. Возраст больных – от 17 до 52 лет (в среднем $30,7 \pm 1,7$) лет). Среди пациентов было 5 (14,7%) с дегенеративными заболеваниями и 29 (85,3%) – с травмами ШОП. У 24 (82,7%) больных травмы получены при нырянии в водоем, у 3 (10,4%) при дорожно-транспортном происшествии, у 2 (6,9%) при падении. У пациентов с заболеваниями ШОП диагностированы грыжи межпозвонковых дисков на двух смежных уровнях.

При травмах ШОП стабилизацию шейных позвоночных двигательных сегментов (ПДС) на протяжении $C_{III}-C_V$ осуществляли у 2 (6,9%) больных, $C_{IV}-C_{VI}$ – у 9 (31%), C_V-C_{VII} – у 12 (41,4%), $C_{VI}-Th_1$ – у 6 (20,7%) пациентов. При заболеваниях ШОП стабилизацию шейных ПДС проводили на протяжении C_V-C_{VII} у 5 (100%) больных.

Во вторую группу вошли 12 больных, которых оперировали по поводу травм ШОП в 8 (66,7%) случаях и его дегенеративных заболеваний – в 4 (33,3%) случаях. Среди больных было 7 (58,3%) мужчин и 5 (41,7%) женщин. Возраст больных – от 23 до 57 лет (средний возраст $41,5 \pm 3,4$) года). Травмы в 2 (25%) случаях были получены в результате ДТП, в 5 (62,5%) – при нырянии в водоем, в 1 (12,5%) – при падении. У пациентов с заболеваниями ШОП имели место застарелые грыжи межпозвонковых дисков на двух смежных уровнях. Стабилизацию шейных ПДС при травмах ШОП на протяжении $C_{IV}-C_{VI}$

осуществляли у 2 (25%), C_V-C_{VII} – у 3 (37,5%), C_{VI}-Th₁ – у 3 (37,5%) пациентов. При заболеваниях ШОП стабилизацию шейных ПДС проводили на протяжении C_{IV}-C_{VI} – у 1 (25%), C_V-C_{VII} – у 3 (75%) больных. Всем больным на завершающем этапе операции выполняли бисегментарный ПМС. В качестве межтеловой опоры в первой и второй группах использовали разработанные в ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины» ВЦСИ [12]. Во всех случаях у пациентов из 1 и 2 группы для заполнения полости ВЦСИ использовали ККГАТ по модифицированной методике Harms [15]. В послеоперационном периоде при травмах ШОП фиксировали жесткими головодержателями, а при заболеваниях – мягкими ортезами на протяжении 8 недель.

В первой группе у 3 (10,4%) пациентов с травмами ШОП наблюдали клинику тетраплегии с нарушением функции тазовых органов, у 4 (13,8%) – тетрапареза с нарушением функции тазовых органов, у 12 (41,4%) – верхнего парапареза и нижней параплегии с нарушением функции тазовых органов. Периферические неврологические расстройства у пациентов 1 группы с травмами ШОП проявлялись в виде радикулопатии C_V корешка в 1(3,4%) случае, C_{VI} корешка в 1 (3,4%) случае, C_{VII} – в 1 (3,4%) случае, C_{VI} и C_{VII} корешков в 7 (24,2%) случаях. У всех 100% пациентов с заболеваниями ШОП первой группы перед операцией отмечали клинические проявления шейной радикулопатии C_{VI}, C_{VII}.

Во второй группе у пациентов с травмами ШОП в 5 (62,5%) случаях наблюдали клинику верхнего парапареза, нижней параплегии с нарушением функции тазовых органов; периферические неврологические расстройства с клиническими проявлениями радикулопатии наблюдали у 3 (37,5%) больных. У 3 (75%) пациентов с заболеваниями ШОП перед операцией отмечали клинические проявления шейной радикулопатии, а у 1 (25%) – миелопатии.

Оценку неврологического статуса при травмах ШОП проводили согласно ASIA\IMSOP, ав-

торской разработке и общепринятым в русскоязычной литературе определениям [2].

При наличии периферических неврологических расстройств у пациентов с травмами и заболеваниями ШОП использовали разработанный А.Е. Барышем комплекс критериев эффективности хирургического лечения, который включает в себя оценку болевого синдрома, чувствительных расстройств, мышечной силы, двигательных расстройств, расстройств рефлекторной деятельности, нарушение функции ШОП [1]. Характер повреждения определяли по классификации Allen [2]. Клинический результат оценивали по модифицированным критериям Odom [1]. Рентгенологическое исследование ШОП проводили согласно усовершенствованной в ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины» комплексной методике, которая дает возможность оценить корректность положения имплантатов и анализировать особенности изменения их пространственного положения в процессе формирования межтелового сращения, изучать возможные виды смещений между винтами, пластиной и телами позвонков [8]. Оценку межтелового сращения проводили согласно критериям Bridwell [14]. При выполнении исследования применяли известные методы медицинской статистики и клинической информатики: количественный анализ, математико-статистические, а именно вариационную статистику и вероятностное распределение клинических и биофизических признаков с оценкой достоверности полученных результатов [7, 13]. Мы также применяли метод информационного анализа факторных комплексов и элементы дисперсионного анализа для качественных признаков неравномерных комплексов и корреляционный анализ [9].

Результаты исследований и их обсуждение

Динамика неврологического статуса пациентов первой и второй групп с травмами ШОП согласно шкалы ASIA\IMSOP представлена в таблице 1.

Таблица 1
Оценка неврологического статуса больных 1 и 2 группы с травмами ШОП по шкале ASIA\IMSOP в динамике

Степень	Количество больных			
	При поступлении		Во время последнего осмотра	
	РУ	ДУ	РУ	ДУ
А	3 (10,3%)	2 (25%)	2 (6,9%)	–
В	12 (41,4%)	3 (37,5%)	6 (20,7%)	2 (25%)
С	4 (13,8%)	–	7 (24,1%)	2 (25%)
Д	–	–	4 (13,8%)	1 (12,5%)
Е	–	–	–	–

В 1 группе у пациентов с травмами ШОП, согласно модифицированным критериям Odom, результат лечения в 7 случаях оценен, как отличный, в 3 – хороший, в 17 – удовлетворительный, а в 2 – неудовлетворительный, что было обусловлено тяжестью неврологической симптоматики первичного повреждения; при забо-

леваниях ШОП результат лечения в 3 случаях оценен, как отличный, и в 2 – как хороший.

Во 2 группе результат лечения пациентов с травмами ШОП, согласно модифицированным критериям Odom, оценен следующим образом: в 3 случаях - как отличный, в 2 – хороший, в 1 – удовлетворительный, а в 2 – неудовлетвори-

тельный, что было обусловлено тяжестью неврологической симптоматики первичного повреждения; при заболеваниях ШОП результат лечения в 3 случаях оценен как отличный, и в 1 –

как хороший.

Динамика изменений рентгенологических показателей 1 и 2 групп представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика изменений линейных и тангенциальных показателей, которые характеризуют положение ригидных и динамизирующих цервикальных устройств

Показатель		Этапы послеоперационного мониторинга				
		Интраоперационно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
F ₁	РУ	-6,2±0,3	-5,7±0,3	-5,2±0,3 ¹⁾	-4,9±0,3 ¹⁾	-4,9±0,3 ¹⁾
	ДГУ	-5,0±0,8	-4,0±0,8	-2,8±0,8 ^{1, 2)}	-2,3±0,8 ^{1, 2)}	-2,3±0,8 ^{1, 2)}
F ₂	РУ	49,6±0,6	48,9±0,6	48,4±0,6	48,2±0,6 ¹⁾	48,2±0,6 ¹⁾
	ДГУ	47,4±1	46,5±1 ²⁾	45,5±1,0 ²⁾	45,1±1,0 ^{1, 2)}	45,1±1,0 ^{1, 2)}
F ₃	РУ	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
	ДГУ	0,5±0,4	0,5±0,4	0,5±0,4	0,5±0,4	0,5±0,4
F ₄	РУ	2,1±0,2	1,9±0,2	1,8±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2 ¹⁾
	ДГУ	1,7±0,3	1,7±0,3	1,4±0,3	1,4±0,3	1,4±0,3
F ₅	РУ	5,0±0,3	5,0±0,3	5,0±0,3	5,0±0,3	5,0±0,3
	ДГУ	5,8±0,7	5,4±0,7	4,6±0,7	4,4±0,7	4,3±0,7 ¹⁾
F ₆	РУ	20,5±0,5	20,6±0,5	20,6±0,5	20,7±0,5	20,7±0,5
	ДГУ	18,2±0,3 ²⁾	18,3±0,4 ²⁾	18,3±0,4 ²⁾	18,3±0,4 ²⁾	18,3±0,4 ²⁾
F ₇	РУ	21,7±0,5	21,7±0,5	21,7±0,5	21,7±0,5	21,7±0,5
	ДГУ	20,3±0,6	20,2±0,6 ²⁾	20,0±0,6 ²⁾	20,1±0,6 ²⁾	20,1±0,6 ²⁾
F ₈	РУ	4,1±0,2	4,2±0,2	4,2±0,2	4,2±0,2	4,2±0,2
	ДГУ	5,4±0,5 ²⁾	5,2±0,4	4,5±0,4	4,5±0,4	4,5±0,4
F ₉	РУ	5,4±0,2	5,4±0,2	5,4±0,2	5,4±0,2	5,4±0,2
	ДГУ	6,7±0,8	6,7±0,8	6,8±0,8	6,8±0,8	6,8±0,8
F ₁₀	РУ	4,4±0,2	4,5±0,2	4,5±0,2	4,5±0,2	4,5±0,2
	ДГУ	4,8±0,5	4,8±0,5	4,3±0,5	4,3±0,5	4,3±0,5
F ₁₁	РУ	4,2±0,2	4,3±0,2	4,3±0,2	4,3±0,2	4,3±0,2
	ДГУ	4,4±0,4	4,4±0,4	4,3±0,5	4,3±0,5	4,3±0,6
F ₁₂	РУ	18,1±1,2	18,1±1,2	17,5±1,1	16,9±1,1	16,9±1,1
	ДГУ	37,0±2,2 ²⁾	35,2±2,2 ²⁾	33,3±2,2 ²⁾	32,5±2,2 ^{1, 2)}	32,5±2,2 ^{1, 2)}
F ₁₃	РУ	2,0±0,4	2,0±0,4	2,1±0,4	2,1±0,4	2,1±0,4
	ДГУ	2,6±1,0	3,3±1,2	4,0±1,5	4,0±1,5	4,0±1,5
F ₁₄	РУ	1,3±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1
	ДГУ	1,3±0,1	1,5±0,2	1,8±0,2 ¹⁾	1,8±0,2 ¹⁾	1,8±0,2 ¹⁾
F ₁₅	РУ	1,1±0	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1
	ДГУ	2,1±0,1 ²⁾	2,2±0,2 ²⁾	2,7±0,3 ^{1, 2)}	2,7±0,3 ^{1, 2)}	2,7±0,3 ^{1, 2)}
F ₁₆	РУ	77,3±1,1	78,5±1,1	78,9±1,1	79,0±1,1	79,0±1,1
	ДГУ	77,7±1,6	79,3±1,8	80,9±1,8	82,5±1,7 ^{1, 2)}	82,7±1,7 ^{1, 2)}
F ₁₇	РУ	88,9±0,7	87,7±0,7	87,3±0,7 ¹⁾	86,9±0,7 ¹⁾	86,9±0,7 ¹⁾
	ДГУ	112,2±2,1 ²⁾	113,5±2,0 ²⁾	115,3±2,0 ²⁾	116,9±2,1 ^{1, 2)}	117,2±2,1 ^{1, 2)}
F ₁₈	РУ	98,2±0,8	97,2±0,8	96,9±0,8	96,9±0,8	96,9±0,8
	ДГУ	101,2±1,5	99,7±1,5	97,5±1,6 ¹⁾	97,5±1,6 ¹⁾	97,5±1,6 ¹⁾
F ₁₉	РУ	89,4±0,8	89,4±0,7	88,3±0,7	88,3±0,7	88,3±0,7
	ДГУ	68,8±1,1 ²⁾	67,0±1,2 ²⁾	65,2±1,1 ^{1, 2)}	65,1±1,1 ^{1, 2)}	65,1±1,1 ^{1, 2)}
F ₂₀	РУ	14,4±1,0	15,6±1,0	16,7±1,0 ¹⁾	16,9±1,0 ¹⁾	16,9±1,0 ¹⁾
	ДГУ	11,8±2,6	15,3±2,8	17,9±2,9 ¹⁾	19,7±3,0 ¹⁾	19,7±3,0 ¹⁾
F ₂₁	РУ	16,6±0,9	18,2±0,9	19,0±0,9 ¹⁾	19,0±0,9 ¹⁾	19,0±0,9 ¹⁾
	ДГУ	13,3±2,0	16,7±2,1	19,7±2,4 ¹⁾	21,8±2,7 ¹⁾	21,8±2,7 ¹⁾
F ₂₂	РУ	30,1±1,4	31,4±1,3	31,5±1,4	31,5±1,4	31,5±1,4
	ДГУ	14,5±2,4 ²⁾	17,7±2,5 ²⁾	22,1±2,5 ^{1, 2)}	24,8±2,3 ^{1, 2)}	24,8±2,3 ^{1, 2)}
F ₂₃	РУ	42,6±1,5	41,8±1,5	41,4±1,5	41,4±1,5	41,4±1,5
	ДГУ	20,0±1,6 ²⁾	23,3±1,7 ²⁾	26,3±2,7 ^{1, 2)}	28,0±2,8 ^{1, 2)}	28,8±2,8 ^{1, 2)}
F ₂₄	РУ	–	–	–	–	–
	ДГУ	2,0±0,2	0,8±0,3 ¹⁾	0,3±0,1 ¹⁾	0,3±0,1 ¹⁾	0,25±0,1 ¹⁾
F ₂₅	РУ	–	–	–	–	–
	ДГУ	1,9±0,3	0,9±0,3 ¹⁾	0,4±0,2 ¹⁾	0,3±0,1 ¹⁾	0,3±0,1 ¹⁾

Примечание: ¹⁾ – достоверное отличие определенного показателя по сравнению с 1 этапом клинического мониторинга при p<0,05;

²⁾ – достоверное отличие определенного показателя на данном этапе клинического мониторинга между группами сравнения при p<0,05.

Впервые с помощью разработанной методики рентгенологической оценки изучена корректность положения имплантатов, проанализированы особенности изменения их пространственного положения в процессе формирования меж-

телового сращения, изучены возможные виды смещения между винтами, цервикальными устройствами, межтеловой опорой и телами позвонков.

При проведении анализа динамики измене-

ний сегментарного ШСК (F_1 , градусы) в 1 группе выявлено, что данный показатель имеет тенденцию к уменьшению, в среднем, на $(1,3 \pm 0,1)$, во второй группе – на $(3,0 \pm 0,3)$, причем во вто-

рой группе он достоверно меньше с 3 этапа клинического мониторинга ($p < 0,05$) (рис. 1).

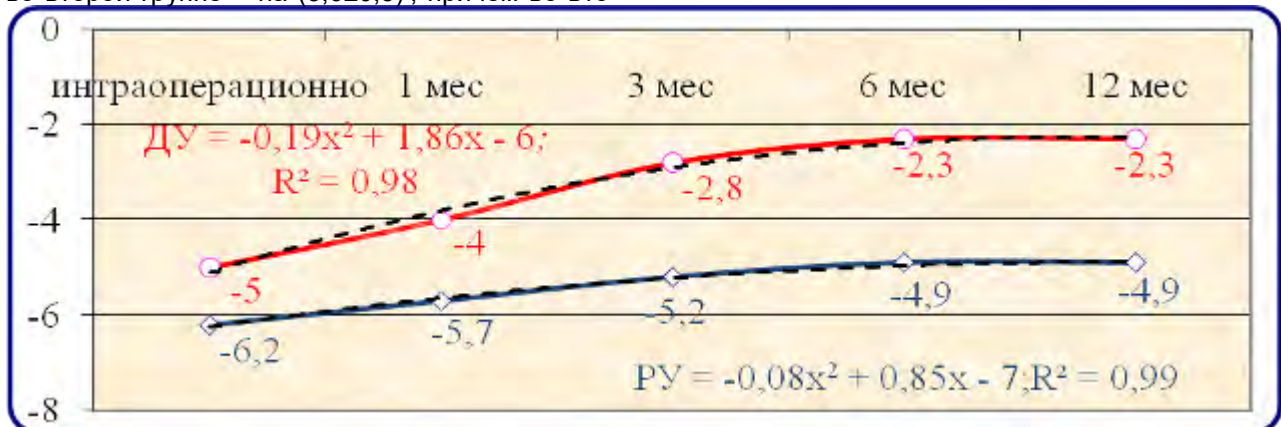


Рис. 1. Законмерности изменений сегментарного шейного сагиттального контура в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

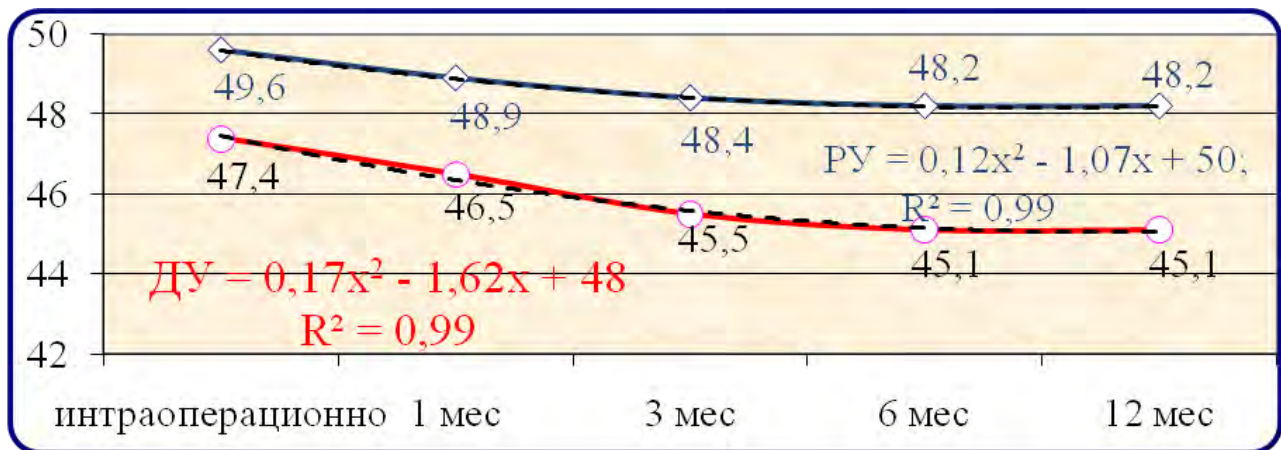


Рис. 2. Законмерности изменений вертикального размера стабилизированного сегмента (F_2 , мм) в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

Вертикальный размер стабилизированного сегмента (F_2 , мм) в динамике имел тенденцию к уменьшению в обеих группах, но его значение достоверно уменьшалось больше во второй группе (в среднем, на $(2,3 \pm 0,1)$ мм) по сравнению с первой (в среднем, на $(1,4 \pm 0,1)$ мм) ($p < 0,05$). Достоверное отличие значения данного показателя между группами сравнения определяли начиная со 2 этапа клинического мониторинга ($p < 0,05$) (рис. 2).

В обеих группах значимой потери коррекции деформации, нарастания кифотической деформации либо увеличения лордоза не отмечалось, что подтверждается неизменным значением показателя линейного смещения позвонков в пределах оперированных сегментов (F_3 , мм).

Расстояние от краниального терминального отдела пластины до ближайшей замыкательной пластины тела позвонка (F_4 , мм) имело тенденцию к уменьшению в обеих группах, однако достоверных отличий данного показателя между

группами сравнения не выявлено, что свидетельствует о стабильности фиксирующих конструкций.

Расстояние от каудального терминального отдела пластины до ближайшей замыкательной пластины тела позвонка (F_5 , мм) в первой группе не изменялось, а во второй имело тенденцию к уменьшению, что обусловлено трансляционным механизмом динамизации каудальной пары винтов. Но достоверных отличий значения данного показателя между группами сравнения не определяли на всех этапах клинического мониторинга.

Анализ значений расстояния от центра краниального и каудального отверстий для винта в пластине до дорзальной поверхности фиксируемого позвонка (F_6 и F_7 , мм) выявил, что в первой и второй группах в большинстве случаев он не изменялся, что свидетельствует о стабильности фиксирующих конструкций.

Динамика изменений расстояния от терми-

нальной резьбовой части краниального и каудального винтов до дорсального контура тела позвонка (F_8 и F_9 , мм) позволяет утверждать, что в первой и второй группах достоверного отличия данного показателя между группами сравнения не было, что также свидетельствует о стабильности фиксирующих конструкций.

Расстояние от терминальной резьбовой части краниального и каудального винтов до замыкательной пластинки тела позвонка (F_{10} и F_{11} , мм) в первой и второй группах в большинстве случаев не изменялось, достоверного отличия значения данного показателя между группами сравнения не выявлено, что свидетельствует

о стабильности фиксирующих конструкций.

Анализ угловых соотношений между краниальной и каудальной парой винтов (F_{12} , градусы) позволяет утверждать, что данный показатель имеет тенденцию к уменьшению в обеих группах, однако во второй группе его изменение, в среднем, составляет $(4,5 \pm 0,4)$, что в 2 раза больше чем в первой $(1,8 \pm 0,2)$, а достоверное отличие значения данного показателя между группами сравнения наблюдали на всех этапах клинического мониторинга ($p < 0,05$) (рис. 3). Такие результаты обусловлены наличием ротационного и трансляционного видов динамизации ДУ.

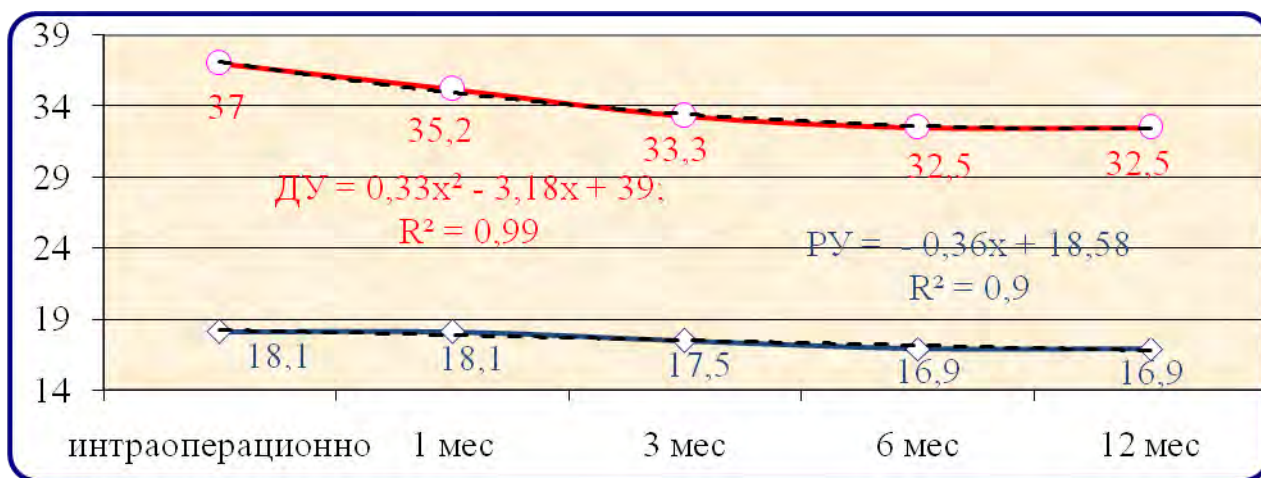


Рис. 3. Закономерности изменений угловых соотношений между краниальной и каудальной парой винтов (F_{12} , градусы) в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

Динамика изменений угловых взаимоотношений цервикальных устройств и фиксированных позвонков (F_{13} , градусы) в первой и второй группах позволяют утверждать, что данный показатель изменялся незначительно, достоверного отличия значения данного показателя между группами сравнения не определяли, что также свидетельствует о стабильности фиксирующих конструкций.

Показатель вентрального выстояния головки краниального и каудального винтов из пластины (F_{14} и F_{15} , мм) у пациентов первой группы достоверно не изменялся на протяжении всего периода наблюдения, что подтверждает жесткость фиксации РУ фиксированных ПДС.

Значение показателя вентрального выстояния головки краниального винта из пластины (F_{14} , мм) во второй группе, где для ПМС использовали ДУ, несколько увеличилось, однако достоверного отличия значения данного показателя

между группами сравнения не выявлено.

Динамика изменений значения вентрального выстояния головки каудального винта из пластины (F_{15} , мм) у пациентов второй группы позволила сделать вывод, что достоверное отличие значения данного показателя между группами сравнения присутствовало на всех этапах клинического мониторинга, однако, оно было обусловлено техническими особенностями проведения каудальных винтов ДУ, а не изменением значения данного показателя. Полученные данные также свидетельствуют о стабильной фиксации оперированных ПДС.

Анализ изменений угловых соотношений между краниальным винтом и пластиной (F_{16} , градусы) показал достоверные отличия данного показателя во второй группе по сравнению с первой ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии подвижности в сочленении «винт – пластина» в краниальной паре винтов ДУ (рис. 4).

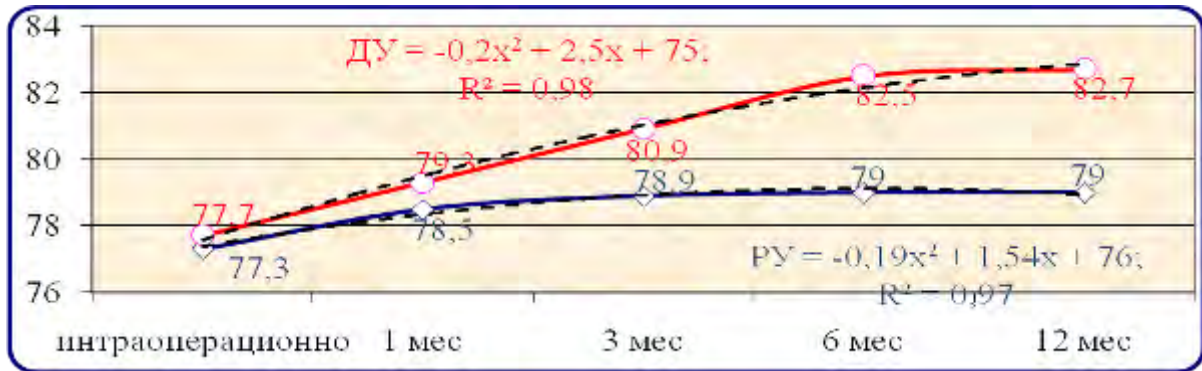


Рис. 4. Закономерности изменений угловых соотношений между краниальным винтом и пластиной (F₁₆, мм) в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

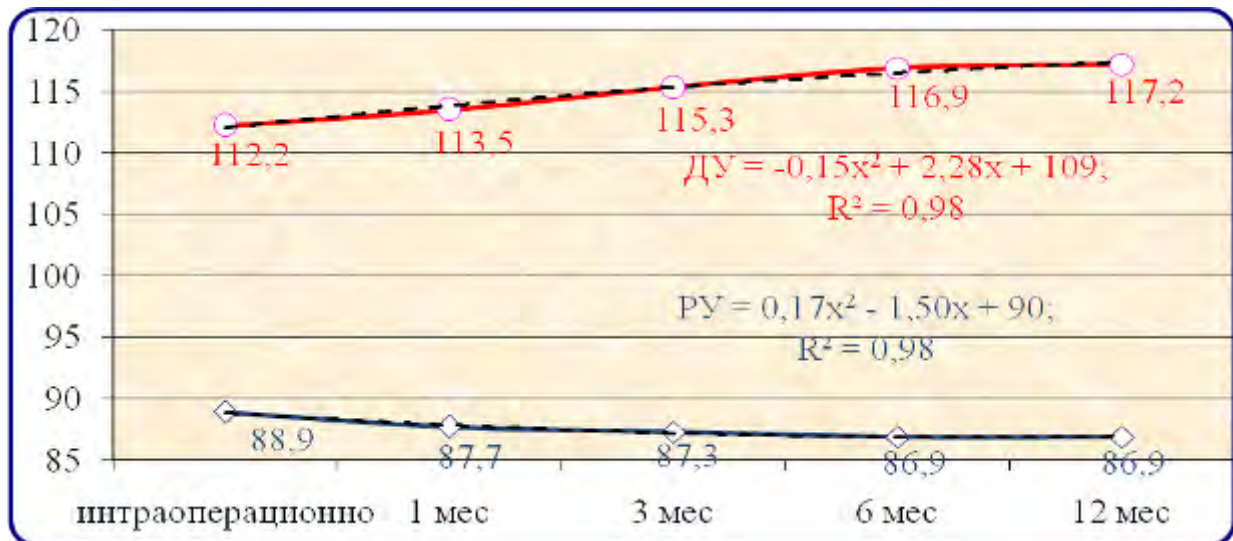


Рис. 5. Закономерности изменений угловых соотношений между каудальным винтом и пластиной (F₁₇, градусы) в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

При изучении динамических изменений показателя угловых соотношений между каудальным винтом и пластиной (F₁₇, градусы) определили достоверное отличие показателя между группами сравнения, что свидетельствует о подвижности в сочленении «винт – пластина» каудальной пары винтов ДУ ($p < 0,05$) (рис. 5).

Динамика изменения показателя угла наклона головки краниального винта (F₁₈, градусы) позволила прийти к выводу, что достоверное отличие значения данного показателя между первой и второй группой отсутствовало, однако стоит отметить достоверное отличие данного показателя по сравнению с 1 этапом мониторинга во второй группе, что подтверждает наличие подвижности в сочленении «винт – пластина» ДУ, чего не отмечается при использовании РУ ($p < 0,05$).

Достоверное отличие значения показателя угла наклона головки каудального винта (F₁₉, градусы) между группами сравнения также свидетельствует о наличии подвижности в сочленении «винт – пластина» ДУ, чего не определяется в первой группе ($p < 0,05$).

Хотя достоверное отличие между показателями углов проведения краниальных левого и

правого винтов (F₂₀ и F₂₁, градусы) групп сравнения отсутствует, выявлено достоверное изменение данного показателя по сравнению с 1 этапом клинического мониторинга на 3, 4 и 5 этапах в обеих группах. Эти данные свидетельствуют о наличии ротационной подвижности в сочленении «винт – пластина» обеих групп. Так в первой группе угол проведения краниального правого винта изменился на $(2,5 \pm 0,1)$, левого – на $(2,1 \pm 0,1)$. Во второй группе угол проведения краниального правого винта изменился на $(7,9 \pm 0,8)^0$, левого – на $(8,6 \pm 1)$. Таким образом, при использовании ДУ изменение углов проведения краниальной пары винтов больше в 4 раза, чем для РУ.

Динамика изменения показателя угла проведения каудального правого и левого винтов (F₂₂ и F₂₃, градусы) показала достоверное отличие значения данного показателя между группами сравнения, а также по сравнению с 1 этапом клинического мониторинга на 3, 4 и 5 этапах при использовании ДУ ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о наличии ротационной подвижности каудальной пары винтов (рис. 6, 7).

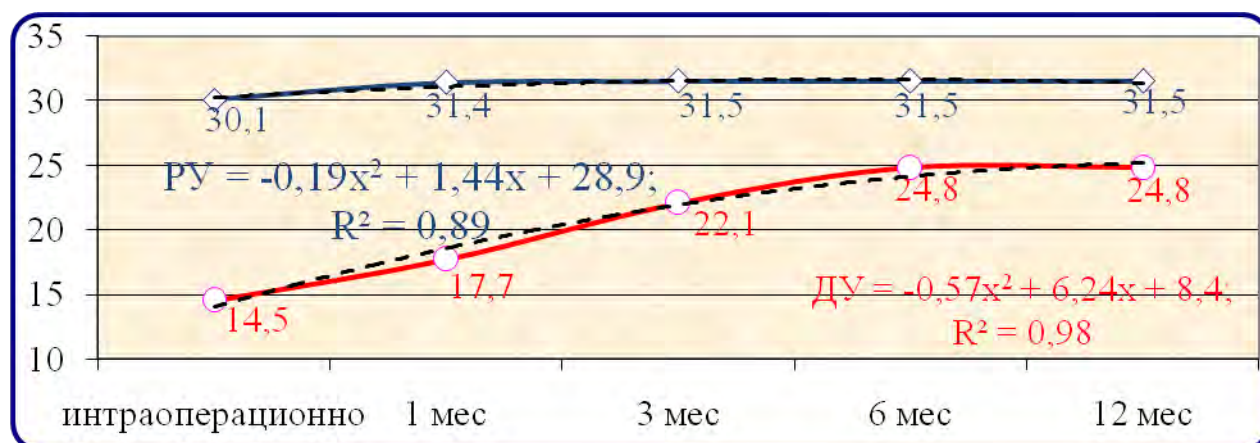


Рис. 6. Закономерности изменений угла проведения каудального правого винта (F_{22} , градусы) в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

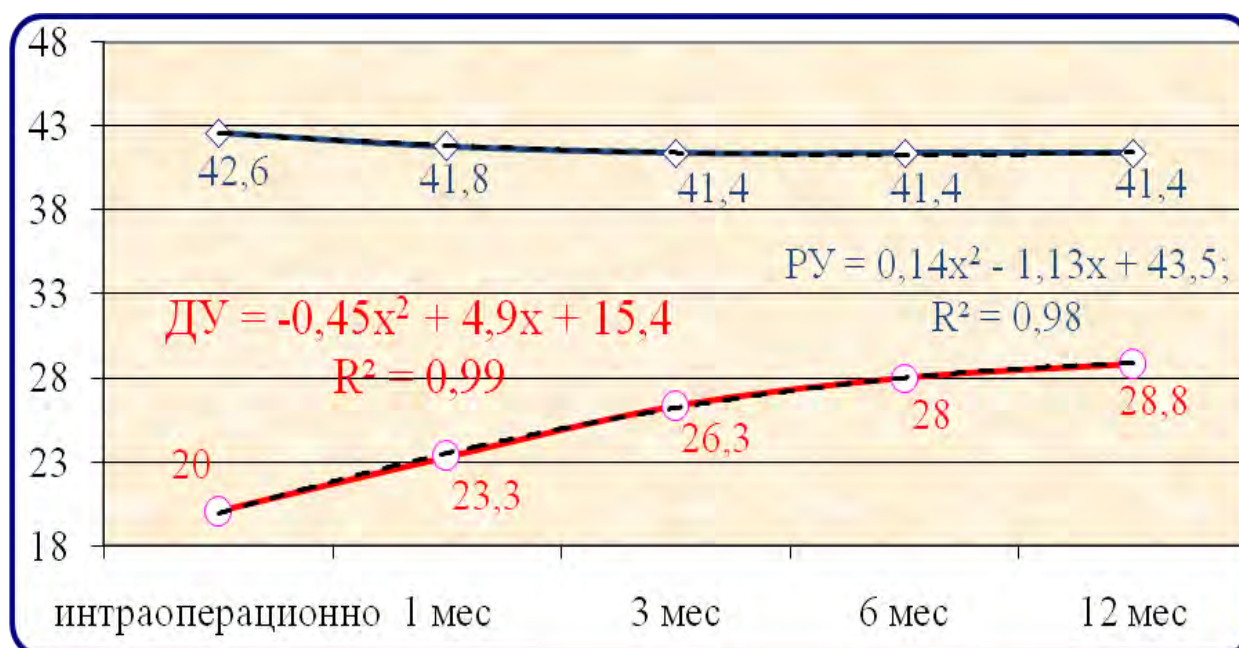


Рис. 7. Закономерности изменений угла проведения каудального левого винта (F_{23} , градусы) в зависимости от применяемого типа цервикальных устройств на этапах клинического мониторинга (X – номер периода КМ).

Наличие трансляционного механизма динамизации ДУ подтверждается изменением в динамике показателей перемещения пластины по отношению к винтам в правом и левом каудальном отверстиях (F_{24} и F_{25} , градусы): достоверное отличие данного показателя по сравнению с 1 этапом клинического мониторинга определяли на 2, 3, 4 и 5 этапах КМ ($p < 0,05$). Так, перемещение пластины по отношению к винту в правом каудальном отверстии ДУ составило, в среднем, $(1,8 \pm 0,2)$ мм, в левом – $(1,7 \pm 0,2)$ мм.

Следует отметить, что практически во всех случаях изменение данных показателей происходило фактически одновременно на одинаковую величину на соответствующих этапах клинического мониторинга, что подтверждает наличие динамической компрессии межтеловой опоры в межтеловом промежутке.

Анализ результатов лечения 1 и 2 группы пациентов согласно критериям Bridwell через 12 месяцев после хирургического лечения позволил установить, что в случае применения ДУ частота градации сращения 1 составила $(91,7 \pm 8)$ %, что достоверно ($p < 0,001$) превышало аналогичные показатели при использовании РУ, среди которых подтверждение полноты сращения зарегистрировано в $(35,3 \pm 8,2)$ % (табл. 3). В то же время среди пациентов 1 группы через 12 месяцев после хирургического лечения преобладали случаи с неполной костной консолидацией $(47,1 \pm 8,6)$ %, что зарегистрировано достоверно ($p < 0,017$) чаще, чем у пациентов второй группы (табл. 3). Такие результаты межтелового сращения демонстрируют преимущество трансляционно-ротационных ДУ над традиционными РУ.

Таблиця 3
Оценка межтелового сращения согласно критерию Bridwell

Период наблюдения	3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	РУ	ДУ	РУ	ДУ	РУ	ДУ
1	–	–	4 (11,7 %)	4 (33,3 %)	12 (35,3 %)	11(91,7 %)
2	–	7 (58,4%)	19 55,9%)	8 (66,7 %)	16 (47,1 %)	1 (8,4 %)
3	18 (53%)	5 (41,6 %)	6 (17,6 %)	–	3 (8,8 %)	–
4	16 (47 %)	–	5 (14,7 %)	–	3 (8,8 %)	–

В абсолютном большинстве случаев изменения рентгенологических показателей в обеих группах не наблюдали на 4 и 5 этапах клинического мониторинга.

Осложнения у пациентов из первой группы являются характерными для традиционных РУ и не превышают их среднее количество в аналогичных группах исследования, согласно литературным данным: у 3 (8,8 %) больных с травмами ШОП на рентгенограмме выявлен клинически не манифестировавший псевдоартроз на уровне стабилизированных ПДС. Поломок винтов или РУ не наблюдали. Миграцию пластины на КТ отмечали у 1 (2,9%) пациента с травмой ШОП. Частичное перекрытие РУ краниального смежного межтелового промежутка на КТ наблюдали в 1 (2,9%) случае при травме ШОП. Парциальное выкручивание винта из краниальной пары на КТ наблюдали у 2 (5,8%) пациентов (в 1 случае при травме и в 1 случае при заболевании ШОП).

Во второй группе отмечали осложнение у 1 пациента с травмой ШОП – асимптоматическое парциальное выкручивание каудальной пары винтов. По нашему мнению, оно обусловлено большим значением напряжений по Мизесу для перифокальной костной ткани в области данных винтов в каудальном отделе динамической конструкции, согласно полученным данным математического моделирования [6]. Пролабирование ВЦСИ на величину менее 10% вертикального размера тела каудального стабилизируемого позвонка у пациентов первой группы наблюдали в 33 (97,1%) случаях, а во второй группе в 100% случаев.

Выводы

Разработанная система рентгенологической оценки шейных позвоночных двигательных сегментов после переднего межтелового спондилодеза позволяет оценивать пространственное положение позвонков в сагиттальной плоскости, положение пластины по отношению к телам позвонков во фронтальной и сагиттальной плоскости, положение винтов и пластины по отношению к телам позвонков во фронтальной и сагиттальной плоскости, процесс межтелового сращения, правильность положения имплантатов и целостность комплекса фиксирующих металлоконструкций.

Динамика изменений линейных и угловых рентгенологических исследуемых показателей

позволяет подтвердить наличие как трансляционного механизма динамизации трансляционно-ротационных ДУ, так и ротационного, однако трансляционный тип динамизации преобладает над последним.

Усовершенствование методики переднего межтелового спондилодеза трансляционно-ротационными ДУ позволяет обеспечить первично стабильную многоплоскостную фиксацию пластины к телам позвонков, при этом происходит динамическая компрессия межтеловой опоры в межтеловом промежутке, что ведет к улучшению качества лечения, сокращению его сроков и улучшению показателей сращения, при этом уменьшается нагрузка на винты и саму пластину, что снижает риск поломки и потери фиксирующих свойств конструкцией.

Применение разработанной методики переднего межтелового спондилодеза трансляционно-ротационными ДУ у пациентов с травмами и заболеваниями шейного отдела позвоночника показало, что несмотря на достоверно большие значения изменений исследуемых рентгенологических показателей отрицательного влияния на клиническую симптоматику не выявлено, межтеловое сращение наступало быстрее по сравнению с группой пациентов, где использовали традиционные РУ, что свидетельствует о высокой клинической эффективности данной методики.

Перспективой дальнейших исследований является изучение отдаленных результатов переднего межтелового спондилодеза различными типами цервикальных устройств.

Литература

1. Барыш А.Е. Современный подход к клинической оценке результатов хирургического лечения заболеваний и повреждений шейного отдела позвоночника в практике ортопеда-травматолога / А.Е. Барыш // Международный медицинский Журнал. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 75-82.
2. Барыш А.Е. Современные принципы стабилизирующих операций при хирургическом лечении заболеваний и повреждений шейного отдела позвоночника: дисс. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец.14.01.21 «Травматология и ортопедия» / А.Е. Барыш. – Харьков, 2010. – 362 с.
3. Барыш О.Є. Динамічні цервікальні пластини у хірургії шийного відділу хребта / О.Є. Барыш, С.О. Козирев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 1. – С. 127-136.
4. Барыш А.Е. Осложнения вентральной межтеловой фиксации шейных позвонков динамическими пластинами / А.Е. Барыш, С.А. Козырев // Хирургия позвоночника. - 2014. - № 3. - С. 22–31.
5. Барыш А.Е. Осложнения переднего межтелового спондилодеза ригидными пластинами / А.Е. Барыш, С.А. Козырев // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, № 115. – С. 76-82.
6. Барыш А.Е. Математическое моделирование межтелового спондилодеза в шейном отделе позвоночника / А.Е. Барыш,

- С.А. Козырев, А.В. Яреско // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 2. – С. 92-99.
7. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / За ред. В.М. Москаленко, Ю.В. Вороненко / Підручник. – Тернопіль, 2002. – С. 50-75.
8. Корж Н.А. Рентгенологическая оценка шейных позвоночных сегментов после переднего межтелового спондилодеза / Н.А. Корж, А.Е. Барыш, С.А. Козырев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 2. – С. 33-40.
9. Разработка и применение метода наименьших квадратов для аппроксимации результатов планиметрического анализа / П.А. Лучшев, С.П. Шкляр, Г.В. Горяинова [и др.] // Метод. рекомендации для студентов. – ХАИ, 2000. – 16 с.
10. Пат. 57663 А Україна, МПК А 61 В 17/58. Пристрій для остеосинтезу, переважно спондилодезу / Корж М.О., Барыш О.Є., Лук'яненко В.В.; заявник Колективне підприємство «Дослідне виробництво та конструкторське бюро ім. проф. М.І. Ситенка», патентовласник Товариство з обмеженою відповідальністю «Інмайстерс». – № 2002107851; заявл. 03.10.2002; опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6.
11. Пат. 87425 Україна, МПК А61В 17/ 58. Пристрій для бісегментарної міжтілової динамічної фіксації хребців / Барыш О.Є., Козырев С.О.; заявник та патентовласник Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії наук України». – № 201309233; заявл. 22.07.13; опубл. 10.02.14, Бюл. № 3.
12. Пат. 58900 А Україна, МПК7А61 F2/44. Ендопротез сегмента хребта / Корж М.О., Барыш О.Є., Лук'яненко В.В., Макоуан Д.П.; заявник та патентовласник закрите акціонерне товариство «Делмед», колективне підприємство «Дослідне виробництво та конструкторське бюро ім. проф. М.І. Ситенка». – № 2002119196; заявл. 19.11.2002; опубл. 15.08.2003, Бюл. № 8.
13. Цыбин А.К. Клиническая значимость диагностического исследования с позиций доказательной медицины / А.К. Цыбин, А.А. Доценко / Здравоохранение Беларуси. – 2002. – № 8. – С. 52-55.
14. Bridwell K.H. Anterior fresh frozen structural allografts in the thoracic and lumbar spine. Do they work if combined with posterior fusion and instrumentation in adult patients with kyphosis or anterior column defects? / K.H. Bridwell, L.G. Lenke, K.W. Mc Eneaney [et al.] // Spine. – 1995. – Vol. 20. – P. 1410-1418.
15. Harms J. Instrumented spinal surgery; principles and technique / J. Harms, G. Tabasso. – Stuttgart; New York : Thieme, 1999. – 198 p.
16. Rhee J.M. Dynamic anterior cervical plates / J.M. Rhee, K.D. Riew // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2007. – Vol. 15. – P. 640-646.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕДНЬОГО ШИЙНОГО МІЖТІЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗУ ДИНАМІЗУЮЧИМИ ПРИСТРОЯМИ

Козырев С.О., Мезенцев А.О.

Ключові слова: захворювання і пошкодження шийного відділу хребта, передній шийний міжтіловий спондилодез, вертикальні циліндричні сітчасті імплантати, ригідні цервікальні пристрої, динамізуючі цервікальні пристрої.

Проаналізовано клінічні та рентгенологічні результати переднього міжтілового спондилодезу динамізуючими та ригідними цервікальними пристроями у хворих з травмами та захворюваннями шийного відділу хребта. Встановлено особливості змін у динаміці положення цервікальних пристроїв, гвинтів та фіксованих шийних хребців після виконання переднього міжтілового спондилодезу, уточнено суть динамізації та її закономірності при використанні трансляційно–ротаційних динамізуючих цервікальних пристроїв.

Summary

RESULTS OF TREATMENT OF ANTERIOR CERVICAL INTERBODY SPONDYLOSYNDESIS WITH DYNAMIC CERVICAL PLATES

Kozyrev S.O., Mezentsev A.O.

Key words: cervical spine trauma and diseases, anterior cervical interbody fusion, vertical meshes, rigid cervical plates, dynamic cervical plates.

This article presents the analysis of clinical and radiographic results of anterior interbody fusion by the cervical devices providing dynamic and rigid fixation for patients with injuries and diseases of the cervical spine. The paper also describes the changes in the dynamics of position of cervical devices, their screws well as fixed cervical vertebrae after the anterior interbody fusion; provides the details of dynamism and its laws when using translation-rotation dynamic cervical devices.

УДК 614.2:616.1-07-084(083.97)

Колесник М.Ю., Кривенко В.И., Саливон-Гончаренко А.А.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С УМЕРЕННЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ ПО ШКАЛЕ SCORE

Университетская клиника ЗГМУ, г. Запорожье

Одна из причин высокой смертности населения – отсутствие эффективных мер по первичной профилактике, которые обеспечивают своевременное выявление и коррекцию факторов риска развития патологии. Целью нашего исследования было оптимизировать диагностический алгоритм обследования сердечно-сосудистой системы у лиц с умеренным кардиоваскулярным риском по шкале SCORE. В результате проведенного исследования у таких пациентов определяется большое количество дополнительных факторов риска, таких как повышение уровня ЛПНП, ТГ, снижение ЛПВП, повышение индекса массы тела, ожирение, стабильная артериальная гипертензия. Наиболее распространенными факторами риска являются: повышение ЛПНП, избыточная масса тела и ожирение, выявленные у 86% обследуемых. Стабильная артериальная гипертензия подтверждена проведением СМАД у 67% лиц, в числе которых гипертоническая болезнь второй стадии верифицирована у 44%. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что лица, которые относятся к умеренному кардиоваскулярному риску по шкале SCORE, должны быть дополнительно обследованы. Всем рекомендовано проведение развернутой липидограммы. Пациентам, у которых регистрируется повышенный уровень офисного артериального давления, необходимо проводить суточное мониторирование АД. Если верифицирована стабильная артериальная гипертензия, необходимо уточнить поражение органов-мишеней с помощью проведения эхокардиографии и дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи. Остальные методы исследования рекомендуется использовать по показаниям. Это позволит переклассифицировать пациентов по уровню кардиоваскулярного риска с назначением превентивного консервативного лечения.

Ключевые слова: артериальное давление, факторы риска, методы обследования, гипертензия.

Данная работа является фрагментом НИР «Диагностика, лечение и профилактика коморбидной патологии внутренних органов в условиях промышленного региона», № гос. регистрации 0115U001765.

Болезни сердечно-сосудистой системы являются лидером заболеваемости и смертности, в том числе и в Украине. Ежегодно около 9,4 миллионов людей в мире умирают по причине возникновения их фатальных осложнений [1]. Одна из причин высокой смертности – отсутствие эффективных мер по первичной профилактике, которые обеспечивают своевременное выявление и коррекцию факторов риска развития патологии.

Для оценки индивидуальной вероятности развития кардиоваскулярных осложнений у лиц без диагностированной патологии используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Она прогнозирует возможность возникновения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), учитывая возраст, пол, уровень систолического артериального давления, общего холестерина и курение. При этом рассчитывается суммарный риск, что позволяет оценивать вероятность развития связанного с атеросклерозом события в течение ближайших 10 лет. Преимуществами данной шкалы являются легкость применения и наглядный дизайн, возможность расчёта угрозы смерти от всех ССЗ, а не только от ишемической болезни сердца (ИБС), учет многофакторной этиологии заболеваний, возможность определения риска для врачей из разных стран, наглядная демонстрация повышения опасности с возрастом [2].

Однако шкала SCORE имеет ряд существен-

ных ограничений. Она предусмотрена для возрастного диапазона от 40 до 65 лет, не учитывает уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, наличия избыточной массы тела, абдоминального ожирения. Немаловажное значение в оценке кардиоваскулярного риска имеет отягощенный семейный анамнез, интенсивность и характер курения, наличие субклинического поражения органов-мишеней. На сегодняшний день все более актуальной становится проблема развития раннего атеросклероза, что также не учитывается в шкале SCORE. Для лиц моложе 40 лет используют шкалу относительного риска, которая показывает, насколько увеличивается вероятность неблагоприятных исходов при определенном наборе факторов риска [3].

Известно, что устранение факторов, провоцирующих заболевание, эффективно прежде всего у лиц с исходно высоким риском. Тем не менее, большинство смертей регистрируется в группах людей, которые попадают в когорту низкого и умеренного риска, так как они гораздо более многочисленны. На сегодняшний день тактика ведения данной категории лиц не определена.

Цель исследования

Оптимизировать диагностический алгоритм обследования сердечно-сосудистой системы у лиц с умеренным кардиоваскулярным риском по шкале SCORE.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе диагностического центра «Здоровье» Учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета. Критериями включения были лица без установленных ССЗ, не принимающие специфическую терапию. В исследование не включались пациенты с верифицированной ранее сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа, уровнем общего холестерина более 8,0 ммоль/л, цифрами артериального давления (АД) выше 180/110 мм.рт.ст. Общее число обследуемых составило 70 человек, из которых 39 (55%) мужчин, 31 (45%) женщина. Средний возраст обследуемых 46 ± 14 лет. В возрастном аспекте структура обращаемости выглядела следующим образом: до 30 лет – 12 (17%) пациентов, от 30 до 50 лет – 26 (37%) пациентов, от 50 до 65 лет – 32 (46%) пациента. Все участники прошли диагностическое обследование по профилактической программе «Здоровое сердце и сосуды», которая разработана специалистами центра для ранней диагностики и выявления факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Программа включала в себя следующие методы исследования:

1. Клинический осмотр с оценкой суммарного кардиоваскулярного риска развития фатальных событий по шкале SCORE.

2. Лабораторная диагностика: проведение клинического анализа крови, развернутой липидограммы, коагулограммы, печеночных проб, электролитов, креатинина и глюкозы крови.

3. Электрокардиография в 12 стандартных отведениях (электрокардиографический комплекс BTL, Великобритания).

4. Эхокардиография (аппарат для ультразвуковой диагностики MyLab 50, Esaote, Италия).

5. Допплерография сосудов шеи с определением толщины интима-медиального комплекса общих сонных артерий (аппарат для ультразвуковой диагностики MyLab 50, Esaote, Италия).

6. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД, мониторы ABPM-04, Meditech, Венгрия).

7. Холтеровское мониторирование ЭКГ (мониторы Кардиосенс К, ХАИ МЕДИКА, Украина).

8. Велоэргометрия (программный комплекс Полиспектр, Нейрософт, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6.1» (StatSoftIns, США). Количественные данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Качественные переменные представлены в виде абсолютного количества и процентов. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Из общего числа обследуемых к категории низкого риска относились 19 (27%) лиц, умеренного – 37 (52%), высокого – 10 (14%), очень высокого – 4 (6%). Дальнейший анализ информативности диагностической программы «Здоровое сердце и сосуды» проведен у лиц с умеренным кардиоваскулярным риском. Средний возраст группы составил 52 ± 11 лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. В возрастной категории лиц от 30 до 40 лет преобладали мужчины в соотношении 3:1, от 41 до 50 лет соотношение мужчин и женщин было одинаковым, а после 50 лет количество женщин было в 4 раза больше.

Согласно антропометрическим данным, избыточная масса тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) зарегистрирована у 21 (75%) участника, ожирение I степени было установлено у 4 человек (11%), II степени – у 3 (8%).

В настоящее время получены убедительные данные о том, что ожирение является не только независимым фактором риска ССЗ, но и одним из звеньев, а возможно, пусковым механизмом других факторов риска, например, артериальной гипертензии (АГ), гиперлипотеинемии, инсулинорезистентности СД2-го типа. В рекомендациях по АГ 2013 года Европейского Общества Кардиологов ожирение внесено независимым прогностическим фактором [4].

Патологических изменений в общем анализе крови не выявлено. Нарушения электролитного баланса не зафиксированы. По данным коагулограммы, повышение уровня фибриногена отмечалось у 9 (24%) лиц. Повышенный уровень общего холестерина в обследуемой группе выявлен у 27 (46%) лиц, повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) регистрировалось значительно чаще – у 32 (86%) пациентов, в то время как липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) оказались снижены у 7 (19%) обследуемых. Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) выявлен у 10 (27%) человек. Нарушение гликемии натощак регистрировалось у 2-х (5%) лиц, при дальнейшем проведении глюкозотолерантного теста патологии углеводного обмена не выявлено. Повышенный уровень печеночных трансаминаз выявлен у 3 (8%) лиц.

На стандартной 12 канальной электрокардиограмме синусовая тахикардия выявлена у 4 (11%) обследуемых, синдром ранней реполяризации желудочков в 2 (5%) случаях, частая суправентрикулярная экстрасистолия у 2 (5%) лиц.

При первичном объективном осмотре обследуемых лиц у 30 (81%) зарегистрированы повышенные цифры АД ($\geq 140/90$ мм.рт.ст.). При проведении СМАД всем лицам группы стабильная артериальная гипертензия подтверждена в 25 случаях (67%). У 5 (13%) повышение амбулатор-

ного АД можно трактовать как «гипертензию белого халата». Участников, у которых бы имела место скрытая артериальная гипертензия, выявлено не было. Наличие зарегистрированной стабильной артериальной гипертензии по результатам СМАД подтверждалось умеренной гипертензивной реакцией АД при проведении нагрузочного теста (велозергометрии) у 24 (67 %) лиц.

В обследуемой группе повышенный уровень пульсового АД (>53 мм.рт.ст.) регистрировался у 24 (64%) участников. Патологическая вариабельность артериального давления зарегистрирована у 8 (21%) обследуемых, причем у 2-х пациентов (5%) с нормальными результатами СМАД.

Исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение пульсового давления в увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 5, 6]. Также в литературных источниках ранее было высказано предположение о том, что повышение вариабельности АД усугубляет эндотелиальную дисфункцию вследствие подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что, в свою очередь, может приводить к атерогенезу. Другое объяснение заключается в том, что пациенты с высокой вариабельностью АД часто имеют повышенную активность симпатической нервной системы, что повышает сосудистый тонус, в особенности в утренние часы, и приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

По данным дуплексного сканирования магистральных отделов головы и шеи, количество лиц с верифицированными признаками атеросклероза составило 14 человек (38%), из которых увеличение толщины интима-медиального комплекса >0,9мм зарегистрировано у всех 14 участников, наличие атеросклеротических бляшек выявлено у 9 (24%) из них.

Концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при проведении ЭХО-КС обнаружена у 15 (40%) лиц с подтвержденной артериальной гипертензией. Таким образом, среди лиц с умеренным кардиоваскулярным риском гипертоническая болезнь второй стадии подтверждена у 17 (44%) лиц, первой стадии у 7 (19%) из общего числа обследуемых.

При проведении Холтеровского суточного мониторинга ЭКГ у 20 (54%) обследуемых выявлен синдром синусовой тахикардии с повышением средней ЧСС в течение суток (более 90 ударов в минуту). Нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии регистрировались у 19 (51%) лиц, причем класс по Лауну I – у 3 (8%), II - у 5 (13%) пациентов, у остальных единичная мономорфная желудочковая экстрасистолия

(78%). У 2 (5%) обследуемых по данным суточной ЭКГ зарегистрирована АВ-блокада I степени, у одной (2,5%) пациентки – частая суправентрикулярная экстрасистолия.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. У пациентов с умеренным кардиоваскулярным риском по шкале SCORE определяется большое количество дополнительных факторов риска, таких как повышение уровня ЛПНП, ТГ, снижение ЛПВП, нарушение гликемии натощак, повышение индекса массы тела, ожирение, стабильная артериальная гипертензия, синдром синусовой тахикардии.

2. Наиболее распространенными факторами риска являются: повышение ЛПНП, избыточная масса тела и ожирение, выявленные у 86% обследуемых.

3. Стабильная артериальная гипертензия подтверждена проведением СМАД – у 67% лиц, в числе которых гипертоническая болезнь второй стадии верифицирована у 44%.

4. Лица, которые относятся к умеренному кардиоваскулярному риску по шкале SCORE, должны быть дополнительно обследованы. Всем рекомендовано проведение развернутой липидограммы. Пациентам, у которых регистрируется повышенный уровень офисного артериального давления, необходимо проводить суточное мониторирование АД. Если верифицирована стабильная артериальная гипертензия, необходимо уточнить поражение органов-мишеней с помощью проведения эхокардиографии и дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи. Остальные методы исследования рекомендуем использовать по показаниям. Это позволит переклассифицировать пациентов по уровню кардиоваскулярного риска с назначением превентивного консервативного лечения.

Литература

1. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітико-статистичний посібник. – 2012. - № 3. – С. 65.
2. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов // Журнал кардиология. – 2009. - № 2. – С. 4-9.
3. Conroy R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K.C. Pyorala, A.P. Fitzgerald // Internation. Journal. – 2003. - Vol.1003, № 24. – P. 987.
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Journal Hypertension. – 2013. - Vol. 1053, № 21. – P. 1011.
5. Franklin S.S. Hypertension in Older People / S.S. Franklin // Part 1 J. Clin. Hypertens. – 2006. - Vol. 6. – P. 444–449.
6. Franklin S.S. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? / S.S. Franklin, S.A. Khan, N.D. Wong [et al.] // The Framingham Heart Study. Circulation. - 2009. - Vol. 463. – P. 354–360.
7. Kazuomi K.C. Morning surge and variability in blood pressure / K.C. Kazuomi // A new therapeutic target. Hypertension. – 2005. - № 45, Vol. 485. – P. 6.

Реферат

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИКОРИСТАННЯ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ З ПОМІРНИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ ЗА ШКАЛОЮ SCORE

Колесник М.Ю., Кривенко В.І., Салівон-Гончаренко А.А.

Ключові слова: артеріальний тиск, фактори ризику, методи обстеження, гіпертензія.

Одна з причин високої смертності населення - відсутність ефективних заходів з первинної профілактики, які забезпечують своєчасне виявлення та корекцію факторів ризику розвитку патології. Метою даного дослідження було оптимізувати діагностичний алгоритм обстеження серцево-судинної системи у осіб з помірним кардіоваскулярним ризиком за шкалою SCORE. В результаті проведеного дослідження у таких пацієнтів визначається велика кількість додаткових факторів ризику, таких як підвищення рівня ЛПНЩ, ТГ, зниження ЛПВЩ, підвищення індексу маси тіла, ожиріння, стабільна артеріальна гіпертензія. Найбільш поширеними факторами ризику є підвищення ЛПНЩ, надлишкова маса тіла і ожиріння, виявлені у 86% обстежуваних. Стабільна артеріальна гіпертензія, підтверджена проведенням ДМАТ - у 67% осіб, в числі яких гіпертонічна хвороба другої стадії верифікована у 44%. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що особи, які відносяться до помірного кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE, повинні бути додатково обстежені. Всім рекомендовано проведення розгорнутої ліпідограми. Пацієнтам, у яких реєструється підвищений рівень офісного артеріального тиску, необхідно проводити добове моніторування АТ. Якщо верифікована стабільна артеріальна гіпертензія, необхідно уточнити ураження органів-мішеней за допомогою проведення ехокардіографії і дуплексного сканування магістральних артерій голови і шиї. Решту методів дослідження рекомендується використовувати за показаннями. Це дозволить перекласифікувати пацієнтів за рівнем кардіоваскулярного ризику з призначенням превентивного консервативного лікування.

Summary

ADDITIONAL METHODS FOR EXAMINING CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH MODERATE CARDIOVASCULAR RISK BY SCORE SCALE

Kolesnyk M.Yu., Kryvenko V.I., Honcharenko-Salivon A. A.

Key words: blood pressure, risk factors, methods of inspection, hypertension.

The lack of effective measures of primary prevention aimed at providing early detection and correction of risk factors for disease is one of the leading causes of high mortality rate. The aim of this study was to optimize the diagnostic algorithm of examining cardiovascular system in patients with moderate cardiovascular risk by SCORE scale. The study has demonstrated these patients are diagnosed to have a large number of additional risk factors including increased levels of LDL, TG, reduced HDL cholesterol, increased body mass index, obesity, hypertension stable. The most common risk factors are increasing cholesterol, overweight and obesity, found in 86% of subjects. Stable hypertension, confirmed by DMAT was registered in 67% of individual, including hypertension verified in the second phase (44%). The results of the study indicate individuals who belong to the group of moderate cardiovascular risk by the SCORE scale, should be examined more thoroughly using additional techniques. All the patients are recommended to take detailed lipidogram. Patients with increased level of office blood pressure should conduct daily monitoring of blood pressure. In cases of stable hypertension, it is necessary to specify target organ damage by means of echocardiography and duplex scanning of the main arteries of the head and neck. Other investigations techniques are optional. This will help to reclassify patients according to the level of their cardiovascular risks and to prescribe proper preventive therapy.

УДК 616-022+616.441-008.63+616.31:616.32:616.33

Кушніренко І. В.

РОЛЬ ЙОДОДЕФІЦИТУ ТА ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК КОМОРБІДНОГО ФАКТОРУ У ПЕРЕБІГУ КАНДИДОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

Низка досліджень, проведених у останні роки, свідчить про зростання частоти як орофарингеального кандидозу, так і кандидозного ураження стравоходу у імунікомпетентних хворих, причини якого на сьогодні залишаються невизначеними. Роль захворювань щитоподібної залози та йододефіциту на перебіг цього захворювання залишається невивченою, навіть зважаючи на поширеність дефіциту йоду як у світі, так і в Україні. Мета дослідження – вивчити стан щитоподібної залози та йодозабезпечення у хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. До обстеження долучено 136 пацієнтів, які розділені на три групи: 1 група – 65 пацієнтів із орофарингеальним кандидозом та поверхневим ростом грибів, 2 група – 47 осіб із інвазивним ростом грибів у слизову оболонку, 3 група – 24 пацієнти без кандидозу. За результатами встановлено, що у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи домінував важкий ступінь йододефіциту – у 3,1 та 4,2 разу більше, порівняно із 3-ю групою ($p > 0,05$) і ($p < 0,05$), відповідно. Частота вузлового зобу у пацієнтів 2-ї групи утричі перевищувала частоту у хворих 3-ї групи ($F < 0,05$). Кореляційний аналіз продемонстрував зв'язок структурних змін щитоподібної залози із індексами структурної деградації слизового гелю у шлунку за рахунок зниження фукози, зі зниженням рівня CD8+ та CD16+, зі зростанням адгезивності буккальних епітеліоцитів. Наявність йододефіциту негативно впливає на рівень лактоферину та секреторного IgA у слині, на антиоксидантну активність сироватки крові, на активацію цитокінів IL-6, IL-8, ФНП- α , асоціюється зі збільшенням ендотоксемії та запалення, збільшує адгезивні властивості буккальних епітеліоцитів. Таким чином, наявність йододефіциту та патології щитоподібної залози є обтяжуючим коморбідним фоном для кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, що підтверджено виявленими зв'язками зі складовими, що забезпечують бар'єрну функцію слизової оболонки.

Ключові слова: кандидоз, слизова оболонка, щитоподібна залоза, йододефіцит, коморбідність.

Робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» «Вивчити ендогенні та екзогенні фактори розвитку кандидозу при запальних та ерозивно-виразкових захворюваннях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і оптимізувати диференційовану терапію», № держ. реєстрації 0109U008882.

Вступ

В останні роки спостерігається зростання кількості публікацій, присвячених проблемам розвитку кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Такий інтерес обумовлений значною мірою невизначеністю механізмів та патогенетичних процесів, що призводять до його розвитку у імунікомпетентних хворих. Так, за даними японських дослідників, шляхом обстеження 80219 хворих показано, що за період з 2002 по 2014 р.р. спостерігається тенденція до збільшення частоти виявлення кандидозу стравоходу (СХ) у неінфікованих ВІЛ хворих з 0,6% до 2,5 % ($p < 0,01$) [1]. А за даними Asajama N. та співав., які ендоскопічно обстежили 1855 неінфікованих ВІЛ пацієнтів з 2009 по 2010 роки, виявили кандидозний езофагіт у 71 особи, тобто поширеність кандидозу становила у цілому 3,8%. [2]. Іранські дослідники зробили висновок про частоту кандидозу СХ у 5,2% на підставі обстеження 398 хворих з 2012 по 2014 р.р. Обстеження також включало неінфікованих ВІЛ хворих [3].

Щодо орофарингеального кандидозу (ОФК), то даних щодо частоти його виявлення у хворих чимало, оскільки відомо, що наявність кандид у ротовій порожнині є фізіологічною у незначній кількості і частота їх виявлення становить за даними різних авторів до 65% – 73% [4,5]. Серед факторів ризику як ОФК, так і кандидозного ура-

ження СХ вказують на паління, застосування антибіотиків, а також на коморбідну патологію, серед якої, перш за все, цукровий діабет, автоімунний поліендокринний синдром, онкологічні захворювання [1,6,7,8]. Невизначеними залишаються дані щодо можливого впливу низького йодозабезпечення на перебіг кандидної інфекції, особливо зважаючи на поширеність цього стану у світі. За даними ВООЗ на йододефіцит (ЙД) страждає близько 740 мільйонів людей у світі, що становить 13,0% людської популяції [9]. За даними українських дослідників, Дніпровську область відносять до регіонів зі слабким та помірним йододефіцитом [10]. Оскільки вплив ЙД на стан антифунгального захисту макроорганізму у цілому та слизову оболонку як первинного бар'єру на сьогодні не визначений, це спонукало нас до проведення дослідження.

Мета дослідження

Вивчити стан щитоподібної залози (ЩЗ) і йодного забезпечення у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту та визначити можливі важелі впливу виявлених змін на перебіг кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту.

Об'єкт і методи дослідження

До обстеження долучено 136 пацієнтів. Кри-

терії відбору: виявлення IV ступеня масивності обсіменіння (СМО) язика грибами роду *Candida* за даними мікробіологічного обстеження зішкрібка з язика і/або наявність макроскопічних ознак кандидозного ураження СХ і/або шлунку (Ш) при ендоскопічному обстеженні. Із обстеження виключалися пацієнти, яким менше ніж за 4 тижні до цього проводили антибактеріальну терапію. Відібраним пацієнтам проводили фіброгастро-дуоденоскопію, під час якої брали біоптати зі СХ, тіла Ш та антрального відділу Ш для подальшого мікробіологічного дослідження. На підставі результатів мікробіологічного обстеження виділено 65 пацієнтів з ОФК – IV СМО грибами роду *Candida*, та із поверхневим ростом грибів у матеріалі зі слизової оболонки СХ та шлунка, які склали 1 групу. До складу 2 групи включено 47 пацієнтів, у яких при мікробіологічному дослідженні виявлений інвазивний ріст грибів роду *Candida* у слизовій оболонці. До складу 3 групи увійшло 24 пацієнти, у яких при мікробіологічному дослідженні не виявлено IV СМО грибами ротової порожнини та відсутній ріст грибів при дослідженні біоптатів. Середній вік пацієнтів у групах становив $(47,00 \pm 12,22)$, $(50,62 \pm 15,24)$ та $(46,33 \pm 13,34)$ року у 1-й, 2-й та 3-й, відповідно. Співвідношення жінок та чоловіків становило 2,2:1,5:1,4 в усіх трьох групах. Рівень тиреотропного гормону та стан йодного забезпечення за рівнем тиреоглобуліну вивчено у 41 хворого 1-ї групи, 33 – 2-ї групи та 6 осіб із 3-ї групи. Структурні особливості ЩЗ вивчали ультразвуковим методом із визначенням контурів, структури та вогнищевих змін. У обстежених хворих у шлунковому соку визначали концентрацію пепсину, фукози, глікопротеїнів та гексозамінів з наступним обчисленням співвідношень основних компонентів. У сироватці крові вивчали рівень антиоксидантної активності (АОА) сироватки крові, каталази, супероксиддисмутази, молекул середньої маси (МСМ), а також показники клітинного та гуморального імунітету: CD3+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, M, G. Особливості цитокинового балансу встановлювали за рівнем IL-8, IL-6, ФНП-α. У слині та шлунковому соку також вивчали концентрацію лактоферину та секреторного IgA. Здатність буккальних епітеліоцитів (БЕ) пацієнтів до адгезії було оцінено за допомогою референтного штаму *Candida albicans* (ATCC 10231=ССМ 885–653=IMI 973, родослів'я штаму ПСК, 1985=ССМ, 1980). Оцінку адгезії здійснювали за стандартною методикою, використовуючи такі показники: 1) середній показник адгезії мікроорганізмів референтного штаму на буккальних епітеліоцитах (СПАБЕ); 2) коефіцієнт участі буккальних епітеліоцитів у адгезивному процесі (КБЕ); 3) індекс адгезивності мікроорганізмів референтного штаму до буккальних еритроцитів (ІАМБЕ). Статистична обробка даних здійснювалася з використанням програм Microsoft Office

Excel 2010 та ліцензійної версії Statistica12 із застосуванням методів варіаційної статистики [11,12]. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента, F-ехаст критерію) за нормального розподілу даних ознак. Кореляційний аналіз проводили за Пірсоном та Спірменом (залежно від того, в яких шкалах виражені дані) із показниками імунологічного стану, цитокинового балансу, антиоксидантного захисту, структурних компонентів шлункового соку та адгезивних властивостей БЕ.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз свідчить про високу частоту і ступінь тяжкості виявленого ЙД у обстежених хворих гастроентерологічного профілю у цілому, оскільки нормальний рівень тиреоглобуліну був встановлений лише у одного пацієнта. Аналіз по групах показав, що якщо у групі хворих без кандидозу домінував середній ступінь важкості ЙД, то у пацієнтів з ОФК та поверхневим кандидозом, як і у хворих з інвазивним кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту у більше половині випадків виявляли важкий ступінь дефіциту йодного забезпечення, що у 3,1 та 4,2 рази більше порівняно з групою без кандидозу – ($p > 0,05$) і ($p < 0,05$) для 1-ї та 2-ї групи, відповідно (рис. 1).

Розрахунок середнього значення концентрації тиреоглобуліну у сироватці крові показав його значне підвищення як у хворих з орофарингеальним та поверхневим кандидозом, так і з інвазією грибів у слизову оболонку, порівняно з пацієнтами групи без виявлення *Candida spp.* (рис. 2).

Щодо рівня тиреотропного гормону, то підвищення його рівня виявляли лише у 2 хворих 1-ї групи – 4,44%, у 1 – 2-ї групи (2,56%). Середнє значення тиреотропного гормону у 1-й групі становило $(2,02 \pm 0,17)$ мОд/мл, у 2-й – $(1,93 \pm 0,15)$ мОд/мл та у 3-й – $(1,56 \pm 0,33)$ мОд/мл. Структурні особливості ЩЗ вивчали ультразвуковим методом, за результатами якого частота нормальної структури ЩЗ становила близько третини обстежених у 2-й групі, а у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи – близько сорока відсотків обстежених, без достовірної різниці між групами. За наявності структурних змін домінуюче положення займав вузловий зоб, частота виявлення якого була 29,31% ($n=17$) у 1-й групі. У 2-й групі вузловий зоб виявляли частіше – у 36,36% осіб ($n=16$), що втричі більше, порівняно з 3-ю групою – 11,76% ($n=2$) ($F < 0,05$).

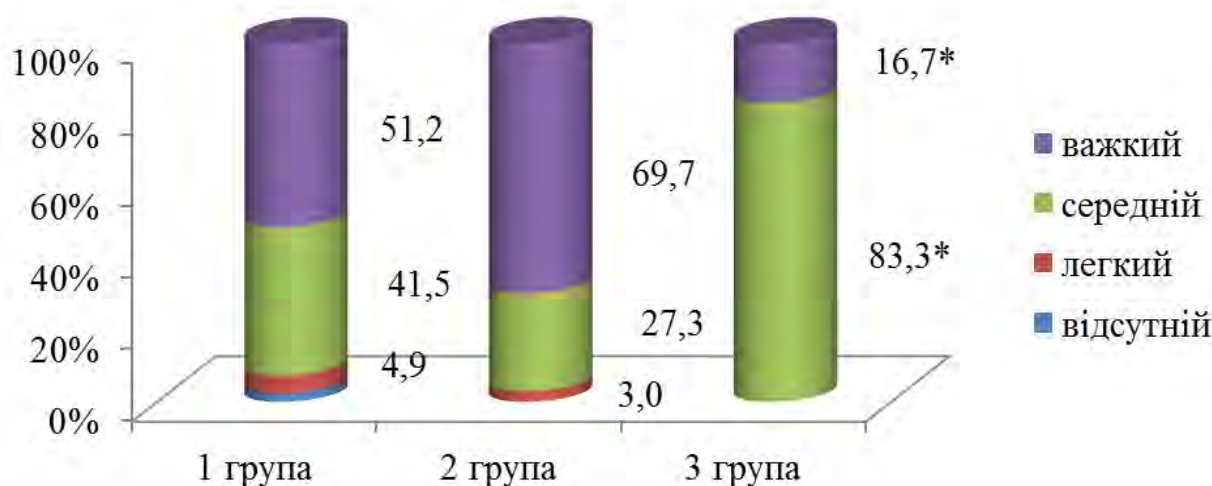


Рис. 1. Характеристика стану йодного забезпечення у обстежених хворих по групах за рівнем тиреоглобуліну.

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці порівняно з 2-ю групою за F-критерієм.

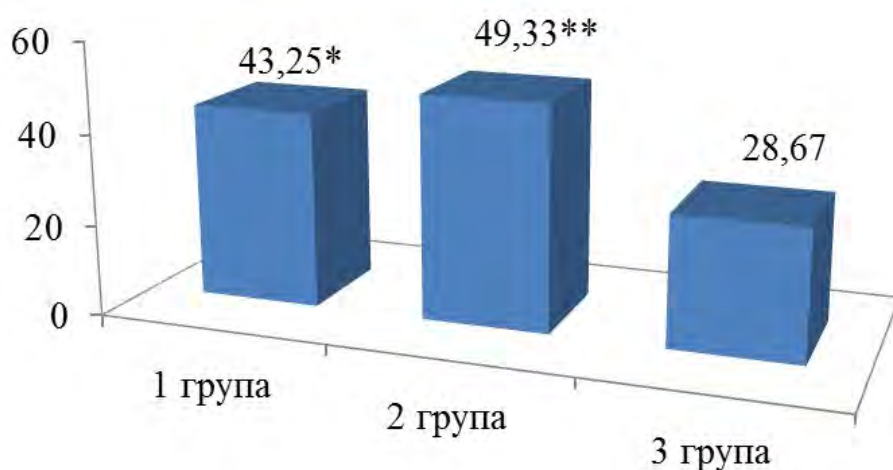


Рис. 2. Рівень тиреоглобуліну по групах (нг/мл, M±m).

Примітка: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ – достовірність різниці порівняно з 3-ю групою.

При цьому з них у 23,50% (n=4) у 1-й групі та у 18,75% (n=3) у 2-й вузловий зоб діагностували на тлі ультразвукових ознак тиреоїдиту, і у 5,88% (n=1) та у 6,25% (n=1) – на тлі гіперплазії ЩЗ у 1-й та 2-й групі відповідно. У хворих 3-ї групи вузловий зоб не супроводжувався іншими змінами структури ЩЗ. Дифузні зміни ЩЗ реєстрували у 8,62% обстежених 1-й групи (n=5), та у 2-й і 3-й – у 13,84% (n=9) і 16,67% (n=4), відповідно. Наявність гіперплазії ЩЗ у цілому встановлено у 10,34% (n=6) у 1-й групі обстежених, у 11,36% (n=5) у 2-й групі та у 5,88% (n=1) у 3-й групі хворих.

За результатами кореляційного аналізу структурні зміни ЩЗ у вигляді гіперплазії та вузлового зобу асоціюються з підвищенням індексів, що

відображують структурну повноцінність муцину – із співвідношенням пепсин/фукоза ($r = 0,339$; $p = 0,001$), глікопротеїн/фукоза ($r = 0,287$; $p = 0,006$) та гексозамін/фукоза ($r = 0,328$; $p = 0,007$). Значення цих індексів у хворих 1 та 2 груп значно перевищують параметри 3-ї групи хворих, що зумовлено зниженням фукози у цьому співвідношенні та має негативні наслідки для розвитку інвазивного кандидозу слизової оболонки шлунка. Такі дані підтверджені кореляційними зв'язками їх підвищення і частотою кандидного росту у біоптатах тіла шлунка ($r = 0,238$; $p = 0,021$), ($r = 0,237$; $p = 0,021$) та ($r = 0,235$; $p = 0,034$), та кількісною характеристикою росту ($r = 0,278$; $p = 0,007$), ($r = 0,280$; $p = 0,007$) та ($r = 0,267$; $p = 0,026$) для усіх трьох співвідношень ві-

дповідно. Наявність гіперплазії ЩЗ та вузлового зобу негативно впливає на активацію ферменту системи антиоксидантного захисту каталазу ($r = -0,223$; $p = 0,020$), зростання якого було б бажаним для здійснення повноцінного захисту від перекисного окиснення ліпідів та уникнення ушкодження клітинних мембран, але не відбувається в усіх групах обстежених хворих. На клітинному рівні наявність структурної патології ЩЗ асоціюється зі зниженням рівня CD8+ ($r = -0,242$; $p = 0,021$) та CD16+ ($r = -0,231$; $p = 0,027$), рівень яких знижений у хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Цікавою є пряма кореляція наявності структурних змін ЩЗ зі збільшенням показника СПАБЕ, який відображує збільшення кількості адгезованих мікроорганізмів на поверхні епітеліоциту ($r = 0,333$; $p = 0,009$) та зі зростанням ступеня адгезивності БЕ ($r = 0,345$; $p = 0,007$). Такий взаємозв'язок із ключовим фактором патогенезу розвитку кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту потребує ретельного вивчення, оскільки саме адгезивна взаємодія мікро- та макроорганізму визначає подальший перебіг інфекційного процесу.

Ретельний аналіз проведений щодо виявлення взаємозв'язків йододефіцитного стану та ключових факторів захисту слизової оболонки. Так, виявлено, що збільшення ступеня важкості ЙД асоціюється зі зниженням рівня лактоферину та секреторного IgA у ротовій порожнині обстежених хворих ($r = -0,433$; $p = 0,044$) і ($r = -0,921$; $p = 0,026$), відповідно, що знижує спротив інфекції на етапі надходження у макроорганізм. Також наявність ЙД зворотно корелює зі зниженням АОА сироватки крові ($r = -0,452$; $p = 0,040$), що негативно впливає на баланс системи антиоксидантного захисту та зумовлює ушкодження клітинних мембран під впливом продуктів перекисного окиснення ліпідів. На клітинному рівні наявність ЙД негативно впливає на імунорегуляторний індекс CD3+/CD22+ ($r = -0,337$; $p = 0,044$), зниження якого відбувається за рахунок надмірного збільшення CD22+ ($r = 0,337$; $p = 0,007$), яке у свою чергу негативно впливає на можливість отримання позитивної відповіді на лікування обстежених хворих ($r = -0,618$; $p = 0,006$). Також збільшення ступеня ЙД асоціюється зі збільшенням рівня IgG ($r = 0,726$; $p = 0,031$), який прямо корелює з негативним або частковим результатом проведеної терапії ($r = 0,691$; $p = 0,004$) та свідчить про хронізацію інфекції. На міжклітинному рівні зниження йодного забезпечення організму робить негативний внесок у фоновий стан ендотоксемії та запалення, при якому відбувається контакт людини з *Candida albicans*, що продемонстровано прямими кореляційними зв'язками МСМ та ЙД ($r = 0,519$; $p = 0,007$) та СМ і ЙД ($r = 0,495$; $p = 0,035$). Важливим результатом є вплив ЙД збільшення показника КБЕ у обстежених хворих

($r = 0,380$; $p = 0,013$) та збільшення СПАБЕ ($r = 0,663$; $p = 0,019$). За певних умов збільшення здатності БЕ до адгезії більшої кількості мікроорганізмів та кількості тих, що задіяні у цьому процесі, можна було б розцінити як протективний фактор, але зважаючи на негативний вплив ступеня ЙД на активацію цитокінової ланки регуляції імунної відповіді, такий висновок є неможливим. Збільшення ступеня ЙД негативно впливає на рівень активації IL-8 ($r = -0,521$; $p = 0,002$), IL-6 ($r = -0,393$; $p = 0,026$) та ФНП- α ($r = -0,463$; $p = 0,002$). Такі дані є важливими, тому що як високий рівень IL-8 до лікування сприяє його позитивному результату у обстежених хворих ($r = 0,644$; $p = 0,004$), так і активація ФНП- α до лікування прямо асоціюється з можливістю отримання позитивного результату терапії ($r = 0,792$; $p = 0,004$). А зниження активності цитокінів за умов підвищення здатності БЕ до адгезії *Candida albicans* є негативним фактором для перебігу кандидозу слизової оболонки верхнього відділу ШКТ.

Отже, отримані дані свідчать, що наявність йододефіциту є обтяжуючим коморбідним фоном для кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, що підтверджено виявленими зв'язками дефіциту йодного забезпечення макроорганізму з низкою основних складових, що за умов адекватного функціонування обумовлюють збереження бар'єрної функції слизової оболонки (рис. 3).

Висновки

1. У пацієнтів з інвазивним ростом грибів у слизову оболонку верхнього відділу травного тракту спостерігається збільшення частоти виявлення важкого ступеня ЙД та вузлового зобу порівняно із пацієнтами без кандидозу у 4,2 разу ($p < 0,05$) та 3,1 разу ($F < 0,05$), відповідно.

2. Негативна асоціація ЙД та патології ЩЗ із ключовими ланками системи бар'єрної функції слизової оболонки при контакті із *Candida albicans*, серед яких гуморальні та клітинні складові системи вродженого та адаптивного імунітету, структурні компоненти слизового гелю, фактори антиоксидантного захисту та ендотоксемії, цитокіни, свідчить про важливу роль коморбідного статусу пацієнта для формування антифунгальної резистентності.

3. Визначення стану йодозабезпечення та корекція ЙД у хворих на кандидоз слизової оболонки є необхідним заходом для надання ефектної медичної допомоги у системі клінічного моніторингу даної групи хворих.

Перспективи подальших досліджень лежать у площині подальшого вивчення ролі патології ЩЗ та рівня йодозабезпечення макроорганізму у формуванні антиінфекційної резистентності в аспекті впливу на порушення системи бар'єрної функції слизової оболонки.



Рис. 3 Вплив низького йодного забезпечення макроорганізму та патології ЩЗ на ключові складові бар'єрної функції слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту

Література

1. Takahashi Y. Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80,210 Patients / Y. Takahashi, N. Nagata, T. Shimbo [et al.] // PlosOne. – 2015. – July 24. – P. 1–13.
2. Asajama N. Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodj's classification / N. Asajama, N. Nagata, T. Shimbo [et al.] // Diseases of the Esophagus. – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 214–219.
3. Mohammadi R. Molecular identification of Candida species isolated from gastroesophageal candidiasis in Tehran, Iran / R. Mohammadi, S. Abdi // Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 8 (4). – P. 288–293.
4. Scully C. Candida and oral candidosis : a review / C. Scully, M. el-Kabir, L.P. Samaranayake // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1994. – Vol. 5 (2). – P. 125–157.
5. Samaranayake L. Commensal Oral Candida in Asian Cohorts / L. Samaranayake // International Journal of Oral Science. – 2009. – Vol. 1 (1). – P. 2–5.
6. Gheno J.N. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors / J.N. Gheno, M.A. Martins, M.C. Munerato [et al.] // Braz. Oral Res. – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 1–6.
7. Patil S. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies / S. Patil, R.S. Rao, B. Majumdar [et al.] // Front Microbiol. – 2015. – Dec 17. – Vol. 6. – P. 1391.
8. Hertel M. Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study / M. Hertel, A.M Schmidt-Westhausen, F.P Strietzel // Clin. Oral Investig. – 2016. – Vol. 20(7). – P. 1477–1486.
9. Iodine and inorganic iodides: human health aspects. (Concise international chemical assessment document; 72) (2009). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization. - 54 p.
10. Бондарь Т.Н. Субклинические нарушения функции щитовидной железы / Т.Н. Бондарь // Annals of Mechnikov Institute. – 2008. – № 4. - P. 9–13.
11. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.
12. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; [пер. с англ. под общ. ред. С. Е. Бащинского, С. Ю. Варшавского]. – М. : Медиа Сфера, 2004. – 347 с.

Реферат

РОЛЬ ЙОДОДЕФИЦИТА И ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК КОМОРБИДНОГО ФАКТОРА В ТЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кушниренко И. В.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка, щитовидная железа, йододефицит, коморбидность.

Ряд исследований, проведенных в последние годы, свидетельствует об увеличении частоты как орофарингеального кандидоза, так и кандидозного поражения пищевода у иммунокомпетентных пациентов, причины которого на сегодня не определены. Роль заболеваний щитовидной железы и йододефицита на течение этого заболевания остается неизученной, несмотря на распространенность дефицита йода как в мире, так и в Украине. Цель исследования – изучить состояние щитовидной железы и йодообеспечения у пациентов с кандидозом слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта. В обследование включено 136 пациентов, которые разделены на три группы: 1 группа – 65 пациентов с орофарингеальным кандидозом и поверхностным ростом грибов, 2 группа – 47 лиц с инвазивным ростом грибов в слизистую оболочку, 3 группа – 24 пациента без кандидоза. Согласно результатам установлено, что у пациентов 1-й и 2-й группы доминировала тяжелая степень йододефицита – в 3,1 и 4,2 раза больше, по сравнению с 3-й группой ($p > 0,05$) и ($p < 0,05$), соответственно. Частота узлового зоба у пациентов 2-й группы в три раза превышала частоту пациентов 3-й группы ($F < 0,05$). Корреляционный анализ продемонстрировал связь структурных изменений щитовидной железы с индексами структурной дегградации слизистого геля желудка за счет снижения фукозы, со снижением уровня CD8+ и CD16+, с увеличением адгезивности буккальных эпителиоцитов. Наличие йододефицита негативно влияет на уровень лактоферрина и секреторного IgA в слюне, на антиоксидантную активность сыворотки крови, на активацию цитокинов IL-6, IL-8, ФНП- α , ассоциируется с увеличением эндотоксемии и воспаления, увеличивает адгезивные свойства буккальных эпителиоцитов. Таким образом, наличие йододефицита и патологии щитовидной железы является отягощающим коморбидным фоном для кандидоза слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, что подтверждается выявленными связями с рядом составляющих, обеспечивающих барьерную функцию слизистой оболочки.

Summary

ROLE OF IODINE DEFICIENCY AND THYROID PATHOLOGY AS COMORBID FACTOR IN COURSE OF CANDIDIASIS OF UPPER DIGESTIVE TRACT IN PATIENTS WITH GASTROENTEROLOGICAL PATHOLOGY

Kushnirenko I.V.

Key words: candidiasis, mucosa, thyroid gland, iodine deficiency, comorbidity.

A number of investigations carried out recently demonstrated the growth of occurrence rate of oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompetent patients, causes of which have not been identified yet. The role of thyroid disorders and iodine deficiency in triggering this pathology is little known, even despite iodine deficiency prevalence in Ukraine and throughout the world. The aim of the investigation is to study the condition of thyroid and iodine supplement in patients with candidiasis of upper digestive tract. 136 patients involved in the investigation were divided into three groups: the first group contained 65 patients with oropharyngeal candidiasis and superficial growth of fungi, the second group contained 47 patients with invasive growth of fungi in the mucosa, and the third group included 24 patients without candidiasis. According to the findings the patients of the first and second groups had severe iodine deficiency, in 3,1 and 4,2 times higher compared with the third group ($p > 0,05$) and ($p < 0,05$), correspondingly. The incidence rate of nodular goiter in the patients of the second group exceeded three-fold compared with the patients of the third group ($F < 0,05$). Correlation analysis demonstrated the connection between structural changes of thyroid gland with indices of structural degradation of mucous gel in the stomach due to the fucosa decrease, lowered level of CD8+ та CD16+, and increased adhesiveness of buccal epithelial cells. Iodine deficiency negatively affects the level of lactoferrin and secretory IgA in saliva, antioxidative activity of blood serum, cytokines activation of IL-6, IL-8, TNF- α , and is associated with increase of endotoxemia and inflammation. It also increases adhesive properties of buccal epithelial cells. Thus, data obtained show that iodine deficiency is a confounding comorbid factor of upper digestive tract candidiasis that is proved by detected correlation with a number of factors providing barrier function of mucosa.

УДК 567.56-002.71-066:561-097.8

Латогуз С.И.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И СД ПРИ АРИТМИЯХ

Харьковский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты изучения эффективности влияния гиполипидемического препарата ловастатина на состояние липидного и углеводного обмена. Лечение ловастатином не сопровождалось значимым влиянием на показатели кардиогемодинамики. Не отмечалось статистически достоверного различия в ЧСС и АД в процессе проводимого лечения. На фоне лечения ловастатином обращало на себя внимание значимое урежение числа ЖЭ и СЭ. Число пароксизмов МА достоверно изменилось. Лечение препаратом сопровождалось достоверным урежением приступов стенокардии и уменьшением количества потребляемых таблеток нитроглицерина. Препарат улучшал переносимость физических нагрузок у большинства больных ИБС и СДII, в том числе у больных с СЭ и ЖЭ. Не отмечено влияния препарата на переносимость физических нагрузок у больных МА, как пароксизмальной, так и постоянной.

Ключевые слова: аритмия, ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, ловастатин, сахарный диабет, углеводный обмен.

Избранное направление исследования является составной частью научно-исследовательской работы кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности» № гос. регистрации 0112U001821.

Как известно, регуляция коронарного кровотока в значительной степени обеспечивается нормальной функцией эндотелия. При наличии факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), особенно гиперхолестеринемии, наблюдается нарушение рецепторзависимой и опосредованной кровотоком эндотелийзависимой релаксации сосудов [2,6]. Нарушение вазодилатирующей функции эндотелия возникает у больных рано, еще до развития ангиографически определяемой атеросклеротической бляшки [3].

Отрицательное влияние гиперхолестеринемии на функцию эндотелия косвенно доказывается тем, что при проведении лечения, направленного на нормализацию липидного обмена, отмечается снижение выраженности симптомов, обусловленных ишемией миокарда [5]. Это имеет особенно важное значение у больных ИБС и сахарный диабет (СДII), у которых нарушения липидного обмена наблюдаются постоянно [2]. На фоне дислипидемии у больных ИБС и СДII существенно повышается риск внезапной смерти, обусловленный нарушением целостности атеросклеротической бляшки, а также удлинением интервала Q-T и селективным уменьшением венечной чувствительности.

Вышеизложенные факторы могут приводить к развитию опасных для жизни аритмий [4]. Изменение порога болевой чувствительности не позволяет больному СД вовремя снизить физическую активность и приводит к существенному усугублению ишемии миокарда и развитию нарушений сердечного ритма. Все вышеназванное свидетельствует об особой актуальности создания схем и программ обследования и лечения больных ИБС и СДII, где уделялось бы большое внимание важности контроля за состоянием углеводного и липидного обмена.

В настоящее время известно, что у больных ИБС и СД на фоне хронической гипергликемии

активно протекают процессы неферментативного гликозирования липопротеидов, что приводит к модификации липопротеидов и повреждению эндотелия. Кроме этого, следует отметить, что при СД липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) модифицируются в связи с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ). Такая двойная модификация называется гликооксидацией.

Известно, что снижение атерогенной модификации липопротеидов при СДII типа улучшают выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1].

Цель исследования

Изучение влияния гиполипидемического препарата ловастатина на состояние липидного и углеводного обмена.

Материалы и методы исследования

Для этого в динамике 12 недельного лечения ловастатином обследовано 56 больных ИБС и СДII типа. Среди обследованных – 31 женщина и 25 мужчин в возрасте от 53 до 57 лет. Больные были разделены на 5 групп: 1-я - 11 больных ИБС и СДII без сопутствующих нарушений ритма; 2-я – 12 больных с суправентрикулярной экстрасистолией (СЭ); 3-я – 12 больных с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), 4 группа – 11 больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии (МА) и 5-я группа – 10 больных с постоянной формой МА. Лечение ловастатином проводили открытым способом без назначения плацебо. Препарат назначали по 40 мг в сутки однократно вечером.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 приведена динамика показателей липидного обмена в процессе лечения ловастатином.

Таблица 1
Показатели липидного обмена у больных ИБС и СДII с сопутствующими аритмиями и без них в динамике 12 недельного лечения ловастатином

Показатели	Период наблюдения	Группы обследованных				
		1-я ИБС + СД без НРС (n = 14)	2-я ИБС + СД + СЭ (n = 12)	3-я ИБС + СД + ЖЭ (n = 12)	4-я ИБС + СД + пароксизмальная МА (n = 12)	5-я ИБС + СД + постоянная МА (n = 11)
Общий холестерин, ммоль/л	До лечения	6,96±0,21	7,14±0,19	7,21±0,26	7,08±0,17	6,99±0,31
	После лечения	5,69±0,23 P* < 0,05	5,60±0,22 p < 0,05	5,63±0,27 p < 0,05	5,71±0,22 p < 0,05	5,61±0,24 p < 0,05
ТГ, ммоль/л	До лечения	3,02±0,14	2,96±0,15	3,12±0,20	2,94±0,17	2,82±0,12
	После лечения	2,56±0,1 p < 0,05	2,52±0,10 p < 0,05	2,65±0,11 p < 0,05	2,48±0,16 p < 0,05	2,39±0,14 p < 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	4,54±0,18	4,61±0,16	4,94±0,19	4,79±0,14	4,69±0,17
	После лечения	3,21±0,20 p < 0,05	3,23±0,14 p < 0,05	3,43±0,17 p < 0,05	3,36±0,18 p < 0,05	3,30±0,19 p < 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,07±0,03	1,02±0,05	0,70±0,01	0,72±0,03	0,85±0,04
	После лечения	1,19±0,06 p > 0,05	1,12±0,04 p > 0,05	0,81±0,03 p > 0,05	0,85±0,02 p > 0,05	0,92±0,03 p > 0,05

Примечание: *достоверность различий между показателями до и после лечения.

Как видно из представленных в таблице данных, лечение гиполипидемическим препаратом приводило в большинстве своем к сходным изменениям в группах больных. Обращало на себя внимание значимое снижение уровня общего холестерина как в группе больных ИБС и СДII без нарушений ритма, так и у пациентов с аритмиями (p < 0,05). Содержание уровня триглицеридов при проведении лечения ловастатином также достоверно снизилось во всех группах обследованных (p < 0,05). Обращает на себя внимание также и заметное снижение уровня ХС ЛПНП во всех группах больных (p < 0,05). Уровень ХС ЛПВП статистически достоверно повышается в группах больных с ЖЭ и пароксиз-

мальной формой МА (p < 0,05).

В то же время у больных без НРС, при суправентрикулярной экстрасистолии, при постоянной форме мерцательной аритмии прослеживалась тенденция к увеличению уровня ХС ЛПВП, которая не достигла статистической значимости (p > 0,05).

При оценке влияния ловастатинона на уровень ЭТ-1 в плазме крови было обнаружено его достоверное снижение во всех группах больных (p < 0,05) (табл. 2).

При оценке влияния ловастатинона на состояние системы RAAS не обнаружено значимого изменения показателей (за исключением тенденции к снижению уровня AngII) (табл. 3).

Таблица 2
Уровень ЭТ-1 в динамике лечения ловастатином

Группа больных	Уровень ЭТ-1 (нг/мл)	
	До лечения	После лечения
1-я ИБС+СД без НРС (n=11)	6,51±0,048	5,20±0,21 p < 0,05
2-я ИБС+СДII + СЭ (n=12)	6,62±0,34	5,18±0,18 p < 0,05
3-я ИБС+СДII+ЖЭ (n=12)	8,32±0,31	6,79±0,28 p < 0,05
4-я ИБС+СДII+пароксизмальная форма МА (n=11)	11,01±0,23	7,23±0,18 p < 0,05
5-я ИБС+СД+постоянная форма МА (n=10)	6,57±0,22	5,18±0,19 p < 0,05

Таблица 3
Состояние системы RAAS в динамике лечения ловастатином

Группы больных	Период наблюдения	Показатели				
		PRA нг/мл/г ⁻¹	ALD пг/мл	AngII пг/мл	Na ⁺ моль/л	K ⁺ моль/л
1-я ИБС + СД без НРС	До лечения	4,30±0,8	271,3±31,4	17,4±2,3	141,5±2,7	4,17±0,16
	После лечения	4,27±0,9 P* > 0,05	276,4±29,7 p > 0,05	16,8±4,1 p > 0,05	140,6±2,8 p > 0,05	4,18±0,19 p > 0,05
2-я ИБС + СД + СЭ	До лечения	4,34±0,8	320,7±41,2	17,9±2,4	134,7±39,4	3,38±0,21
	После лечения	4,37±0,9 p > 0,05	318,4±39,4 p > 0,05	17,0±1,3 p > 0,05	135,8±41 p > 0,05	3,31±0,18 p > 0,05
3-я ИБС + СД + ЖЭ	До лечения	6,82±0,7	281,4±40,4	22,4±2,2	135,7±31,4	3,12±0,20
	После лечения	6,79±0,9 p > 0,05	274,8±37,6 p > 0,05	21,3±1,3 p > 0,05	134,8±32,8 p > 0,05	3,11±0,19 p > 0,05
4-я ИБС + СД + пароксизмальная МА	До лечения	7,84±0,8	237,4±51,4	27,2±1,3	129,2±44,6	3,04±0,19
	После лечения	7,82±0,9 p > 0,05	230,5±41,8 p > 0,05	26,4±2,7 p > 0,05	128,7±52,1 p > 0,05	3,11±0,11 p > 0,05
5-я ИБС + СД + постоянная МА	До лечения	5,76±0,7	291,7±39,1	18,9±2,2	133,4±32,8	3,91±0,21
	После лечения	5,77±0,8 p > 0,05	282,3±41,0 p > 0,05	17,6±1,8 p > 0,05	130,2±21,7 p > 0,05	3,74±0,19 p > 0,05

Примечание: *достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблиця 4

Уровень адреналина и норадреналина в динамике лечения ловастатином

Группы больных	Период наблюдения	Адреналин, нмоль/л	Норадреналин, нмоль/л
1-я ИБС + СД без НРС	До лечения	3,58±0,29	31,19±1,74
	После лечения	3,59±0,31 p>0,05	31,18±1,64 p>0,05
2-я ИБС + СД + СЭ	До лечения	3,61±0,29	31,72±2,1
	После лечения	3,62±0,28 p>0,05	32,74±1,8 p>0,05
3-я ИБС + СД + ЖЭ	До лечения	5,72±0,39	37,41±2,39
	После лечения	5,69±0,41 p>0,05	36,27±3,1 p>0,05
4-я ИБС + СД + пароксизмальная МА	До лечения	7,18±0,37	46,32±2,87
	После лечения	7,14±0,25 p>0,05	47,39±1,94 p>0,05
5-я ИБС + СД + постоянная МА	До лечения	4,12±0,26	39,14±2,74
	После лечения	4,14±0,19 p>0,05	38,99±2,04 p>0,05

Таблиця 5

Уровень цГМФ в динамике лечения ловастатином

Группы больных	цГМФ		
	До лечения	После лечения	
1-я ИБС + СД без НРС	7,63±0,27	7,65±0,31	p>0,05
2-я ИБС + СД + СЭ	6,22±0,21	6,24±0,35	p>0,05
3-я ИБС + СД + ЖЭ	5,84±0,23	6,49±0,19	p>0,05
4-я ИБС + СД + пароксизмальная МА	5,34±0,27	5,40±0,19	p>0,05
5-я ИБС + СД + постоянная МА	6,18±0,31	6,20±0,27	p>0,05

На фоне лечения ловастатином не отмечено достоверного снижения уровня адреналина, норадреналина (табл. 4).

Обращает на себя внимание тенденция к увеличению уровня цГМФ у больных ЖЭ, хотя статистически достоверных различий выявлено не было (p>0,05) (табл. 5).

При оценке клинко-гемодинамического состояния больных в процессе лечения ловастатином учитывали выраженность сердцебиений, потребность в нитроглицерине (при стенокардии); переносимость физических нагрузок по данным теста с 6-минутной ходьбой.

Частоту пароксизмов мерцательной аритмии, желудочковой экстрасистолии определяли с помощью суточного мониторинга ЭКГ. Показатели центральной гемодинамики и состояния сократительной функции миокарда определяли с помощью ЭхоКГ. В динамике лечения определяли АД, ЭКГ, ЧСС. Результаты обследования больных приведены в табл. 6

Как видно из представленных данных, лечение ловастатином не сопровождалось значимым влиянием на показатели кардиогемодинамики. Не отмечалось статистически достоверного различия в ЧСС и АД в процессе проводимого лечения.

На фоне лечения ловастатином обращало на себя внимание значимое урежение числа ЖЭ и СЭ (p < 0,05). Число пароксизмов МА достоверно изменилось (p < 0,05).

Лечение препаратом сопровождалось достоверным урежением приступов стенокардии и уменьшением количества потребляемых таблеток нитроглицерина.

Препарат улучшал переносимость физических нагрузок у большинства больных ИБС и СДII, в том числе у больных с СЭ и ЖЭ. Не отмечено влияния препарата на переносимость физических нагрузок у больных МА, как пароксизмальной? так и постоянной (табл. 6).

Выводы

1. Таким образом, как следует из вышеприведенных данных, лечение препаратом сопровождалось положительными сдвигами в липидном спектре крови у больных ИБС и СДII как с нарушениями ритма, так и без них.

2. Терапия ловастатином вызывала снижение уровня плазменного эндотелина, не оказывала существенного влияния на систему RAAS, уровень адреналина и норадреналина. При этом отмечается увеличение уровня цГМФ в плазме крови.

3. Ловастатин не оказывал значимого влияния на показатели кардиогемодинамики, снижал число ангинозных приступов, потребность в нитроглицерине.

4. Препарат способствует урежению числа ЖЭ и СЭ, не оказывает влияния на число пароксизмов МА, ловастатин способствует улучшению толерантности к физической нагрузке у больных 1, 2 и 3 группы и не оказывал существенного влияния на показатели толерантности у больных с МА.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение влияния гиполипидемического препарата ловастатина на состояние липидного и углеводного обмена будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

Таблиця 6
Влияние ловастатина на показатели кардиогемодинамики

Показатели	Период наблюдения	Группы обследованных				
		1-я ИБС + СД без НРС (n = 11)	2-я ИБС + СД + СЭ (n = 12)	3-я ИБС + СД + ЖЭ (n = 12)	4-я ИБС + СД + пароксизмальная МА (n = 12)	5-я ИБС + СД + постоянная МА (n = 10)
ЧСС, уд./мин.	До лечения	70,1±3,4	72,4±5,6	70,2±5,2	68,3±3,4	66,7±3,9
	После лечения	71,2±3,8 P>0,05	72,2±3,7 P>0,05	71,1±3,4 p>0,05	69,1±3,2 p>0,05	67,3±5,2 p>0,05
АДс, мм.рт.ст	До лечения	133,4±5,2	134,8±4,3	137,6±5,1	134,7±4,8	137,3±3,2
	После лечения	132,7±4,9 p>0,05	130,1±3,0 P>0,05	132,8±3,9 p>0,05	135,1±5,9 p>0,05	134,7±4,1 p>0,05
АДд, мм.рт.ст	До лечения	70,4±3,1	71,2±4,1	72,4±1,8	73,2±3,1	75,3±3,8
	После лечения	69,8±4,2 p>0,05	68,1±3,9 P>0,05	70,3±3,9 p>0,05	72,7±4,2 p>0,05	74,9±4,1 p>0,05
КСО, см ³	До лечения	68,4±2,2	70,4±2,1	63,3±2,0	75,7±3,1	81,9±3,8
	После лечения	67,8±2,1 p>0,05	71,3±2,9 P>0,05	65,6±3,8 p>0,05	74,9±3,8 p>0,05	80,6±7,9 p>0,05
КДО, см ³	До лечения	132,4±5,8	129,1±3,3	132,7±5,8	151,4±3,9	156,3±6,9
	После лечения	130,9±4,3 p>0,05	127,6±4,1 p>0,05	134,3±4,3 p>0,05	150,3±4,1 p>0,05	157,8±7,3 p>0,05
УО, см ³	До лечения	64,3±2,8	59,7±4,1	61,4±3,2	66,8±2,9	75,0±3,4
	После лечения	65,0±2,9 p>0,05	64,3±7,8 p>0,05	63,7±4,4 p>0,05	65,4±3,1 p>0,05	77,2±4,8 p>0,05
ФВ, %	До лечения	53,4±1,9	52,6±1,7	50,3±1,8	49,1±2,7	48,1±1,1
	После лечения	54,4±1,7	53,3±2,4	51,2±1,7	50,9±1,8	49,0 ±1,1
Частота суправентрикулярной экстрасистолии за сутки	До лечения	—	837±11	—	—	—
	После лечения	—	689±12 p<0,05	—	—	—
Частота ЖЭ за сутки	До лечения	—	648±14	—	—	—
	После лечения	—	402±16 p<0,05	—	—	—
Частота пароксизмов МА	До лечения	—	—	—	2,04±0,05	1,93±0,03
	После лечения	—	—	—	—	—
Число приступов стенокардии за сутки	До лечения	2,38±0,27	2,41±0,31	2,46±0,38	2,42±0,37	2,26±0,21
	После лечения	1,56±0,34 p<0,05	1,64±0,29 p<0,05	1,71±0,34 p<0,05	1,62±0,38 p<0,05	1,79±0,18 p<0,05
Количество таблеток нитроглицерин за сутки	До лечения	2,03±0,04	2,18±0,05	2,29±0,03	2,24±0,07	2,19±0,06
	После лечения	1,46±0,05 p<0,05	1,51±0,03 p<0,05	1,50±0,04 p<0,05	1,6±0,06 p<0,05	1,68±0,09 p<0,05
Тест с 6-минутной ходьбой, м	До лечения	382±18	396±11	371±16	329±14	316±18
	После лечения	469±19 p<0,05	481±18 p<0,05	489±21 p<0,05	340±13 p<0,05	321±21 p<0,05

Примечание: *достоверность различий между показателями до и после лечения.

Література

- Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб. : Питерком, 1999. - 512 с.
- Малая Л.Т. Эффективность системной тромболитической терапии острого инфаркта миокарда и критерии ее определения / Л.Т. Малая, Я.В. Дыкун, Н.П. Колица // Клиническая медицина. - 1995. - № 4. - С. 42-45.
- Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.В. Балковская. – Харьков : Торсин, 2002. - 356 с.
- Lopaschuk G. D. Trimetazidme inhibits fatty acid oxidation in rats / G.D. Lopaschuk, R. Kozak// J Moll Cell Cardiol. - 1998. - № 30. Abstr. - P. 124.
- Poole J. Low-energy impedance-compensating biphasic waveforms terminate ventricular fibrillation at high rates in victims of out-of-hospital cardiac arrest / J. Poole, R. Milute, K.G. Kanz [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1997. - № 8. - P. 1373-1385.
- Yusuf S. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration / S. Yusuf, D. Zucker, P. Peduzzi [et al.] // Lancet. - 1994. - Vol. 344. - P. 563-570.

Реферат

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІЙ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПРИ АРИТМІЯХ

Латогуз С.І.

Ключові слова: аритмія, ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, ловастатин, цукровий діабет, вуглеводний обмін.

У роботі представлені результати вивчення ефективності впливу гіполіпідемічного препарату ловастатину на стан ліпідного та вуглеводного обміну. Лікування ловастатином не супроводжувалося значним впливом на показники кардіогемодинаміки. Не відзначалося статистично достовірної відмінності в частоті серцевих скорочень і артеріального тиску у процесі проведеного лікування. На фоні лікування ловастатином звертало на себе увагу значне зниження числа шлуночкових екстрасистол і суправентрикулярних екстрасистол. Число нападів миготливої аритмії достовірно змінилося. Лікування препаратом супроводжувалося достовірним зниженням частоти нападів стенокардії і зменшенням кількості споживаних таблеток нітроглицерину. Препарат поліпшував переносимість фізичних наванта-

жень у більшості хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет II, в тому числі у хворих з суправентрикулярною екстрасистолією і шлуночковою екстрасистолією. Не було помічено впливу препарату на переносимість фізичних навантажень у хворих миготливою аритмією, як пароксизмальної, так і постійної форми.

Summary

LIPID-LOWERING THERAPY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, ARRHYTHMIAS, AND DIABETES MELLITUS

Latoguz S.I.

Key words: arrhythmias, ischemic heart disease, lipid metabolism, lovastatin, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism.

The coronary blood flow to a large extent is known to be regulated by the normal endothelial function. In the presence of risk factors of coronary heart disease, especially hypercholesterolemia, there is a breach of receptor-dependent and blood flow mediated endothelium-dependent relaxation of blood vessels. Impairment of vasodilating endothelial function occurs in patients in early period before the development of angiographically detected plaques. The negative effects of hypercholesterolemia on endothelial function is indirectly proved by the fact that during the treatment aimed at normalizing lipid metabolism, there is a decrease of symptoms caused by myocardial ischemia. This is particularly important for patients with coronary artery disease and diabetes mellitus, in which there is constant impairment of lipid metabolism. 56 patients (31 women and 25 men aged 53 to 57) with ischemic heart disease and type II diabetes were included in dynamic 12-week study in the course of lovastatin therapy. The patients were divided 5 groups: 1-I 11 patients with ischemic heart disease and diabetes II without associated arrhythmias; 2-I - 12 patients with supraventricular arrhythmia; 3rd - 12 patients with ventricular premature beats, 4th group - 11 patients with paroxysmal atrial fibrillation and 5th group - 10 patients with persistent atrial fibrillation. The drug was administered in a dose of 40 mg once a day in the evening. Lovastatin therapy was not associated with significant effects upon cardiac hemodynamics indicators. There was no statistically significant difference in heart rate and blood pressure during the treatment. The lovastatin therapy has been observed to result in significant slowing of the number of premature ventricular and supraventricular premature beats. The number of paroxysms of atrial fibrillation was significantly changed. This therapy was associated with significant decrease in the number of angina attacks and fewer consumable nitroglycerin tablets. The medication improves exercise tolerance in most patients with coronary artery disease and diabetes mellitus II, as well as in the patients with supraventricular extrasystole and ventricular arrhythmias. There is no effect of the medication on exercise tolerance in patients with atrial fibrillation of paroxysmal and permanent character.

УДК 616.65-006.6:615.28

Лесовой В.Н., Дубинина А.Н., Хареба Г.Г.

АНАЛИЗ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Харьковский национальный медицинский университет

КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И.Шаповала», г. Харьков

Работа посвящена изучению онкологической эффективности комбинированной химиогормональной терапии на основе митоксантрона у пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты. В исследование вошли 96 пациентов, которые были разделены на две группы: I - группа комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне андрогенной депривации (n=36) и II - группа только андрогенной депривационной терапии (n=60). Больным первой группы проводилось противоопухолевое лечение по схеме: митоксантрон (12 мг/м² 1 раз в 21 день внутривенно)/преднизолон 5 мг/сут + андрогенная депривация. Каждому пациенту было проведено 6 курсов химиотерапии. Андрогенную депривационную терапию выполняли с помощью 2-сторонней орхэктомии или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Пациенты обеих групп имели сходные характеристики по всем основным параметрам. При сравнении показателей выживаемости пациентов различных групп отмечена достоверно лучшая выживаемость, свободная от прогрессии опухоли, среди больных, которые подверглись комбинированной химиогормональной терапии (Me=21,5±2,4 по сравнению с Me=9,0±0,7; p<0,001). Медиана выживаемости без прогрессии опухоли была на 11,5 месяцев длиннее у пациентов I группы. Параметры общей выживаемости также были лучше в данной выборке пациентов, однако эти различия не являлись статистически достоверными (Me=54,5±4,2 по сравнению с Me=44,5±3,1; p>0,118). Комбинированная химиогормональная терапия на основе митоксантрона продемонстрировала объективные преимущества в плане выживаемости, свободной от прогрессии опухоли. Однако, достоверных различий в отношении общей выживаемости среди пациентов обеих групп зафиксировано не было.

Ключевые слова: метастатический гормоно-наивный рак простаты, химиогормонотерапия, андрогенная депривационная терапия, митоксантрон.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета «Разработка и внедрение эффективных методов профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний мочеполовой системы», № гос. регистрации 0114U003394.

Рак предстательной железы является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований. В 2014 году в США было диагностировано более 220 тысяч новых случаев рака простаты (26% от всех случаев рака). При этом 81% составляли локализованные формы опухоли, в 12% случаев пациенты имели региональные метастазы, а в 4% было зафиксировано отдаленное метастазирование [1]. Однако, в развивающихся странах пропорция пациентов с метастатическим поражением значительно выше [2].

Основой терапии метастатического кастрационно-наивного рака простаты является андрогенная депривация в виде хирургической или медикаментозной кастрации. Этот вид лечения включает различные модификации, включая интермиттирующую терапию, а также комбинацию антиандрогенов с хирургической или медикаментозной кастрацией. Однако, длительность ответа на АДТ при метастатической болезни невысока из-за быстрого развития гормональной резистентности рака. В подавляющем большинстве случаев у больных отмечается прогрессия рака в течение 1-3 лет, несмотря на проводимое лечение [3].

В настоящее время доказано, что развитие

кастрационной резистентности может быть опосредовано множеством механизмов, которые связаны со специфическими эффектами гормональной терапии [4]. Андрогенная депривация индуцирует клональную селекцию с последующим ростом андроген-независимых клеточных клонов [5]. Поэтому гормонально-чувствительный рак простаты следует рассматривать, как гетерогенное заболевание, которое характеризуется сосуществованием как андроген-позитивных, так и андроген-негативных опухолевых клеток.

В данном контексте, пациенты с гормонально-чувствительным раком простаты могут иметь потенциальное преимущество от сочетания химиотерапии с эндокринной терапией, что будет способствовать ранней блокаде андроген-негативных клеточных клонов и задержит развитие гормональной резистентности рака. Но, во многих ранних работах, которые включали использование митомицина С, циклофосфида, доксорубина, 5-фторурацила или фосфата эстрамустина, не удалось убедительно продемонстрировать преимущества комбинированной химиогормональной терапии [6-12].

Однако, ситуация значительно изменилась в последние годы, после публикации результатов трех исследований, включавших комбинирован-

ную терапию на основе доцетаксела: GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805 и STAMPEDE [13-15]. Эти работы показали позитивный эффект комбинации доцетаксела с АДТ в отношении улучшения свободной от прогрессии выживаемости, но достоверное увеличение общей выживаемости пациентов с гормонально-чувствительным раком простаты было зафиксировано только в CHAARTED-E3805.

Исследований, включающих оценку митоксантрона в качестве дополнения к стандартной АДТ у пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком еще опубликовано не было. Его эффективность представлена только у больных с кастрационно-резистентным раком простаты [16-17]. При этом было продемонстрировано объективное преимущество такого подхода в плане коррекции болей и улучшения качества жизни пациентов. Но достоверного увеличения общей выживаемости зафиксировано не было.

Цель исследования

Онкологические результаты у пациентов с метастатическим кастрационно-наивным раком простаты, которые получали комбинированную химиогормонотерапию на основе митоксантрона в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную андрогенную депривационную терапию.

Материал и методы исследования

Материалом исследования являлись клинико-морфологические данные 96 пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты, находившихся на обследовании и лечении в стационарах КУОЗ «ОКЦУН им. В.И. Шаповала» г. Харькова с 2010 по 2015 гг. Все больные были разделены на две группы: I - группа комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне андрогенной депривации (n=36) и II - группа только андрогенной депривационной терапии (n=60). Все больные относились к группе гормонально-наивного рака, так как предварительно не получали какой-либо андрогенной депривационной терапии и ответ на нее не был известен.

Больным первой группы проводилось противоопухолевое лечение по схеме: митоксантрон (12 мг/м^2 1 раз в 21 день внутривенно)/преднизолон 5 мг/сут + андрогенная депривация. Каждому пациенту было проведено 6 курсов химиотерапии. Андрогенную депривационную терапию выполняли с помощью 2-сторонней орхэктомии или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). В работу также были включены больные, у которых гормональная терапия была начата не бо-

лее, чем за месяц до начала исследования. Кроме аналогов ЛГРГ у части пациентов использовалась антиандрогены (бикалутамид или флутамид), но ни в одном из наблюдений антиандрогены не применялись в виде монотерапии.

Пациенты обеих групп имели сходные характеристики по всем основным параметрам, включая возраст, выраженность симптомов, вид и частоту сопутствующих заболеваний, статус по шкале ECOG, T-стадию опухоли, объем и частоту отдаленных и региональных метастазов, суммарный балл Глисона и значения общего ПСА.

В исследовании оценивались следующие виды онкологических результатов:

- общая выживаемость;
- выживаемость, свободная от прогрессии опухоли (биохимическая, симптоматическая и радиологическая прогрессия);
- динамика изменений общего ПСА и процент пациентов с уровнем ПСА менее 0,5 нг/мл через 6 месяцев и через год после лечения.

Результаты исследований и их обсуждение

Показатели общей и свободной от прогрессии выживаемости.

Средний период наблюдения среди всех 96 пациентов составил $33,5 \pm 2,1$ месяцев ($Q_{25}-Q_{75}=23-45$ месяцев). В группе комбинированной химиогормонотерапии этот показатель достигал $37,5 \pm 3,3$ месяцев ($Q_{25}-Q_{75}=25-46$ месяцев), в группе только гормонотерапии - $33,0 \pm 2,7$ месяцев ($Q_{25}-Q_{75}=21 - 43,5$ месяцев) ($p > 0,166$). В течение этого периода умерло 26 пациентов (27,1%). В первой группе среди 36 пациентов было зафиксировано 8 (22,2%) смертей, тогда как во второй группе умерло 18 (30,0%) больных ($p > 0,407$).

Медиана общей выживаемости во всей группе составила $47,0 \pm 2,5$ месяцев ($Q_{25}-Q_{75}=32-61,5$ месяцев), а медиана выживаемости без прогрессии - $11,0 \pm 1,3$ месяцев ($Q_{25}-Q_{75}=7-19$ месяцев). Общая 3-х и 5-летняя выживаемость достигала 64,6% и 34,4% соответственно.

При сравнении показателей выживаемости пациентов различных групп отмечена достоверно лучшая выживаемость, свободная от прогрессии опухоли, среди больных, которые подверглись комбинированной химиогормональной терапии ($p < 0,001$) (табл. 1). Медиана выживаемости без прогрессии опухоли была на 11,5 месяцев длиннее у пациентов I группы. Параметры общей выживаемости также были лучше в данной выборке пациентов, однако эти различия не являлись статистически достоверными ($p > 0,118$).

Таблица 1

Характеристики общей и свободной от прогрессии опухоли выживаемости

	Общая группа (n=96)	I группа (n=36)	II группа (n=60)	P
Медиана общей выживаемости, мес	Me=47,0±2,5; Q ₂₅₋₇₅ = 32-61,5	Me=54,5±4,2; Q ₂₅₋₇₅ = 34,5-65,5	Me=44,5±3,1; Q ₂₅₋₇₅ = 32,0-59,0	>0,118
Медиана выживаемости без прогрессии, мес	Me=11,0±1,3; Q ₂₅₋₇₅ = 7-19	Me=21,5±2,4; Q ₂₅₋₇₅ = 12,5-25,0	Me=9,0±0,7; Q ₂₅₋₇₅ = 5,0-11,0	<0,001
3-летняя общая выживаемость	62/64,6%	26/72,2%	36/60,0%	>0,229
5-летняя общая выживаемость	33/34,4%	14/38,9%	19/31,7%	>0,474

В данной работе также был проведен анализ выживаемости в различных подгруппах пациентов, включая такие параметры, как возраст больных, статус по шкале ECOG, боли, связанные с метастазами, высокий и низкий объем метастазов, T-стадия опухоли, характеристики опухоли по шкале Глисона и уровень общего ПСА. Распределение пациентов в соответствии с исследованными признаками демонстрирует таблица 2.

При оценке влияния возраста на онкологические результаты лечения пациентов во всей исследованной популяции не было выявлено дос-

товерных различий между подгруппами старше и младше 70 лет при изучении как общей, так и свободной от прогрессии болезни выживаемости. Однако, сравнительный анализ первой и второй групп продемонстрировал объективно лучшие показатели общей и свободной от прогрессии выживаемости в подгруппе пациентов старше 70 лет, которые подверглись комбинированной химиогормональной терапии. В популяции пациентов до 70 лет различия общей и свободной от прогрессии выживаемости между I и II группами не являлись статистически достоверными.

Таблица 2

Распределение пациентов I и II групп в соответствии с исследованными признаками

	I (n=36)	II (n=60)	P между группами	Всего (n=96)
До 70 лет	23/63,9%	39/65,0%	>0,913	62/64,6%
Более 70 лет	13/36,1%	21/35,0%	>0,913	34/35,4%
ECOG 0	22/61,1%	39/65,0%	>0,702	61/63,5%
ECOG 1 или 2	14/38,9%	21/35,0%	>0,702	35/36,5%
Метастатические боли +	16/44,4%	28/46,7%	>0,827	44/45,8%
Метастатические боли -	20/55,6%	32/53,3%	>0,827	52/54,2%
Низкий объем метастазов	13/36,1%	21/35,0%	>0,913	34/35,4%
Высокий объем метастазов	23/63,9%	39/65,0%	>0,913	62/64,6%
T3	19/52,8%	33/55,0%	>0,835	52/54,2%
T4	17/47,2%	27/45,0%	>0,835	44/45,8%
Глисон ≤7	10/27,8%	19/31,7%	>0,688	29/30,2%
Глисон > 7	26/72,2%	41/68,3%	>0,688	67/69,8%
ПСА ≤ 50 нг/мл	10/27,8%	28/46,7%	>0,070	38/39,8%
ПСА > 50 нг/мл	26/72,2%	32/53,3%	>0,070	58/60,4%

В отношении статуса по шкале ECOG все пациенты были распределены на две подгруппы: балл 0 или балл 1 и более. При этом в общей популяции как общая, так и свободная от прогрессии опухоли выживаемость были достоверно лучше в группе больных со статусом ECOG 0. Несмотря на то, что выживаемость у пациентов с ECOG 0 была выше как в группе комбинированной химиогормонотерапии, так и в группе только гормонотерапии, в популяции комбинированной терапии эти различия были статистически достоверны. Это касалось как общей, так и свободной от прогрессии опухоли выживаемости. Сходная тенденция была продемонстрирована в отношении болевого синдрома, связанного с метастазами и уровнем Глисона >7.

Результаты нашей работы показали отсутствие объективных различий в выживаемости гормонально-наивных пациентов с метастазами при стадии рака простаты T3 и T4 как в группе комбинированной химиогормональной терапии, так и в группе, подвергшейся только гормональной депривации.

Улучшение свободной от прогрессии выжи-

ваемости было зафиксировано у пациентов как с низким, так и с высоким объемом метастазов, получавших комбинированную химиогормональную терапию. Но в выборке с высоким объемом метастазов эти различия были статистически достоверными.

Сравнительный анализ параметров выживаемости больных из I и II группы представил достоверные преимущества в отношении общей и свободной от прогрессии опухоли выживаемости у пациентов первой группы с уровнем общего ПСА ниже 50 нг/мл до начала терапии.

Динамика изменений общего ПСА

В качестве одного из прогностических параметров в данном исследовании использовалось снижение уровня общего ПСА ниже 0,5 нг/мл после начала лечения. Значения надир ПСА оценивались через 6 и 12 месяцев после начала терапии. В первой группе через 6 месяцев у 22,2% пациентов был зафиксирован надир ПСА менее 0,5 нг/мл, тогда как во второй группе эта пропорция составляла только 12,4% (p>0,209). Через 12 месяцев этот показатель для первой и второй групп соответственно составлял 19,6% и

11,2% (p>0,259).

Изучение выживаемости пациентов обеих групп в зависимости от надир ПСА через 6 месяцев после начала терапии показало объективные преимущества у пациентов со значениями этого показателя менее 0,5 нг/мл. Но, наиболее отчетливо эти отличия были выражены в группе комбинированного лечения.

Медиана биохимического рецидива составляла 11,5±1,0 месяца (Q₂₅-Q₇₅ = 10 – 19 месяцев) во всей выборке пациентов. В группе комбинированной химиогормональной терапии она достигала 20,5±1,8 месяца (Q₂₅-Q₇₅ = 14 – 27,5 месяцев), тогда как в группе только андрогенной депривационной терапии не превышала 10,5 месяцев (Q₂₅-Q₇₅ = 8,5 – 16 месяцев) (p<0,001).

Прогностическое значение исследованных

Результаты унивариантного анализа факторов прогноза в отношении выживаемости пациентов из группы комбинированной химиогормональной терапии с применением митоксантрона

Таблица 3

Клинико-морфологические параметры	Живы (n=28)	Умерли (n=8)	P при анализе частотным калькулятором
Возраст более 70 лет (n=13)	11 (39,3%)	2 (25,0%)	>0,142
ECOG 1-2 (n=14)	9 (32,1%)	5 (62,5%)	<0,032
Метастатические боли + (n=16)	10 (35,7%)	6 (75,0%)	<0,033
Высокий объем метастазов (n=23)	21 (75,0%)	4 (50,0%)	>0,465
Глисон более 8 (n=26)	19 (67,9%)	7 (87,5%)	<0,046
Стадия Т3 (n=19)	15 (53,6%)	4 (50,0%)	>0,841
Стадия Т4 (n=17)	13 (46,4%)	4 (50%)	>0,743
Уровень ПСА более 50 нг/мл (n=26)	20 (71,4%)	6 (75,0%)	>0,686
Надир ПСА более 0,5 нг/мл через 6 месяцев после лечения (n=26)	18 (64,3%)	8 (100,0%)	<0,023

Выводы

Комбинированная химиогормональная терапия на основе митоксантрона продемонстрировала объективные преимущества в плане выживаемости, свободной от прогрессии опухоли, у пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты. Однако, достоверных различий в отношении общей выживаемости зафиксировано не было. Среди пациентов данной группы унивариантный анализ представил прогностическое значение таких факторов, как общее состояние (статус по шкале ECOG 1-2), наличие болей, связанных с метастазами, суммарный балл по шкале Глисона и динамика снижения уровня ПСА на фоне лечения.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение побочных эффектов и токсичности комбинированной химиогормонотерапии на основе митоксантрона в сравнении со стандартной андрогенной депривационной терапией у пациентов с метастатическим кастрационно-наивным раком простаты.

Литература

1. Siegel R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *Ca Cancer J. Clin.* - 2015. - Vol. 65. - P. 5-29.
2. Center M.M. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M.M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur. Urol.* - 2012. - Vol. 61(6). - P. 1079-1092.
3. James N.D. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019) /

признаков по данным уни- и мультивариантного анализа

Исследование прогностического значения различных клинико-морфологических параметров опухоли с помощью унивариантного анализа выявило, что выживаемость пациентов с диссеминированным гормоно-наивным раком предстательной железы после комбинированной химиогормональной терапии с применением митоксантрона зависит от их общего состояния (статус по шкале ECOG 1-2), наличия болей, связанных с метастазами, суммарного балла по шкале Глисона и динамики снижения уровня ПСА на фоне лечения (табл. 3). Такие факторы, как возраст, объем метастазов, Т3/ Т4-стадия опухоли, уровень общего ПСА до лечения не являлись статистически значимыми.

- N.D. James, M.R. Spears, N.W. Clarke [et al.] // *Eur. Urol.* - 2015. - Vol. 67. - P. 1028-1038.
4. Scher H.I. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis / H.I. Scher, C.K. Sawyers // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol. 23. - P. 8253-8261.
5. Ahmed M. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective / M. Ahmed, L.C. Li // *Int. J. Urol.* - 2013. - Vol. 20. - P. 362-371.
6. Murphy G.P. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone / G.P. Murphy, S. Beckley, M.F. Brady [et al.] // *Cancer.* - 1983. - Vol. 51. - P. 1264-1272.
7. Murphy G.P. Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer / G.P. Murphy, R.P. Huben, R. Priore // *Urology.* - 1986. - Vol. 28. -P. 36.
8. Pummer K. Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer / K. Pummer, M. Lehnert, H. Stettner [et al.] // *Eur. Urol.* - 1997. - Vol. 32 (suppl). - P. 81-85.
9. Janknecht R.A. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: A randomized multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate / R.A. Janknecht, T.A. Boon, C. Van De Beek [et al.] // *Urology.* - 1997. - Vol. 49. - P. 411.
10. Fontana D. Randomized comparison of goserelin acetate versus mitomycin C plus goserelin acetate in previously untreated prostate cancer patients with bone metastases / D. Fontana, O. Bertetto, G. Fasolis [et al.] // *Tumori.* - 1998. - Vol. 84. - P. 39.
11. De Reijke T.M. Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organisation for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trila / T.M. De Reijke, F.I. Keuppens, P. Whelan [et al.] // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 162. - P. 1658.
12. Gravis G. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (Pca): long-term analysis of the GETUG-AFU-15 phase III trial / G. Gravis, J-M. Boher, F. Joly [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2015. - (GU suppl). - abstr. 140.
13. Sweeney Ch.J. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer / Ch.J. Sweeney, Y.-H. Chen, M. Carducci [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 373. - P. 737-746.

14. James N.D. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476) / N.D. James, M.R. Sydes, M.D. Mason [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2015. - Vol. 33 (suppl). – abstr. 5001.
15. Tannock I.F. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points / I.F. Tannock, D. Osoba, M.R. Stockler [et al.] // J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14. – P. 1756-1764.
16. Kantoff P.W. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study / P.W. Kantoff, S. Halabi, M. Conaway [et al.] // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17. – P. 2506-2513.

Реферат

АНАЛІЗ ОНКОЛОГІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ МІТОКСАНТРОНУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОРМОНАЛЬНО-НАЇВНИМ МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ПРОСТАТИ

Лісовий В.М., Дубініна А.Н., Хареба Г.Г.

Ключові слова: метастатичний гормоно-наївний рак простати, хіміогормонотерапія, андрогенна деприваційна терапія, мітоксантрон.

Робота присвячена вивченню онкологічної ефективності комбінованої хіміогормональної терапії на основі мітоксантрон у пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним раком простати. У дослідження увійшли 96 пацієнтів, які були розділені на дві групи: I - група комбінованої терапії, яка включала лікування мітоксантроном на тлі андрогенної депривації (n=36), і II - група тільки андрогенної деприваційної терапії (n=60). Хворим першої групи проводили протипухлинне лікування за схемою: мітоксантрон (12 мг / м² 1 раз в 21 день внутрішньовенно) / преднізолон 5 мг / добу + андрогенна депривація. Кожному пацієнту було проведено 6 курсів хіміотерапії. Андрогенну деприваційну терапію виконували за допомогою 2-сторонньої орхектомії або аналогів рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону (ЛГРГ). Пацієнти обох груп мали подібні характеристики за всіма основними параметрами. При порівнянні показників виживання пацієнтів різних груп відзначена достовірно краща виживаність, вільної від прогресії пухлини, серед хворих, які піддалися комбінованій хіміогормональній терапії (Me=21,5±2,4 в порівнянні з Me=9,0±0,7; p<0,001). Медіана виживання без прогресії пухлини була на 11,5 місяців довше у пацієнтів I групи. Параметри загальної виживаності також були краще в даній вибірці пацієнтів, однак ці відмінності не були статистично достовірними (Me=54,5±4,2 в порівнянні з Me=44,5±3,1; p>0,118). Комбінована хіміогормональна терапія на основі мітоксантрон продемонструвала об'єктивні переваги в плані виживання, вільної від прогресії пухлини. Однак, достовірних відмінностей щодо загальної виживаності серед пацієнтів обох груп зафіксовано не було.

Summary

ANALYSIS OF ONCOLOGIC RESULTS OF COMBINED HORMONAL THERAPY AND CHEMOTHERAPY BASED ON MITOXANTRONE IN PATIENTS WITH HORMONE-NAÏVE METASTATIC PROSTATE CANCER

Lisovyi V.M., Dubinina A.N., Khareba H.H.

Key words: metastatic hormon-naïve prostate cancer, chemotherapy and hormonal therapy, androgenic deprivation, mitoxantrone.

The article presents the study of the effectiveness of the combined chemotherapy and hormonal therapy based on mitoxantrone in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. 96 patients were involved in this investigation, they were divided into two groups: the first group took the complex therapy included mitoxantrone and androgenic deprivation (n=36), and the second group included only androgenic deprivation therapy (n=60). Antineoplastic therapy was carried out according to the following scheme (patients of the first group): mitoxantrone (12 mg/ m² once in 21 day intravenously) / prednisolone 5 mg/ day+ androgenic deprivation. Each patient received 6 courses of chemotherapy. Androgenic deprivation therapy was carried out according to analogues of LHRH. The patients of the both groups had the similar peculiarities according to main parameters. Improved survivability, free from tumour progression compared to those in the patients who underwent complex chemotherapy and hormonal therapy (Me=21,5±2,4 in comparison with Me=9,0±0,7; p<0,001). Median survivability without tumour progression was by 11,5 months longer in the patients of the first group. Parameters of general survivability were also better in this group of patients, but these differences were not statistically accurate (Me=54,5±4,2 compared with Me=44,5±3,1; p>0,118). Complex chemotherapy with hormonal treatment based on mitoxantrone intake demonstrated objective advantages concerning survivability free from tumour progression. But accurate differences of general survivability were not recorded among patients of both groups.

УДК 617-089: 620.3

Литвак О.О., Хабрат Б.В., Лисенко Б.М., Хабрат А.Б.

ДИФЕРЕНЦІЙНЕ ЗАСТОСУВАННЯ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ СУБМУКОЗНОЇ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

Мета даної роботи - поліпшення репродуктивного здоров'я жінок репродуктивного віку, хворих на субмукозну міому матки, шляхом удосконалення малоінвазивної техніки хірургічного втручання. Використання індивідуально-диференційного застосування малоінвазивних методів хірургічного лікування у пацієнок репродуктивного віку, а саме запропонованого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічної асистенцією та з накладанням ендоскопічних швів на стінку матки під гістероскопічним контролем в ситуаціях, які потребують об'єктивної оцінки спроможності стінки матки у ділянці видаленого вузла, вочевидь, сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності хворих (через 6 годин після операції), зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, а також дозволяє відновити та покращити репродуктивну функцію шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин в міометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації. На сьогоднішній день проводиться оцінка стану фертильної функції у пацієнок репродуктивного віку після застосування у них комбінованого оперативного лікування міоми матки у віддаленому періоді на підставі морфофункціонального та імуногістохімічного вивчення рецепторного апарату ендометрію, його реакцію на операційний стрес в порівнянні з традиційними оперативними методиками.

Ключові слова: міома матки, гіперплазія ендометрію, тиреоїдна дисфункція, репродуктивний вік, безпліддя, гістероскопія, міоектомія, лапароскопія.

Вивчення стану репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнок після хірургічного лікування субмукозної міоми матки проводилося в рамках комплексної НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій», № держ. реєстрації 0114U002120.

Вступ

Однією з найбільш розповсюджених патологій в структурі гінекологічної захворюваності є доброякісні пухлиноподібні захворювання матки, які займають відповідно 25-57%. За даними літератури, серед жінок сучасної популяції, частота виявлення лейоміоми матки знаходиться в коливаннях від 20% до 77% та у 25-35% жінок репродуктивного віку [6, 7, 8] Проблему хірургічного лікування міоми матки висвітлено у великій кількості публікацій, над її розв'язанням працює багато наукових колективів, проте, одним із найактуальніших питань цього наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного хірургічного лікування, особливо у жінок репродуктивного віку [9]. Статистичний аналіз результатів ендоскопічного лікування міоми матки, свідчить, що повторні оперативні втручання проводяться у 55% пацієнок, вагітність настає після операції лише у 23,5 % хворих репродуктивного віку протягом перших 6 місяців, протягом 1 року - в 28 %, 3 років -14,0-%, а більше 3 років - в 7 % випадків від загального числа відновлення репродуктивної функції, нормалізація менструальної функції після операції відбувається у 65% жінок. Разом із тим, в сучасній літературі недостатньо розроблені практичні рекомендації щодо алгоритму ведення таких хворих [1, 2, 3].

Мета дослідження

Поліпшення репродуктивного здоров'я жінок, хворих на субмукозну міому матки, шляхом удосконалення малоінвазивної техніки хірургічного втручання.

Завдання дослідження:

1. Оптимізувати алгоритм ведення хворих на субмукозну міому матки шляхом індивідуально-диференційного застосування малоінвазивних методів лікування субмукозної міоми матки.

2. Дослідити стан фертильної функції у пацієнок репродуктивного віку після застосування у них комбінованого оперативного лікування міоми матки з субмукозним розташуванням вузлів у віддаленому періоді на підставі вивчення результатів клініко-інструментальних досліджень.

Поставлені задачі вирішувалися тим, що в хірургічному лікуванні міоми матки субмукозного розташування у жінок репродуктивного віку використовується індивідуально-диференційний підбір застосування малоінвазивних методів хірургічного лікування субмукозної міоми матки, в залежності від топографічної класифікації субмукозних міоматозних вузлів (рис. 1).

Алгоритм комбінованого оперативного лікування міоми матки з субмукозним розташуванням вузлів у жінок репродуктивного віку.

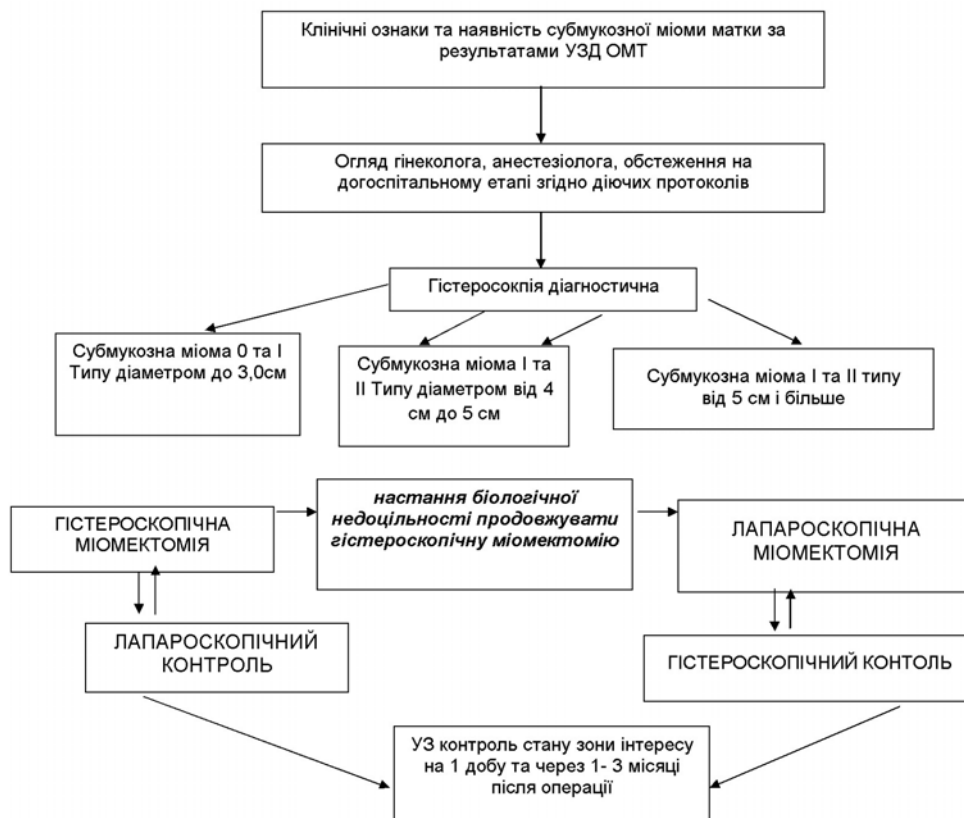


Рис. 1. Алгоритм комбінованого оперативного лікування міоми матки з субмукозним розташуванням вузлів у жінок репродуктивного віку. Об'єкт та обсяг дослідження, групи порівняння.

Об'єкт дослідження: міома матки.

Обсяг дослідження – 160 міомектомій, з яких 100 виконано з використанням гістероскопічної техніки (I група) та 60 із застосуванням комбінованого способу, гістероскопія з лапароскопічною асистенцією (II група). Контрольну групу склали 40 практично здорових жінок.

Методи дослідження

Пацієнтки були обстежені згідно клінічних протоколів, затверджених МОЗ України від 31.12.04 № 676 і від 27.12.06 № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Усі досліджувані були рандомізовані за основними показниками стану соматичного здоров'я, за виразністю клінічної симптоматики та перебігу екстрагенітальної патології. Клінічне та лабораторно-інструментальне спостереження жінок після міомектомії проводили протягом 3 міс з кратністю обстеження: при виписці зі стаціонару, через 1 міс, 3 міс після операції. У разі настання вагітності, спостереження продовжували протягом всієї вагітності до пологів. Хірургічні втручання у пацієнток виконували на базі центру малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС. Лапароскопію виконували, застосовуючи обладнання «Karl Storz, Німеччина», набори інструментів фірми «ППП-Казань» та «Karl Storz, Німеччина». Для екстракції макроп-

репарату з черевної порожнини використовували метод морцеляції (троакальний доступ, морцелятор Штейнера (Karl Storz, Німеччина)). Накладання ендоскопічних швів виконували напівзигнутими голками, використовуючи інтракорпоральні техніки зав'язування вузлів. Гістерорезектоскопію виконували за допомогою резектоскопу (Karl Storz, Німеччина) зовнішнім діаметром 15 мм, з використанням неелектролітичних низькомолекулярних розчинів, що нагнітались за допомогою помпи Hamou Endomat (Karl Storz, Німеччина).

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні (ТУЗД) пацієнток з субмукозною міомою матки (СММ) дотримувались клініко-ультразвукової класифікації лейоміоми згідно наказу МОЗ України №582 від 15.12.2003 р., а також топографічної класифікації міоматозних вузлів (за Wamsteker & DE Blok, 1995). Дослідження розмірів і макроструктури матки та кровотоку в маткових артеріях проводили методом ТУЗД із застосуванням кольорового доплерівського картування і енергетичного доплера на ультразвуковому комп'ютерному томографі ACUSON I28-XP із застосуванням трансвагінального датчика (7,5-8,0 МГц) в ранню фолікулярну фазу для виключення коливань кровопоста-чання внутрішніх статевих органів залежно від фази циклу, з вивченням структури та органного кровотоку матки, шляхом реєстрації кривих швидкостей кровоплину в артеріях з кількісним та якісним аналізом доплерівських спектрограм:

визначали максимальну систолічну швидкість кровоплину (МСШК) і кінцеву швидкість діастолічного кровоплину (КДШК), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), систолодіастолічне відношення (СДВ) (Стрижаков А.М. та співавт., 1990). Повноцінність репарації в зоні рубця на матці оцінювали суб'єктивно за термінами зникнення характерних гіперехогенних артефактів від синтетичного шовного матеріалу, яким ушивали ложа видалення вузлів. Тканинну перфузію міометрію вивчали за допомогою ультразвукової методики 3D -PDA (Three-dimensional power Dopplerangiography), що входить до програми VOCAL (Virtual Organ Computer - Aided Analysis). У ручному режимі ділянки міометрію вимірювали в сагітальних і фронтальних площинах. Для кожної площини робили 12-20 ехозрізів матки. За допомогою програми VOCAL автоматично розраховували об'єм міометрію (мл) і індекси тривимірного енергетичного доплера:

– індекс васкуляризації (VI), який відображає

кількість судин у тканини і визначається як відсоток кольорових вокселів в обсязі (%);

– індекс потоку (FI), котрий відповідає середньому значенню кольору (градація від 0 до 100) та свідчить про середню інтенсивність перфузії;

– індекс потоку васкуляризації (VFI), котрий віддзеркалює як васкуляризацію, так і перфузію в тканинах, і визначається як середнє значення кольору всіх вокселів досліджуваного об'єму (градація від 0 до 100).

Дослідження проводились тільки за умови добровільного письмової згоди жінок. Статистичну обробку проводили за допомогою програм Statistica-5, Statistica v.-8).

Результати досліджень та їх обговорення

Детальне вивчення анамнестичних даних пацієнток основної та групи порівняння було з'ясовано, що на тлі нібито видимої розбіжності між дослідницьким групами визначається наявність зальної тенденції порушень соматичного (СЗ) та репродуктивного здоров'я (РЗ) (рис. 2).

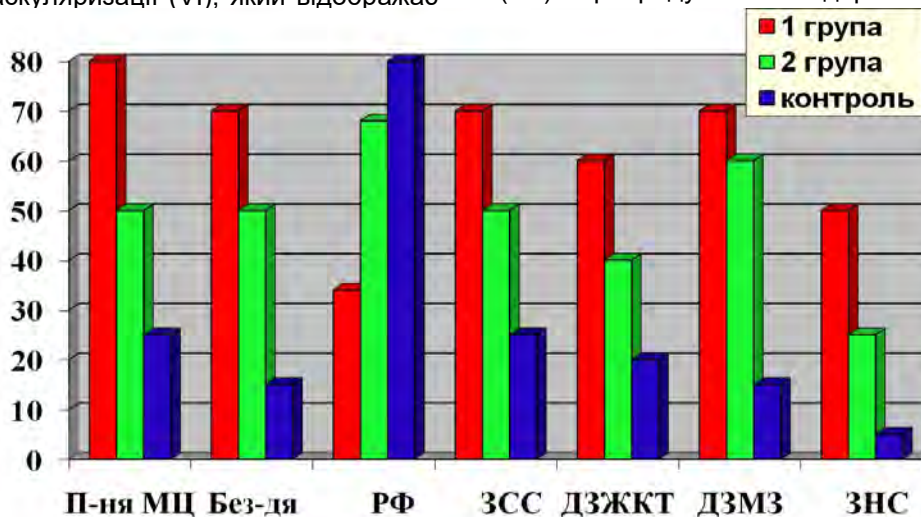


Рис. 2. Розподіл порушень соматичного та репродуктивного здоров'я.

Примітка: П-МЦ - порушення менструального циклу; Без-дя - безпліддя первинне; РФ - реалізація репродуктивної функції (пологи); ЗСС - захворювання серцево-судинної системи; ДЗЖКТ - доброякісні захворювання шлунково-кишкового тракту; ДЗМЗ - доброякісні захворювання молочної залози; ЗНС - захворювання нервової системи.

В результаті проведених гормонально-метаболических досліджень в обох досліджуваних групах, в порівнянні з отриманими даними поміж собою та з результатами контролю, виявили патологічні зсуви гормонального профілю, характерні для ановуляторних порушень менструально-оваріального циклу та гіпергонадних змін по естрогеновій гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляторній системі.

Аналіз даних, отриманих під час оперативного лікування, продемонстрував, що в І-й основній групі (n=100), діаметр одиночної міоми матки в середньому складав 25,6±1,2 мм. Середня тривалість операції – 25,3±1,9 хв. Загальна крововтрата в середньому склала 50,3±3,9 мл.

При гістероскопії технічні труднощі виникали при розмірах II типу субмукозного вузла більше

30 мм, з УЗ ознаками його посиленого кровопостачання та відсутності візуалізації чітких меж псевдокапсули. При резекції субмукозних міоматозних вузлів з середнім діаметром 40,3±0,8 мм переходили до виконання лапароскопічної міомектомії в тому випадку, коли неможливо було видалити субмукозний міоматозний вузол протягом 30-40 хв. Накладання ендоскопічних швів під контролем гістероскопа проводилося, якщо під час лапароскопічної міомектомії не було проникнення в порожнину матки. Тривалість оперативного втручання коливалася від 35,0 до 55,0 хвилин і в середньому склала 47,9±5,7 хвилин, об'єм крововтрати ось 30,0 до 150,0 мл, в середньому 45,2±5,3мл. Середня тривалість госпіталізації склала 2,5±1,4 днів

В II-й групі порівняння (n=60), виконували гіс-

терорезекцію субмукозних міоматозних вузлів з середнім діаметром 30,3±0,8 мм. Комбінований спосіб, гістероскопія з лапароскопічною асистенцією, застосовувався при наявності субмукозних міоматозних вузлів II-го типу з середнім діаметром 32,3±0,5мм. Під час гістероскопічної міомектомії, у разі просвічування працюючої резектопетлі крізь стінку матки з боку черевної порожнини (лапароскопічний контроль цілісності стінки матки), виконувалося ушивання стінок матки в ділянці дефекту під гістероскопічним контролем. Серед пацієнок II-ї групи порівняння у 15 %, було проведено накладання ендоскопічних швів на ділянку матки в зв'язку з високим ризиком неспроможності стінки матки у ділянці видаленого вузла.

Перехід з гістероскопії на лапароскопію в II групі відмічався в 5% клінічних випадків. Середня тривалість операції склала 26,3±4,9 хв. Зага-

льна середня крововтрата склала в середньому 25,2±5,3 мл. Ранній післяопераційний період протікав без ускладнень у пацієнок обох груп, з метою знеболення призначалися ненаркотичні анальгетики. Застосування наркотичних анальгетиків не знадобилося, оскільки больовий синдром не був вираженим.

У в II групі вивчення кровоплину в маткових артеріях демонструвало практично однакову динаміку показників в правій і лівій маткових артеріях і не відрізнялися від показників здорових жінок групи контролю вже через 1 місяць після операції, тоді як у I-й групі показники кровоплину в маткових артеріях нормалізувалися тільки на 3-му післяопераційному місяці (табл. 1). Це свідчить про структурно-морфологічну єдність макроциркуляторного русла в судинному басейні матки пацієнок II-ї групи.

Таблиця 1

Показники швидкості кровоплину в маткових артеріях в досліджуваних групах після міомектомії через 1 міс (M ± m)

Групи				
	показники	I-ша (n=100)	II-га (60)	Контроль (n=40)
Права маткова артерія	МСШК см/с	34,6±0,95*	25,4±0,99	25,6±0,95
	КШДК см/с	4,73±0,19*	3,56±0,19	3,33±0,19
	ІР	0,93±0,02*	0,75 ±0,02	0,65±0,02
	ПІ	3,54±0,33*	2,41 ±0,32	2,46±0,33
Ліва маткова артерія	МСШК см/с	36,56±0,33*	28,1±0,93	27,2±0,33
	КШДК см/с	3,95±0,22*	3,77±0,19	3,75±0,22
	ІР	0,91±0,22*	0,65 ±0,02	0,65±0,02
	ПІ	3,43±0,31*	2,41 ±0,33	2,41 ±0,33

Примітка: * - p<0,05 (рівень достовірності різниці між I-ю та II-ю групами).

Практично у 82% пацієнок II-ої групи після операції на доплерограмі кровоплину в матковій артерії відзначали конверсію нульового і реверсного діастолічного компоненту швидкості кровоплину, що переважали до початку лікування, на позитивний високоамплітудний діастолічний тип кровоплину, який характерний для судинних систем з низькою резистентністю і хорошим кро-

вопостачанням органів.

Про поліпшення кровопостачання у пацієнок в зоні операційної альтерації матки свідчили достовірно вищі показники перфузії на межі міометрій/ендометрій (індекси васкуляризації (VI), інтенсивності кровоплину (FI) та перфузії (VFI) (p < 0,05)), у пацієнтів II-ї групи, ніж у I-й групі (табл. 2).

Таблиця 2

Характер перфузії на межі міометрій/ендометрій в післяопераційний період через 1 міс (M ± m)

групи	I-ша(n=100)	II-га(60)
VI	34,6±0,95*	9,12±0,16
FI	4,73±0,19*	26,4±0,6
VFI	0,93±0,02*	5,32±0,16

Примітка: * - p<0,05 (рівень достовірності різниці між групами).

Аналіз відновлення репродуктивної функції серед пацієнок обох досліджуваних груп після міомектомії показав, що в I групі вагітність мала місце в 37,5% випадках, в II групі завагітніли 46,9%. Пологи через природні пологові шляхи пройшли в 38% випадках у пацієнок I групи, та у 60% II групи. Решта випадків пологів у жінок обох досліджуваних груп закінчились кесарським розином.

Висновки

Використання індивідуально-диференційного застосування малоінвазивних методів хірургічного лікування у пацієнок репродуктивного віку, а саме - запропонованого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією

та з накладанням ендоскопічних швів на стінку матки під гістероскопічним контролем в ситуаціях, які потребують об'єктивної оцінки спроможності стінки матки у ділянці видаленого вузла, вочевидь сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності хворих (через 6 годин після операції), зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, а, також, дозволяє відновити та покращити репродуктивну функцію шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин в міометрії, що прискорює елімінацію згортків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується проведення оцінки стану фертильної функції у пацієнток репродуктивного віку після застосування у них комбінованого оперативного лікування міоми матки будь-якого розташування у віддаленому періоді на підставі морфофункціонального та імуногістохімічного вивчення рецепторного апарату ендометрію, його реакцію на операційний стрес у порівнянні з традиційними оперативними методиками.

Література

1. Базанов П.А. Миома матки и нарушения репродуктивной функции / П.А. Базанов, Н.И. Волков // Проблемы репродукции. - 2002. - № 4. - С. 16-18
2. Бурлев В.А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки / В.А. Бурлев // Пробл. репродукции. - 2007. - Т. 13, № 1. - С. 26-33.

3. Давыдов А.И. Возможности 3D трансвагинальной эхографии в диагностике доброкачественных заболеваний матки и ее придатков / А.И. Давыдов, М.А. Стрижаков, С.В. Вороной // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2006. - № 1. - С. 47-52.
4. Каменецкий Б. Допплерометрия кровотока в сосудах матки как прогностический фактор при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции / Б. Каменецкий // Пробл. репродукции. - 2001. - № 4. - С. 4-17.
5. Капушева Л.М. Оперативная гистероскопия / Л.М. Капушева // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 1. - С. 53-59.
6. Самойлова Т.Е. Оптимизация лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т.Е. Самойлова. - М., 2006. - 38 с.
7. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. - М. : МИА, 2006. - 174 с.
8. Стрижаков А.Н. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - № 4. - С. 7-18.
9. Dubuisson J.B. Laparoscopic myomectomy fertility results / J.B. Dubuisson, C. Chapron, A. Jaucormier, K. Babaki-Fard // Ann. NY. Acad. Sci. - 2001. - № 943. - P. 269-275

Реферат

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБМУКОЗНОЙ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Литвак Е.О., Хабрат Б.В., Лысенко Б.М., Хабрат А.Б.

Ключевые слова: миома матки, гиперплазия эндометрия, тиреоидная дисфункция, репродуктивный возраст, бесплодие, гистероскопия, миомэктомия, лапароскопия.

Цель данной работы - улучшение репродуктивного здоровья женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки путем усовершенствования малоинвазивной техники хирургического вмешательства. Использование индивидуально-дифференцированного применения малоинвазивных методов хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста, а именно предложенного комбинированного способа гистероскопии с лапароскопической ассистенцией и с наложением эндоскопических швов на стенку матки под гистероскопическим контролем в ситуациях, требующих объективной оценки способности стенки матки в области удаленного узла, очевидно, способствует снижению интраоперационной кровопотери, уменьшению объема инфузионной терапии, раннему восстановлению двигательной активности больных (через 6 часов после операции), уменьшению длительности пребывания больных в стационаре после оперативного лечения, а также позволяет восстановить и улучшить репродуктивную функцию путем сохранения относительного количества функционирующих сосудов в миометрии, что ускоряет элиминацию сгустков крови из микроциркуляторного русла в зоне альтерации. На сегодняшний день проводится оценка состояния фертильной функции у пациенток репродуктивного возраста после применения у них комбинированного оперативного лечения миомы матки в отдаленном периоде на основании морфофункционального и иммуногистохимического изучения рецепторного аппарата эндометрия, его реакцию на операционный стресс по сравнению с традиционными оперативными методиками.

Summary

DIFFERENTIATED APPLYING OF MINI-INVASIVE SURGICAL TECHNIQUES IN TREATMENT OF UTERINE SUBMUCOUS MYOMA IN CHILDBEARING-AGED WOMEN

Lytvak Ye.O., Khabrat B.V., Lysenko B.M., Khabrat A.B.

Key words: uterine fibroids, endometrial hyperplasia, thyroid dysfunction, child-bearing age, infertility, hysteroscopy, myoectomy, laparoscopy.

The purpose of this work is to improve the reproductive health of childbearing-aged women with uterine submucous myoma by improving mini-invasive surgery techniques. Patient-centered approach enables to choose proper mini-invasive surgical techniques for the patients, and namely the combined method of hysteroscopy with laparoscopic assistance and putting endoscopic sutures onto the uterine wall under hysteroscopic guidance, e.g. in cases requiring an objective assessment of the capacity of the uterine wall in the area of difficult of access fibroids. This approach considerably reduces intraoperative blood loss, and in turn, the necessity in infusion therapy, promotes early restoration of motor activity of patients (6 hours after surgery), reduced length of hospital stay, and improves reproductive function by preserving the functioning vessels in the myometrium that accelerates elimination of blood clots from microvasculature bed in the site of alteration. The assessment of childbearing function in patients who underwent through combined surgical treatment of uterine fibroids in the remote period is based on morphofunctional and immunohistochemical study of endometrial receptor system and its operational response to stress compared to traditional operative techniques.

УДК 616.216-002-006.5-089.87-085.371-037

Лупир А.В.

РЕЗУЛЬТАТИ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІПОЗНИМ РИНОСИНУЇТОМ ТА ПРОТОКОЛ ОЦІНКИ ПОДАЛЬШОГО ПРОГНОЗУ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БАКТЕРІАЛЬНОЇ АУТОВАКЦИНИ

Харківський національний медичний університет

Досліджено 300 пацієнтів обох статей у віці 17–77 років з поліпозним риносинуїтом із застосуванням поглиблених клінічних, клініко-епідеміологічних, клініко-інструментальних, патоморфологічних, біохімічних, імунологічних, імуноферментних методів. За допомогою факторного аналізу встановлено 6 основних факторів, спільною дією яких пояснюється 54 % варіативності показників. Дією двох найпотужніших факторів («клініко-імунозапального» і «клініко-патоморфологічного фактора») пояснюється 46,47 % змінності показників. Факторні оцінки за найбільш потужним «клініко-імунозапальним фактором» з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з уперше виявленим ПРС і його рецидивом. Розроблено протокол прогнозування рецидиву ПРС, який розширює арсенал засобів діагностики та профілактики захворювання, підвищує їх ефективність, що обумовлює доцільність його практичного застосування у цій категорії пацієнтів. Перспективою подальших досліджень є розробка прогностичної дискримінантної моделі доцільності застосування бактеріальної аутовакцини у пацієнтів з поліпозним риносинуїтом.

Ключові слова: поліпозний риносинуїт, патогенез, лікування, аутовакцина, ефективність, прогноз.

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення та моделювання гострих та хронічних патологічних процесів ЛОР-органів для підвищення ефективності їх лікування», № держ. реєстрації 0116U004985.

Вступ

Захворювання на поліпозний риносинуїт (ПРС) відноситься до найбільш розповсюджених і постійно зростаючих в загальній структурі патології ЛОР органів [1, 2]. Механізми утворення і рецидивування поліпів носа пов'язані з багатьма факторами, які залишаються нез'ясованими до кінця і тепер.

На сьогоднішній день існує понад десяти теорій розвитку поліпів [1, 3]. Найбільш визнаною є запальна теорія, яка розглядає поліпозний процес порожнини носа як реакцію на хронічне запалення, що призводить до гіперплазії та гіпертрофії слизової оболонки, тобто назальний поліпоз є кінцевою стадією хронічного запального процесу. Основоположним фактором цієї теорії, який запускає та підтримує хронічне запалення, є мікрофлора верхніх дихальних шляхів [4]. Окрім цього, існує ціла низка гіпотез, які базуються на наявності впливу триггерного фактору інфекційного ґенезу (бактерій, грибів, вірусів), у результаті якого страждає місцева імунна відповідь у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів [5]. При цьому виникає надлишкова продукція інтерлейкінів 5, 8, еозінофільна інфільтрація тканин, локальний синтез антиген-специфічних Ig E, що здатні викликати тривале повільно протікаюче хронічне запалення з руйнуванням тканини, ремоделюванням слизової оболонки й утворенням поліпів [6, 7].

З огляду на вищевказане, актуальною є проблема пошуку оптимального протирецидивного лікування ПРС, розвиток якого відбувається за активної участі імунологічних зрушень. Дотепер немає стандарту для лікування ПРС, який спроможний повністю забезпечити видужання й запобігти рецидиву. До цього часу основним методом лікування хворих на ПРС залишається хіру-

ргічний. Однак він не гарантує відсутність рецидивів захворювання. Тому багато вчених шукають і розробляють нові засоби та методи протирецидивної терапії. Пошук нових підходів до лікування ПРС є актуальним не тільки через частий рецидив, але й через велику поширеність цього захворювання.

Мета дослідження

Враховуючи наявність запального фактору у патогенезі ПРС (захворювання є проявом імунного запалення, у розвитку якого провідну роль відіграють різного роду умовно-патогенні мікроорганізми), метою роботи було дослідження використання у протирецидивному лікуванні вакцинації бактеріальною аутовакциною.

Матеріал і методи дослідження

З метою інтегральної оцінки клінічних, клініко-епідеміологічних, імунологічних, загальноморфологічних, імуногістохімічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування бактеріальної аутовакцини в системі протирецидивної терапії поліпозного риносинуїту здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних обстеження 300 пацієнтів з ПРС у віці 18–77 років на базі ЛОР-клініки Харківського національного медичного університету, комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова протягом 2000–2009 років як підґрунтя розробки новітніх діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Комплексну оцінку даних з метою пошуку множинних взаємозв'язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу. З цією метою деякі якісні (катего-

рійні) показники було перетворено у кількісні з їх бальною оцінкою. Так, бальну оцінку ступеня поліпозу виражали через поширеність поліпів в порожнині носа: 1 бал — середній носовий хід, 2 бали — середній та загальний носові ходи, 3 бали — обтурація порожнини носа з обох сторін або будь-якої половини носа. Бальна оцінка характеру виділень полягала у присвоєнні 0 балів за їх відсутності, 1 балу — за їх слизового характеру, 2 балів — серозного, 3 балів — гнійного. Морфологічну міру зрілості поліпа виражали через її ранговий номер: 1 бал — молодий, 2 бали — зрілий, 3 бали — старий.

Результати досліджень та їх обговорення

До аналізу було включено 61 перемінну, на підставі взаємозв'язків між якими виділено 6 факторів, які у сукупності пояснювали 53,72 % всієї варіативності емпіричних даних.

При цьому, ранжування виявлених факторів за потужністю їх впливу (за низхідною) показало, що фактор 1 (найпотужніший) пояснював 34,26 % всієї варіативності змінних, тоді як решта п'ять факторів чинили значно слабший вплив.

Серед перемінних мали місце певні констеляції — 46,47 % всіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені двома латентними причинами вищого ступеня, тобто дією двох факторів (а шістьма факторами пояснювалося вже більше половини варіативності).

Встановлено факторні навантаження шести виділених факторів на рівні $\geq 0,46$, серед перемінних з нижчими навантаженнями починалися перехресні кореляції, тобто одна перемінна входила у декілька факторів.

Беручи до уваги показники, які навантажували найпотужніший фактор 1 (кількість операцій щодо ПРС в анамнезі, функціональний стан носового дихання, ступінь порушення функції нюхового аналізатора, рухова активність миготливого епітелію, кількість Т-лімфоцитів (CD2, CD3, CD4, CD8), кількість В-лімфоцитів CD19, загальна кількість лейкоцитів, ІВЛ, фагоцитарний показник, фагоцитарний індекс, Ig A, M, G, активність ПЦК, ЦІК, С3 і С4 компоненти комплексу), він отримав назву «клініко-імунозапальний фактор». При цьому показники, які знаходилися на позитивному полюсі фактора, набували високих значень (зростали), а показники на негативному полюсі фактора — мали низькі значення.

Сукупною дією фактора 1 разом з другим за значущістю фактором (фактором 2) пояснювалася майже половина (46,47 %) варіативності показників.

Враховуючи перемінні, які входили до складу фактора 2 (бальна оцінка поширеності поліпів в порожнині носа, морфологічна міра зрілості поліпа, вміст у інфільтратах строми поліпів: Т-лімфоцитів CD4, CD8, індекс CD4/CD8, CD16, клітин-носіїв HLA-DR антигена, клітин-продуцентів Ig M, Ig G, Ig E, активність у тканині

поліпа ГК, ФФК, ЛДГ, КФК), йому було дано назву «клініко-патоморфологічний фактор».

Фактори 3, 4, 5 і 6 у меншій мірі впливали на варіативність показників, проте, цікавим є те, що їх навантажували певні групи показників.

Так, фактор 3, йому дано назву «імунорегуляторний фактор», навантажувався показниками концентрації цитокінів ІЛ-1 β , 2, 6, 10, ІФН- γ та ПГ E₂ у сироватці крові.

З огляду на те, що навантаження фактора 4 включало переважно характеристики етіологічного інфекційного фактора та відповідних клінічних проявів (бальну оцінку характеру виділень, середню кількість у носоглотці *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, титр антитіл до ЛПС *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, ІІМ з ЛПС *Klebsiella pneumoniae*, зі стрептолізином-О *Streptococcus pyogenes*, з протеїном А *Staphylococcus aureus*), йому було присвоєно назву «клініко-мікробіологічний фактор».

Факторові 5 виявилось властивим навантаження показниками переважно локального імунного та неімунного захисту (вмістом у РГС: секреторного Ig A, мономірного Ig A, Ig G, лактоферину, ІФН- γ), за що він і отримав назву «фактор порушення локального захисту».

Нарешті, фактор 6 навантажувався здебільшого клінічними, антроподемографічними та епідеміологічними показниками (віком, тривалістю анамнезу ПРС, кількістю ГРЗ за останній рік, поширеністю ПРС у регіоні перебування пацієнта), з огляду на що його було названо «епідеміолого-демографічним фактором».

На наступному етапі досліджувалася вираженість факторів у групах пацієнтів з уперше діагностованим ПРС і рецидивуючим перебігом захворювання. Встановлено статистично вірогідні відмінності між факторними оцінками в усіх групах за $p < 0,01$.

Враховуючи перемінні, які навантажували фактори, зазначені положення можна інтерпретувати наступним чином: для пацієнтів групи уперше діагностованого ПРС характерними є високі рівні інтенсивності імунного запалення, змін мікробіоценозу за низьких значень дисфункції локального захисту та клініко-епідеміологічних показників. Напроти, за чергового рецидиву ПРС, поряд із незмінним домінуванням імунозапальних зрушень, зростає значення клініко-морфологічного фактора, депресійних змін специфічного та неспецифічного локального захисту та імунологічного фактору в цілому.

Для використання результатів дослідження з метою стратифікації ризику розвитку ускладнень за 22 клінічними ознаками розподілено показники інформативності та їх прогностичного значення

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу пі-

Актуальні проблеми сучасної медицини

для застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу.

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка

включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти (табл.).

Таблиця
Прогностичний протокол оцінки ефективності застосування
бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	Прогностичне значення (пат)
1	Кількість операцій щодо ПРС в анамнезі	немає	-8,9
		1–3	+4,0
		4–5	+4,1
		понад 5	+9,5
2	Морфологічна міра зрілості поліпа	молодий	+4,8
		зрілий	+2,5
		старий	-3,7
3	Титр антитіл до <i>Streptococcus pyogenes</i> , log ₂	0,0–5,0	-8,0
		понад 5,0	+2,7
4	Титр антитіл до <i>Staphylococcus aureus</i> , log ₂	0,0–4,0	-4,0
		понад 4,0	+10,0
5	Титр антитіл до ЛПС <i>Klebsiella pneumoniae</i> , log ₂	2,0–4,0	-5,2
		понад 4,0	+2,0
6	Чисельність поліпів	одиночні	-5,4
		множинні	+2,2
7	Поширеність патологічного процесу в БНП	решітчастий лабіринт	+1,8
		верхньощелепний синус і решітчастий лабіринт	+1,7
		лобний синус	-1,5
		гемісинусит	-1,2
		пансинусит	+1,6
8	Локалізація поліпів	середній носовий хід	+1,2
		середній і загальний носовий хід	+1,7
		обтурація порожнини носа з обох сторін або будь-якої половини носа	+1,9
9	Сторона ураження	однобічний ПРС	-3,3
		двобічний ПРС	+7,3
10	Середня кількість <i>Klebsiella pneumoniae</i> у носоглотці через 1 місяць після лікування, КУ/мл	до 10 ⁴ 10 ⁴ і більше	-2,9 +0,9
11	Середня кількість <i>Staphylococcus aureus</i> у носоглотці через 1 місяць після лікування, КУ/мл	до 10 ⁴ 10 ⁴ і більше	-2,9 +1,4
12	Середня кількість <i>Streptococcus pyogenes</i> у носоглотці через 1 місяць після лікування, КУ/мл	до 10 ⁴ 10 ⁴ і більше	-2,9 +3,4
13	Кількість ГРЗ за останній рік	0	-0,8
		1–2	+0,1
		3–4	+0,6
		понад 4	+1,1
14	Рухова активність миготливого епітелію, хв.	10–20	-1,2
		20–30	+0,7
		30–60	+1,1
		понад 60	+2,2

За кожною клінічною ознакою визначали її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез склала 19,8, що визначено згідно формулі $(1-\alpha)/\beta$, де α — припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко — 0,01); β — припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко — 0,05).

По досягненню порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик рецидиву ПРС міні-

мальний; якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик рецидиву ПРС невизначений; якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик рецидиву ПРС високий.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінки ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу проведено шляхом динамічного спостереження за пацієнтами. Загалом, за весь час спостереження у вірогідно більшій кількості випадків встановлено високий прогностичний ризик несприятливого виходу ($p=0,01$), помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 3 %, що є клінічно допус-

тимим.

Таким чином, проведення факторного аналізу дозволило встановити ключові фактори розвитку поліпозного риносинуситу, а розробка прогностичного протоколу розширило можливості щодо ранньої діагностики та профілактики рецидиву захворювання.

Висновки

1. В результаті проведеного факторного аналізу встановлено 6 основних факторів, спільною дією яких пояснюється 53,72 % варіативності показників за ПРС. Дією двох найпотужніших факторів («клініко-імунозапального» і «клініко-патоморфологічного фактора») пояснюється 46,47 % змінності показників. Факторні оцінки за найбільш потужним «клініко-імунозапальним фактором» з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з уперше виявленим ПРС і його рецидивом.

2. Розроблений прогностичний протокол розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування рецидиву ПРС, що обумовлює доцільність його практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

Перспективою подальших досліджень є розробка прогностичної дискримінантної моделі до-

цільності застосування бактеріальної аутовакцини у пацієнтів з поліпозним риносинуситом.

Література

1. Козлов В. С. Полипозный риносинусит: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению / В. С. Козлов, Е. Л. Савлевич // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 4. – С. 95–99.
2. Сафарова Н. И. Комплексное лечение полипозного риносинусита / Н. И. Сафарова, Ф. Г. Хамракулова, Д. У. Обидов // Хист. – 2014. – Вып. 16. – С. 207.
3. Сендерович С. Е. Этиопатогенетические особенности полипозного риносинусита / С. Е. Сендерович, А. Р. Мавзютов, С. В. Щекин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 97–104.
4. Ba L. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps / L. Ba, N. Zhang, J. Meng [et al.] // Allergy. – 2011. – Vol. 66, № 10. – P. 1296–12303. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02637.x.
5. Hayes S. M. Intracellular residency of *Staphylococcus aureus* within mast cells in nasal polyps: a novel observation / S. M. Hayes, R. Howlin, D. A. Johnston [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 135, № 6. – P. 1648–1651. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1929.
6. Tecimer S. H. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps / S. H. Tecimer, F. Kasapoglu, U. L. Demir [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2015. – Vol. 272, № 4. – P. 915–921. – DOI: 10.1007/s00405-014-3174-4.
7. Pezato R. Systemic expression of inflammatory mediators in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps with and without Aspirin Exacerbated Respiratory Disease / R. Pezato, M. Świerczyńska-Krepa, E. Niżankowska-Mogilnicka [et al.] // Cytokine. – 2016. – Vol. 77. – P. 157–167. – DOI: 10.1016/j.cyt.2015.10.011.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУИТОМ И ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ ДАЛЬНЕЙШЕГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АУТОВАКЦИНЫ

Лупыр А. В.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, патогенез, лечение, аутовакцина, эффективность, прогноз.

Обследованы 300 пациентов обоего пола в возрасте 17–77 лет с полипозным риносинуситом с применением углубленных клинических, клинико-эпидемиологических, клинико-инструментальных, патоморфологических, биохимических, иммунологических, иммуноферментных методов. С помощью факторного анализа установлены 6 основных факторов, совместным действием которых объясняются 54 % вариативности показателей. Действием двух наиболее мощных факторов («клинико-иммуновоспалительного» и «клинико-патоморфологического фактора») объясняется 47 % изменчивости показателей. Факторные оценки по наиболее мощному фактору с высокой степенью достоверности отличали группы пациентов с впервые выявленным заболеванием и рецидивом. Разработан протокол прогнозирования рецидива полипозного риносинусита, расширяющий арсенал средств диагностики и профилактики заболевания, который повышает их эффективность, что обуславливает целесообразность его практического применения в данной категории пациентов. Перспективой дальнейших исследований является разработка прогностической дискриминантной модели целесообразности применения бактериальной аутовакцины у пациентов с полипозным риносинуситом.

Summary

RESULTS OF FACTOR ANALYSIS OF CLINICAL AND PATHOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLIPOUS RHINOSINUSITIS AND PROTOCOL OF FURTHER PROGNOSIS VALUATION AFTER COMPLEX TREATMENT INCLUDING BACTERIAL AUTOVACCINE

Lupyr A. V.

Key words: polipous rhinosinusitis, pathogenesis, treatment, autovaccine, efficacy, prognosis.

Three hundred patients of both gender aged 17–77 years with polipous rhinosinusitis underwent a profound study using clinical, epidemiological, instrumental, pathomorphological, biochemical, immunological, immunoenzymatic methods. Using factor analysis 6 main factors have been stated, by joined influence of which about 54 % of variations are explained. About 47 % of parameter variations can be explained by the influence of two most powerful factors ("clinical and immunoinflammatory", "clinical and pathomorphological"). Factor scoring by the most powerful factor has differentiated patients' groups with primarily revealed disease and relapse with high reliability. The protocol of the disease relapse prognosis has been developed. This protocol widens the spectrum of diagnostic and prophylactic measures, improves their efficacy that proves the expediency of its applying for such category of patients. The further perspectives relate to the development of prognostic discriminant model of bacterial autovaccine use in patients with polipous rhinosinusitis.

УДК 612.014.5-053.4:611.781.1:57.088.6:577.128

Охалкіна О.В., А маш А.Г., Дубоносів В.Л.

МІНЕРАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ

Харківський національний медичний університет

Науково-технологічний інститут транскрипції трансляції та реплікації, м. Харків

Раціональне вигодовування дітей грудного або раннього віку забезпечує фізіологічний фізичний розвиток (ФР), що є одним із головних показників здоров'я. Метою дослідження стало визначення впливу виду вигодовування на фізичний розвиток дитини раннього віку з урахуванням вмісту мікроелементів у волоссі дітей. Усі діти пройшли комплексне медичне обстеження (з оглядом фахівців), з оцінкою фізичного розвитку та його темпів. Групи дітей були розділені за видом вигодовування: на грудному вигодовуванні (ГВ) знаходилось 50,9% дітей; на штучному (ШВ) - 26,4%. Грудне молоко та суміш (ЧГВ) отримували 22,6% дітей. Мінеральний профіль оцінювався за вмістом МЕ у волоссі методом мас-спектрометрії. Встановлено, що у дітей з можливим розвитком надмірної ваги, надмірною вагою та виснаженням за відхиленнями номограм, виключно група хлопців на ГВ та ЧГВ, підвищено рівень кальцію, що у свою чергу призводить до зсувів у калій/кальцієвому профілі. Визначено, що у дітей з групи, що знаходяться на штучному вигодовуванні має місце підвищений рівень цинку та хрому, що може негативно впливати на рівень здоров'я дитини у майбутньому.

Ключові слова: фізичний розвиток, мікроелементний профіль, спектрограма волосся, вид вигодовування.

Дослідження виконане в рамках комплексної науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах», № держ. реєстрації 0114U003393, і є фрагментом дисертаційної роботи.

Вступ

Проблема здоров'я дітей є особливо актуальною в перші, найвідповідальніші роки життя. Моніторинг фізичного розвитку (ФР) є одним із найважливіших аспектів спостереження дитини на першому році життя, що дозволяє проводити ранню діагностику, лікування захворювань та корегування патологічних станів [3]. ФР залежить від багатьох факторів, таких як екологія, соціальні аспекти, характер харчування та наявність захворювань [2].

Раціональне вигодовування дітей грудного або раннього віку забезпечує фізіологічний фізичний розвиток (ФР), що є одним із головних показників здоров'я. Слід зазначити, що порушення фізичного розвитку умовно здорових дітей найбільш всього пов'язане зокрема із неякісним складом харчування та дефіцитом поживних речовин [4,5].

Саме тому, визначення мінерального забезпечення різних типів вигодовування дітей є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

Мета дослідження

Визначити вплив виду вигодовування на фізичний розвиток дитини раннього віку з урахуванням вмісту мікроелементів у волоссі дітей.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 90 дітей 5 місяців, які постійно мешкають у м. Харкові. Критерієм відбору дітей для обстеження являвся вік 5-ти місяців та відсутність прийому вітамінно-мінеральних препаратів матір'ю та дитиною на протязі останніх 2-х місяців.

Діти пройшли комплексне медичне обстеження (з оглядом фахівців), з оцінкою фізичного розвитку та його темпів (наказ № 149 Міністерства охорони здоров'я України від 20.03.2008 р.

«Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3х років».).

Групи дітей були розділені за видом вигодовування: на грудному вигодовуванні (ГВ) знаходилось 50,9% дітей (22,6 % хлопчиків та 28,3 % дівчаток); на штучному (ШВ) - 26,4%(7,5 % хлопчиків та 18,9 % дівчаток). Грудне молоко та суміш (ЧГВ) отримували 22,63 % дітей: (15,1 % хлопців та 7,5 % дівчат). Всі діти із групи ШВ та ЧГВ годувались високоадаптованими сумішами (Хумана, Нан, Нутрілон, Фрісо, Малютка).

Мінеральний профіль оцінювався за вмістом МЕ у волоссі методом мас-спектрометрії на апараті «ElvaX» в ПАТ «Науково-технологічному інституті транскрипції трансляції та реплікації». У якості біологічного матеріалу було обрано волосся, що відображає тривалу експозицію елементів в організмі людини.

Статистичний аналіз проведено згідно аналізу коефіцієнта кореляції Пірсона в Excel.

Усі дослідження проведено з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі аналізу анамнестичних даних з'ясовано, що діти з усіх груп вигодовування народились з нормальною середньою масою тіла та отримували грудне молоко у раціоні на першому місяці життя.

Аналіз результатів рівню ФР за номограмами стандартних відхилень показав, що у 62,3 % дітей, які знаходяться на різних видах вигодовування, відмічаються середні показники фізичного розвитку на момент обстеження. У той час, у 37,8 % дітей, не зважаючи на вид вигодовування, відмічаються порушення фізичного розвитку. Так, серед цієї групи дітей лише 3,8 % мають зниження рівня ФР, тоді як 96,2 % - підвищення ФР.

Аналіз результатів дослідження порушень рі-

вню ФР в залежності від виду вигодовування показав, що можливий ризик розвитку надмірної ваги наявний в групі дівчат на ГВ – 11,3%; у хлопців на ГВ – 11,3 %, на ШВ – 3,8% та на ЧГВ – 3,8%.

Звертає на себе увагу, що надмірна вага зафіксована в групі ГВ тільки у хлопців – 3,8 %.

Таким чином, відмічаються гендерні особливості, а саме, чоловіча стать дитини обумовлює підвищений ризик розвитку надмірної ваги.

У той час, серед дітей на ГВ із можливим ризиком розвитку надмірної ваги відмічаються однакові відсоткові показники в групі дівчат та хлопців (11,3 % та 11,2 % відповідно, $p < 0,05$).

Звертає увагу, що у 3,8 % хлопців на ШВ стандартне відхилення нижче -2 та відмічається ви-

снаження за співвідношенням маси до довжини тіла.

При аналізі результатів дослідження мінерального профілю дітей раннього віку були взяті середні показники дітей 5-ти місяців на грудному вигодовуванні (табл.).

Аналіз результатів досліджень МЕ у дітей із можливим ризиком розвитку надмірної ваги встановив, що у хлопців з групи ЧГВ відмічається підвищення калію (49,857 %), зниження заліза (0,348 %), $p < 0,05$, а у хлопців на ШВ - збільшення кремнію (0,033 %), кальцію (52,946 %), хрому (1,131 %), цинку (16,788 %) та зменшення сірки (0,071 %), хлору (0,008 %), калію (28,191 %), нікелю (0,046 %)($p < 0,05$).

Таблиця
Середні показники мінерального профілю дітей раннього віку, які постійно мешкають у м. Харкові (%)

Na	Mg	Si	S	Cl	K	Ca	Cr	Fe
0,086	0,0337	0,0035	0,4	0,102	42,083	47,83	0,759	0,626
Ni	Cu	Zn	Sr	Pb	P	Br	Ti	Co
0,008	0,0165	2,462	0,008	0,003	0,015	0,005	0,133	0

Також аналіз результатів показав, що у дівчат з можливим ризиком надмірної ваги, які отримують у вигодовуванні грудне молоко, наступні середні показники МЕ профілю: зменшення Na (0,024%), K (39,613%) та збільшення Ca (52,021%), Zn (5,802%), Sr (0,053%), Ti (0,243%), $p < 0,05$, в той час, як у хлопців з групи ГВ відмічається зниження Na (0,038%), Ca (36,23%), Zn (0,448%), P (0,009%), Ti (0,047%) та збільшення Cl (0,089%), K (61,218%), Br (0,015%) ($p < 0,05$).

При аналізі результатів МЕ профілю хлопчаків з надмірною вагою із групи ГВ зареєстровано збільшення кальцію (56,168%), титану (0,542%), хрому (1,265%), заліза (0,868%) та зменшення цинку (0,458%) ($p < 0,05$).

При аналізі спектрограми дітей з групи ШВ з виснаженням за оцінкою по номограмам з'ясовані наступні порушення: P (0,119%), S (1,409%), Cl (0,167%), K (35,689%), Ca (60,044%), Cr (0,885%), Zn (0,938%) ($p < 0,05$).

Аналіз результатів спектрограми волосся дітей з порушеннями або можливим розвитком порушень фізичного розвитку свідчить на користь дисбалансу МЕ статусу, що, на нашу думку, можливо пов'язати із недоцільним видом та/або режимом вигодовування.

Зафіксовано, що найбільший дисбаланс у дітей із порушенням фізичного розвитку відмічається за макроелементами, а саме калій/кальцієвий профіль. Зареєстровано, що у дітей з можливим розвитком надмірної ваги, надмірною вагою та виснаженням за відхиленнями номограм підвищено рівень кальцію. У групі хлопців, що знаходяться на ГВ та ЧГВ, та мають можливий ризик розвитку надмірної ваги, визначено зменшення кальцію у відсотковому співвідношенні із калієм. Саме таке становище може розглядатися у якості компенсаторного збільшення мікроелемента (кальцію) за рахунок материнського МЕ профілю та гендерних обумов-

лених властивостей, оскільки ця відмінність спостерігається тільки в групі хлопців.

Також звертає на себе увагу дисбаланс відсоткового співвідношення цинку у дітей на різних видах вигодовування, що пояснюється складом штучних сумішей та води, що вживають у раціоні матері та використовують для приготування дитячих сумішей. Шляхом анкетування з'ясовано, що у дітей на ГВ із підвищеним рівнем цинку матері вживають у харчуванні воду з місцевих джерел. У дітей, що були на грудному вигодовуванні та мають нормальні або пониженні показники цинку, батьки вживають для пиття та приготуванні їжі бутильовану воду.

Визначено, що у групі штучного вигодовування у дітей з підвищеним рівнем цинку для приготування сумішей використовували розливну воду з загальних місцевих джерел. Також, виробники сумішей додатково додають до складу штучного молока цинк, що, в свою чергу, підвищує концентрацію мікроелемента в організмі дитини. Відомо, що цинк впливає на рівень кальцію, а саме на його поступове зниження. Таким чином, збільшення кальцію із рівнем цинку в групах дітей, що отримують суміш та грудне молоко у вигодовуванні, має тимчасовий компенсаторний характер та в подальшому потребує корекції до появи клінічних проявів [1].

Підвищення показників рівня хрому у дітей з групи ШВ, на нашу думку, пов'язано із використанням в побуті хромованих виробів, що, безумовно, негативно впливає на дитячий організм [1].

Висновки

1. У дітей із порушенням фізичного розвитку, незалежно від виду вигодовування, мінеральний дисбаланс пов'язаний з порушенням вмісту кальцію, що у свою чергу призводить до зсувів у калій/кальцієвому профілі.

2. Підвищений рівень кальцію та виразний

дисбаланс кальцій/калієвого профілю відмічається у дівчат з можливим ризиком надмірної ваги та у хлопчиків з надмірною вагою, які знаходяться на грудному вигодовуванні та у хлопчиків з виснаженням та можливим ризиком надмірної ваги, які знаходяться на штучному вигодовуванні.

3. Зменшення рівню кальцію та помірний дисбаланс кальцій/калієвого профілю відмічається у хлопців, що знаходяться на грудному та частково грудному вигодовуванні з можливим ризиком розвитку надмірної ваги.

4. Діти, які знаходяться на штучному вигодовуванні, мають підвищений відсотковий рівень цинку та хрому незалежно від рівню фізичного розвитку.

Подальші напрямки дослідження полягають у розробці профілактичних заходів шляхом корекції макро- та мікроелементних порушень

медичними препаратами на стадії доклінічних проявів та в розробці індивідуальних схем введення прикорму.

Література

1. Амаш А.Г. Вплив виду вигодовування на макро- та мікроелементний профіль дітей раннього віку / А.Г. Амаш, О.В. Охалкіна // ScienceRise. – 2016. – Т. 4, №. 3 (21). – С. 38-42.
2. Бердник О.В. Основні закономірності формування здоров'я дитячого населення, що проживає в регіонах з різною екологічною ситуацією : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук. : спец. 14.02. 01 «Гігієна» / О.В. Бердник. – К., 2003.–35 с.
3. Здоров'я кожного – основа благополуччя держави / Урядовий портал : <http://www.kmu.gov.ua>.
4. Яблонь О.С. Фізичний розвиток як критерій нутрієнтно-енергетичної забезпеченості новонароджених з дуже малою масою тіла / О.С. Яблонь // Перинатология и педиатрия. – 2006. – №. 4. – С. 28.
5. Disorders of Mineral Metabolism / [F.R. Bringhurst, M.B. Demay, H.M. Kronenberg et al.]. // Williams Textbook of Endocrinology. - 11thed. - St. Louis, Mo: WB Saunders. – 2008. – 27 p.

Реферат

МИНЕРАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Охалкина О.В., Амаш А.Г., Дубоносов В.Л.

Ключевые слова: физическое развитие, микроэлементный профиль, спектрограмма волос, вид вскармливания.

Рациональное вскармливание детей грудного или раннего возраста обеспечивает физиологическое физическое развитие (ФР), что является одним из главных показателей здоровья. Целью исследования стало определение влияния вида вскармливания на физическое развитие ребенка раннего возраста с учетом содержания микроэлементов в волосах детей. Все дети прошли комплексное медицинское обследование (с осмотром специалистов), с оценкой физического развития и его темпов. Группы детей были разделены по виду вскармливания: на грудном вскармливании (ГВ) находилось 50,9% детей; на искусственном (ИВ) - 26,4%. Грудное молоко и смесь (ЧГВ) получали 22,6% детей. Минеральный профиль оценивался по содержанию МЕ в волосах методом масс-спектрометрии. Установлено, что у детей с развитием избыточного веса, избыточным весом и истощением по отклонениям номограмм, за исключением группы мальчиков на ГВ и ЧГВ, повышен уровень кальция, что в свою очередь приводит к сдвигам калий / кальциевого профиля. Определено, что у детей из группы, находящихся на искусственном вскармливании, имеет место повышенный уровень цинка и хрома, что может негативно влиять на уровень здоровья в будущем.

Summary

MINERAL PROFILE OF INFANTS AND ITS IMPACT ON THEIR PHYSICAL DEVELOPMENT

Okhapkina O.V., Amash A.G., Dubonosov V.L.

Key words: physical development, trace element profile, hair spectrogram, type of feeding.

Rational feeding of young infant provides physiological physical development, which is one of the main health parameters. The aim of the study was to determine the effect produced by the type of feeding on the physical development of the young children, taking into account the content of trace elements in the hair of children. All the children underwent a comprehensive medical examination (inspection experts), with the evaluation of their physical development and its pace. The children were grouped according to the type of their feeding: breastfeeding group included 50.9% of children; formula feeding group included 26.4%. Breast milk and formula feeding received 22.6% of the children. The mineral profile was evaluated by the content of trace elements in the hair by mass spectrometry. It has been found that children developing overweight, obesity and malnutrition according to the deviations in normograms, except of the boys of the breastfeeding group and breast milk and formula feeding, demonstrated elevated calcium levels, which in turn leads to a shift of potassium / calcium profile. It has been determined the bottle-fed children show an increased zinc and chromium content that may affect their health in the future.

УДК 616.37-002.2:616.71-007.234-07

Пасиешвили Л.М.

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ФОРМИРОВАНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Харьковский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты исследования метаболизма костной ткани у 49 больных с хроническим панкреатитом. Показано, что развитие заболевания, его хронический и рецидивирующий характер течения с нарушением экскреторной и инкреторной функции поджелудочной железы способствует формированию остеопенического синдрома, что подтверждается изменением содержания маркеров костной ткани (костного изофермента щелочной фосфатазы и тартратрезистентной кислой фосфатазы), а также показателей минеральной плотности костной ткани по данным денситометрического исследования. Полученные результаты рекомендовано использовать при коррекции лечебных мероприятий (диета, препараты кальция, бисфосфонаты) у больных хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболизм костной ткани, остеопенические состояния.

Исследование выполнено в контексте научно-исследовательской работы кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней ХНМУ «Клинико-патогенетические, биохимические и иммунные характеристики заболеваний внутренних органов у больных с дегенеративными и дисметаболическими артропатиями и пути их медикаментозной коррекции», № гос. регистрации 0116U004987

Хронический панкреатит (ХП) относится к тем заболеваниям внутренних органов, которые по распространенности, росту заболеваемости, временной утрате трудоспособности и причине инвалидизации рассматриваются с позиции важной социально-экономической проблемы. В структуре заболеваемости органов пищеварения ХП составляет 5-9%, а в общей клинической практике он встречается в 0,2-0,6% случаев. В мире за последние несколько десятилетий статистика больных хроническим панкреатитом увеличилась в разы. Кроме того, данное заболевание существенно «помолодело»: средний возраст такого пациента снизился на 11 лет - с 50 до 39. При этом существенно возросла и лепта алкогольного панкреатита - прежние 40% увеличились до 75% [6,12].

В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости. Так, распространенность заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) среди взрослых за 10 лет увеличилась в 3 раза, а среди подростков – более чем в 4; причем среди заболевших на 30% возросла доля женщин. Данную тенденцию связывают с увеличением потребления алкоголя, в том числе низкого качества, снижением качества пищи и общего уровня жизни [12,18].

В тоже время отмечается, что значения показателей заболеваемости постоянно растут и за счет улучшения методов диагностики - появления в последнее время новых методов визуализации ПЖ с высокой разрешающей способностью, позволяющих выявлять ХП на более ранних стадиях развития заболевания [7]. Однако оговаривается, что на фоне улучшения диагностики основного патологического процесса, развивающегося в органе, довольно часто формируются осложнения, которые обусловлены не только воспалительными изменениями или развитием фиброз в железе, но и иными звеньями патогенеза, запускающими данный процесс. Среди таких осложнений рассматривается вто-

ричный остеопороз (ОП), возникновение которого связывают не только с нарушением процессов пищеварения, но и нарушением синтеза гормонов, в частности, инсулина [3,10,14].

Рассматривая ОП как самостоятельную нозологическую форму, все указывает на многие потенцирующие факторы и состояния, способствующие его развитию. Так, при неосложненном ХП изменение метаболизма костной ткани связывают с нарушением всасывания кальция и витамина D в кишечнике на фоне нарушения полостного пищеварения – развивается мальдигестия и мальабсорбция. При этом ремоделирование костной ткани может быть следствием как низкого поступления кальция в организм, так и его повышенным выведением [14,16,17].

В ряде ранее проведенных исследований (Argent B. E. et al., 1973; Pederson O. H. et al., 1981, 1983; Williams J. A., 1984) была установлена роль кальция в секреторном процессе пищеварительных желез. Показано, что выработка ионов кальция и ферментов в поджелудочной железе идет параллельно. Освобождающийся кальций запускает секрецию ферментов и открывает каналы в плазматической мембране, проницаемые для ионов Ca²⁺, C¹⁻, K⁺, приводя, таким образом, к деполяризации клеточных мембран. Следовательно, недостаточное количество кальция в сыворотке крови будет способствовать его выходу из депо – костной ткани [1,5,21]. Кроме того, возникающая гиподинамия также способствует выпадению солей кальция в осадок, что в 72% случаев приводит к обызвествлению поджелудочной железы. Существует и обратная связь: наличие кальцификата в протоке ПЖ может потенцировать развитие ХП. В протоке создается большое давление, в результате чего может произойти движение камня, и он при этом нарушит целостность эпителия и протеолитические ферменты проникнут к незащищенным ацинозным (секретирующим) клеткам и переварят их [10,12]. Следовательно,

дисбаланс кальция в организме может не только запустить патологический процесс в ПЖ, формировать обострение заболевания и приводить к его прогрессированию, но и способствовать развитию остеопороза [1,14].

Цель исследования

Установить состояние и роль кальциевого обмена в организме больных ХП и определить механизмы формирования вторичного остеопороза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 49 больных с ХП, средний возраст которых составил $38,2 \pm 4,5$ лет, а длительность заболевания – от 2 до 14 лет. Среди обследованных преобладали женщины (59,2%). В 57,1% случаев (28 больных) формированию ХП предшествовали заболевания билиарного тракта; у 42,9% (21 пациент) – злоупотребление алкоголем.

Кроме общепринятых лабораторных тестов и копрологического исследования определяли уровень фекальной эластазы (маркер состояния экскреторной функции ПЖ), содержание гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови; проводили глюкозотолерантный тест, что позволяло оценить инкреторную функцию органа.

Активность патологического процесса в железе оценивали при определении уровней провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ФНО- α (набор реактивов «Протеиновый контур», СПб).

Среди биохимических маркеров ремоделирования костной ткани для диагностики ОП рассматривают две группы исследований: в первой – кальцийрегулирующие паратиреоидные и тиреоидные гормоны, активные метаболиты витамина D₃, основная функция которых – поддержание уровня кальция в организме. Вторая группа маркеров контролирует образование и резорбцию костной ткани, т.е. результаты работы остеокластов и остеобластов [2,4]. Маркеры синтеза кости представлены остеокальцином, пептидами коллагена I типа, общей щелочной фосфатазой и ее костным изоферментом [8,9,13].

В качестве маркера синтеза костной ткани мы изучали содержание костного изофермента щелочной фосфатазы (КИЩФ); костную резорбцию – по содержанию тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) крови [4,11]. Активность данных ферментов определяли биохимическим методом (методика Боданского). В основе определения содержания обоих ферментов лежит определение количества фосфата, который освобождается после инкубации фермента с глицерофосфатом натрия в течение часа при температуре 37°C.

Экспресс-тест по состоянию костной ткани проводили с использованием ультразвукового метода – денситометрии (аппарат Achilles Express GE LUNAR, США, 2010), позволяющего по состоянию минеральной плотности костной ткани (МПКТ) – исследовали пяточную кость –

оценить возможность развития остеопоретических состояний [18,20]. Данный неинвазивный метод основан на измерении скорости распространения звука по кости, дает качественную оценку состояния трабекулярной костной ткани и ее архитектоники.

При проведении денситометрии оценивают такие параметры:

– скорость распространения ультразвука (м/с), которая зависит от плотности костной ткани;

– широкополостное ослабление ультразвука (ШОУ) – показатель, который характеризует потерю интенсивности ультразвука в среде и оценивает состояние костных трабекул: их количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной костной ткани, наличие микроповреждений;

– индекс плотности или жесткости костной ткани, который характеризует плотность кости и рассчитывается с учетом двух предыдущих параметров;

– T-критерий (отклонение минеральной плотности кости данного пациента от среднего значения этого показателя у здоровых пациентов пожилого возраста и соответствующего пола);

– Z-критерий (отклонение от показателей в группах людей, одинакового с пациентом возраста, пола и массы тела).

В клинической практике индивидуальная минеральная плотность костей сравнивается с референтной базой данных, и оценивается с использованием T- и Z-критериев.

Контрольные результаты биохимических и инструментальных методов исследования были получены при обследовании 50 практически здоровых лиц, причем наполнение группы контроля было выполнено по принципу структурной пропорциональности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ “Microsoft Excel”, “Stadia.6.1 prof”, “Statistica”).

Результаты исследований и их обсуждение

Диагноз хронического панкреатита был установлен на предыдущих этапах диагностики и лечения обследованных больных с использованием утвержденных «Клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с хроническим панкреатитом».

Проведенный глюкозотолерантный тест позволил в 28,6% случаев (14 больных) установить нарушение инкреторной функции ПЖ, приведшей у 9 больных к развитию инсулинорезистентности, а в 5 случаях – сахарного диабета. При проведении эластазного теста (по уровню фекальной панкреатической эластазы-1), характеризующего экскреторную функцию ПЖ, легкая форма внешнесекреторной недостаточности установлена в 16 случаях (32,7%), средней степени тяжести – в 33 (67,3%).

При УЗ-исследовании ПЖ отмечались умеренно выраженные явления фиброза паренхимы органа (31 больной) с неравномерностью его структуры, зазубренностью контура и уменьшением размеров железы. При преобладании воспалительных изменений в железе (18 пациентов) определяли снижение эхогенности ткани, размытость контура, увеличение размеров железы или ее части, расширение вирсунгова протока.

Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови пациентов с ХП составило 73,2 \pm 4,6 пг/мл при норме 19,7 \pm 0,8 пг/мл, а уровень ФНО- α превысил показатели нормы в 3,1 раза – до 63,1 \pm 1,8 пг/мл, при контроле – 20,3 \pm 0,8 пг/мл ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что величины данных показателей коррелировали с этиологическим фактором заболевания: при его алкогольном генезе ИЛ-1 β составил 58,9 \pm 2,3 пг/мл, а ФНО- α – 51,4 \pm 2,1 пг/мл; при билиарном генезе – 82,1 \pm 2,1 пг/мл и 71,1 \pm 2,4 пг/мл соответственно. Также установлена прямая зависимость указанных показателей от степени тяжести внешнесекреторной функции ПЖ: при ее легкой степени указанные цитокины были несколько выше, чем при средней степени тяжести ($P > 0,05$).

При изучении активности маркера синтеза костной ткани было установлено, что патологический процесс в ПЖ сопровождался снижением КИЩФ до 41,3 \pm 2,1% (норма – 65,2 \pm 5,1%, $p < 0,05$). При этом в возрастной группе до 35 лет уровень КИЩФ соответствовал 52,7 \pm 4,6%, а после 35 – 34,6 \pm 2,1%. Также отмечена зависимость между КИЩФ и полом пациентов: у женщин данный показатель был несколько ниже, чем у мужчин.

При исследовании величин резорбции кост-

ной ткани было установлено повышение его активности, что проявлялось увеличением уровня ТРКФ до 3,41 \pm 0,2 ед. Боданского при контроле – 0,92 \pm 0,14 ед. Причем, если в возрасте до 35 лет этот показатель составил 1,73 \pm 0,2 ед., то после 35 лет – 3,57 \pm 0,17 ед. Уровни ТРКФ также имели прямую зависимость от пола пациентов, но не коррелировали с этиологическим фактором заболевания.

Отметить изменения в указанных величинах с учетом длительности анамнеза нам не представлялось возможным, что можно объяснить небольшим количеством больных (до 5 лет – 13 пациентов: 6-10 лет – 21 и более 11 лет – 15). Также не было установлено зависимости изучаемых показателей от длительности, частоты обострений, инкреторной функции ПЖ и этиологического фактора заболевания.

Таким образом, у больных ХП наблюдаются изменения в показателях ремоделирования костной ткани с разбалансировкой процессов синтеза и резорбции кости, итогом которых является формирование системного остеопороза. По-видимому, данное состояние обуславливается не только нарушением процессов пищеварения, возникающих при недостаточности ферментативной функции железы, но и активацией воспалительного звена цитокинов, принимающих активное участие в процессах ремоделирования кости.

Ультразвуковая диагностика состояния костной ткани позволила установить уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 73,5% больных (36) с ХП, при этом в 15 случаях регистрировалась остеопения, а в 21 – остеопороз (табл.).

Таблица

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом

Показатели МЩКТ	Основная группа	Контрольная группа
T-критерий, SD	-1,7 \pm 0,11*	0,65 \pm 0,07
Z-критерий, SD	-0,97 \pm 0,05*	0,34 \pm 0,08
ШПУ, м/с	1544 \pm 8,1	1588 \pm 10,4
ШОУ, дБ/МГц	100,7 \pm 2,2	107,9 \pm 2,6
ИМ, %	80,3 \pm 2,7*	96,1 \pm 4,3

Примечание: * – различия достоверны ($P < 0,05$) при сравнении с аналогичными показателями контрольной группы.

Таким образом, снижение активности панкреатических ферментов при ХП может возникать в результате развития порочного круга: нарушение выработки ферментов в ПЖ при хроническом панкреатите приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. В свою очередь, снижение общего и ионизированного кальция в сыворотке крови уменьшает выработку ферментов ПЖ, т.к. ферментативная активность ПЖ обеспечивается присутствием ионов кальция, непосредственно участвующих в синтезе ферментов. Т.е. создается ситуация, при которой восполнение недостающего для образования ферментов в ПЖ кальция происходит за счет его вымывания из костной ткани. Следовательно, гипокальциемия является тем пусковым механизмом, который усиливает процессы

резорбции в костной ткани, тем самым способствуя развитию ОП.

Выводы

Развитие и течение ХП приводит к формированию симптомов мальдигестии и мальабсорбции, что уменьшает всасывание кальция и витамина D в кишечнике и, тем самым, способствует его выходу из депо.

Хронический рецидивирующий патологический процесс в поджелудочной железе является фактором, способствующим нарушению процессов ремоделирования костной ткани как за счет нарушения поступления данного макроэлемента в организм, так и за счет его повышенного выведения.

Развитие остеопенических состояний у боль-

ных хроническим панкреатитом является основанием к коррекции диетических мероприятий и назначению заместительной терапии.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем предполагается изучение роли отдельных генетических маркеров в развитии остеопороза у больных с ХП.

Литература

1. Верткин А.Л. Остеопороз у пациентов с соматической патологией в зависимости от пола / А.Л. Верткин, Л.Ю. Моргунова, А.В. Наумова // Остеопороз и остеопатология. – 2007. - № 1. - С. 25-28.
2. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости / Н.М. Волков // Практическая онкология. – 2011. - Т. 12, № 3. - С. 97-102.
3. Зигало Е.В. Особливості порушень кальцієвого гомеостазу у хворих на біліарну патологію / Е.В. Зигало // Буковинський медичний вісник. - 2011. - Т. 15, № 2 (58). - С. 210-213.
4. Картамышева Н. Н. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (Обзор литературы) / Н. Н. Картамышева, О.В. Чумакова // Нефрология и диализ. – 2004. - Т. 6, № 1. – С. 23-25.
5. Кухта В.К. Некоторые особенности действия ионов кальция в клетках в качестве сигнальной молекулы / В.К. Кухта // Медицинский журнал: БГМУ. - 2010. - № 2. - С. 12-14.
6. Маев И.В. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: М-лы Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В.В. Цуканова. – Красноярск, 2003. – С. 9–52.
7. Минько А.Б. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы / А.Б. Минько, В.С. Пручанский, Л.И. Корытова. – СПб. : Гиппократ, 2001. – 134 с.
8. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И.Мальцев. – Киев : МОРИОН, 2007. – 160 с.
9. Остеопороз. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу. - М., 2009. – 289 с.

10. Пасиешвили Л.М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л.М. Пасиешвили // Сучасна гастроентерол. - 2008. - № 4. - С. 12-18.
11. Родионова С.С. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе / С.С. Родионова, М.А. Макаров, А.Ф. Колондаев, Н.С. Гаврюшенко // Вестник травматологии и ортопедии. - 2001. - № 2. - С. 76-80.
12. Тучина Л.М. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы / Л.М. Тучина, Г.Г. Порошенко // Росс. гастроэнтерол. журнал. – 2001. – № 2. – С. 154.
13. Храмова С.Н. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / С.Н. Храмова, Л.А. Щеллягина // Российский педиатрический журн. – 2007. – № 1. – С. 28–31.
14. Dugga S.N. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study / S. N. Dugga, C. Purcell, M. Kilbane // Am. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110 (2). – P. 336–344.
15. van den Bergh J.P. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy / J.P. van den Bergh, T.A. van Geel, P.P. Geusens // Nat. Rev. Rheumatol. - 2012. – Vol. 8 (3). – P. 163-172.
16. Prentice R. L. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study / R. L. Prentice, M. B. Pettinger, R. D. Jackson [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. - Vol. 24 (2). - P. 567-580.
17. Ross A. C. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine [et al.] // Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. – 2011. - Washington (DC) : National Academies Press (US); 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
18. International Society for Clinical Densitometry. - 2013 Official Positions - Adult. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>. Accessed February 2014.
19. Mikosch P. Alcohol and bone / P. Mikosch // Wiener medizinische Wochenschrift. – 2014. - Vol. 164 (1-2). – P. 15-24.
20. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). // Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation. – 2013. Available at <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf>.
21. Wariaghli G. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study / G. Wariaghli, A. Mounach, L. Achemial // Rheumatol. Int. – 2010. – Vol. 30 (7). – P. 893-898.

Реферат

РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПОРУШЕННІ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ І ФОРМУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ Пасієшвілі Л.М.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболізм кісткової тканини, остеопенічні стани.

В роботі надані результати дослідження метаболізму кісткової тканини у 49 пацієнтів з хронічним панкреатитом. Доведено, що розвиток захворювання, його хронічний та рецидивуючий характер перебігу з порушенням екскреторної та інкреторної функції підшлункової залози сприяє формуванню остеопенічного синдрому. Встановлені зміни в показниках маркерів кісткової тканини (кісткового ізофермента лужної фосфатази і тартратрезистентної кислоти фосфатази), а також показниках мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометричного дослідження. Отримані дані рекомендовано використовувати при корекції лікувальних заходів (дієта, препарати кальцію, бісфосфонати) у осіб на хронічний панкреатит.

Summary

ROLE OF CHRONIC PANCREATITIS IN IMPAIRMENT OF BONE METABOLISM AND DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS Pasiyeshvili L.M.

Key words: chronic pancreatitis, bone metabolism, osteopenic state.

The results of the study of bone metabolism in 49 patients with chronic pancreatitis were presented in the paper. It has been shown that the development of the disease, its chronic and recurrent nature of the course accompanied by the excretory and endocrine dysfunction of the pancreas contributes to the development of osteopenic syndrome. It has been proved by changes in levels of the markers of the bone (bone isoenzyme of alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase), and by indicators of bone mineral density according to the findings of densitometry. The results can be used in correction of medical measures (diet, calcium supplements) in patients with chronic pancreatitis.

УДК 616.12-008:615.225

Песоцкая Л.А., Евстигнеев И.В., Рублевская Т.В., Лукьяненко А.А., Смирнов В.С.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Днепр

Медсанчасть №6, г. Днепр

Госпиталь инвалидов Отечественной войны, г. Днепр

Клиника Днепропетровской медицинской академии, г. Днепр

Целью работы было выявить патогенетические корреляции между показателями стандартных лабораторных методов исследования у больных железодефицитной анемией (ЖДА) с хроническими кровопотерями. Обследовано 42 взрослых больных ЖДА в возрасте от 20 до 52 лет стандартными клинико-лабораторными методами в условиях стационара: 12 мужчин и 30 женщин. Причиной ЖДА у большинства были хронические метроррагии (67%) и кровотокающий геморрой (19%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет. На основе пакета прикладных программ R проведен статистический анализ лабораторных показателей и установлены присущие им корреляции. Выявленные отличия в корреляционных связях между показателями отражают глубокие патогенетические изменения гемопоза при железодефицитной анемии, затрагивающие все ростки дифференцировки. После стационарного лечения не все корреляционные зависимости между показателями гемопоза восстанавливаются, что предполагает продолжение терапии препаратами железа. Корреляции между биохимическими показателями отражали нарушения всех видов обмена при ЖДА. Полученные результаты имеют практическое значение для оценки степени тяжести метаболических повреждений, контроля эффективности лечения ЖДА.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, корреляционные связи.

Железо является одним из важнейших микроэлементов для человеческого организма. Этот элемент участвует в дыхании и кроветворении, обеспечивая протекание иммунологических и окислительно-восстановительных реакций в организме. По данным ВОЗ до 20% населения планеты страдает анемиями. 80-90% из них составляют железодефицитные анемии (ЖДА). Согласно данным МОЗ Украины (2015 г.) среди взрослого населения распространенность ЖДА в Украине 959,4 случая, а заболеваемость – 177,1 на 100 тыс. населения [3].

Клиническая картина ЖДА складывается из общеанемического (гемическая гипоксия) и сидеропенического (дефицит тканевого дыхания) синдромов, которые связаны со сложным патогенезом, развитием оксидантного стресса. При последнем при ЖДА повышена продукция активных форм кислорода, истощены системы антиоксидантной защиты [4]. Поэтому актуальным является дальнейшее изучение патогенетических аспектов ЖДА, имеющих практическое значение. Для любых динамических процессов характерны определенные корреляционные взаимосвязи между его составляющими. Ими могут быть данные стандартных лабораторных исследований.

Цель работы

Выявить патогенетические корреляции между показателями стандартных лабораторных методов исследования у больных ЖДА с хроническими кровопотерями.

Объект и методы исследования

Обследовано 42 больных ЖДА в возрасте от 20 до 52 лет стандартными клинико-лабораторными методами в условиях стационара: 12 мужчин и 30 женщин. Причиной ЖДА у них были: хронические метроррагии у 28 чел. (67%) и кровотокающий геморрой - у 8 чел. (19%). Были также пациенты после ЖКТ кровотечений на фоне эрозий желудка, язвенной болезни (7%), донорских кровосдач (7%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 42 лет.

Лабораторными критериями ЖДА были: низкий цветовой показатель; гипохромия эритроцитов, микроцитоз; снижение уровня сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), снижение содержания ферритина в сыворотке крови. Терапия проводилась пероральными и парентеральными препаратами железа в соответствии с существующими стандартами терапии больных ЖДА в течение 12 - 14 дней с дезинтоксикационной и витаминотерапией индивидуально. На основе пакета прикладных программ R проведен статистический анализ лабораторных показателей и установлены присущие им корреляции.

Результаты исследований и их обсуждение

Жалобы больных были типичными для ЖДА и обусловлены гипоксией тканей и сидеропенией. В таблице 1 представлены показатели средних величин анализа периферической крови (ПК) у пациентов с ЖДА до и после лечения.

Таблица 1
Показатели ПК до и после лечения у больных ЖДА

Среднее	Эр. Т/л	Нв г/л	Лейк. Г/л	ЦП	Рет. %	Тромб. Г/л
Пост.	2.78	83.25	4.89	0.86	1.16	217.52
Выписка	3.53	108.25	5.39	0.90	1.76	205.46
P-Wilcox	<0.001	<0.001	0.27	<0.001	0.016	0.593
t-test	<0.001	<0.001	0.21	<0.001	0.022	0.42
%	П/я	С/я	Лф	Мон	Эоз	СОЭ мм/ч
Пост.	4.6	52.6	31.3	8.5	2.5	12.78
Выписка	7.9	51.425	28.575	8.425	3.0	10.82
P-Wilcox	0.015	0.95	0.248	0.934	0.339	0.241
t-test	0.064	0.602	0.172	0.93	0.36	0.168

После лечения в группе больных ЖДА наблюдали повышение показателей красной крови, насыщения эритроцита гемоглобином (ЦП), реактивный ретикуло- и гранулоцитоз (П/я). Биохимические показатели крови почечного и печеночного комплекса у пациентов ЖДА были в пределах нормы. Среднее содержание сывороточного железа было 10,9 мкмоль/л, ОЖСС 82 мкмоль/л, уровень ферритина колебался в пределах 20 - 45 мкг/л. В таблице 2 представлены КС у больных ЖДА между показателями анализа ПК до и после лечения, в сравнение с контролем.

До и после лечения в группе больных, в отличие от контроля, была выявлена положительная корреляционная связь (КС) между уровнем Нв и цветовым показателем (ЦП). КС между последним и количеством эритроцитов у больных анемией до лечения, в отличие от контрольной группы, отсутствовала, но появилась положительная после лечения. Т.е., при ЖДА при преобладании снижения гемоглобина по сравнению с уменьшением количества эритроцитов зависимость их от насыщения гемоглобином по ЦП, исчезла. При поступлении железа в организм эта взаимосвязь появилась.

Отрицательная корреляция значения СОЭ с количеством П/я нейтрофилов при ЖДА отражает торможение гранулоцитопоэза и/или изменение белков крови, влияющих на изменение СОЭ. После лечения она исчезла. В контрольной группе эта корреляция положительная, что

указывает на необходимость продолжения ферротерапии.

Изменение корреляций между лабораторными показателями у больных ЖДА под №№ 6-12 в таблице 3 по сравнению с контролем отражает изменения регуляторных механизмов между ростками гемопоэза, обусловленные как нарушением самого эритрона, так и состоянием железодефицита в целом. Известна роль последнего в функциональной активности всех клеточных реакций, а также неспецифического и клеточного иммунитета [4].

После стационарного лечения не все корреляционные связи между показателями гемопоэза нормализуются, в частности, между показателями лейко- и тромбоцитопоэза (Лейк - Тромб, Тромб - Лф), что требует дальнейшего лечения.

Выявлена физиологическая корреляция между количеством ретикулоцитов и моноцитов как потенциальных макрофагов, участвующих в реутилизации железа в костном мозге. Она усиливается после лечения, очевидно, за счет увеличения железа и купирования механизмов угнетения гемопоэза провоспалительными цитокинами, уровень которых повышается при ЖДА и зависит от тяжести анемии. Компенсаторный механизм их увеличения, возможно, связан с интенсификацией гликолитических реакций в эритроцитах в условиях сидеропении [5], что проявляется усилением процессов утилизации глюкозы по пентозофосфатному пути [6].

Таблица 2
Коэффициенты корреляции между показателями крови у больных ЖДА и в контрольной группе

№ п/п	Кор связи (r)	контроль	до лечения	после лечения
1	Нв – Эр	0,94	0,80	0,93
2	Нв – Ц.п.	-	0,49	0,44
3	Эр – Ц.п.	0,42	-	0,31
4	П/я – СОЭ	0,47	- 0,47	-
5	П/я – Эр	-	0,35	-
6	Эр – С/я	0,34	-	-
7	Эр – Тромб	0,54	-	0,42
8	Нв – Тромб	0,61	-	0,44
9	Лейк – Тромб	0,36	-	-
10	Тромб – Лф	0,34	-	-
11	Эр – Лф	0,39	-	0,31
12	Лф – Эоз	0,38	-	- 0,33
13	Рет – П/я	-	- 0,39	-
14	Рет – Лф	-	0,36	-
15	Рет – мон	0,52	0,36	0,41
16	Лейк – С/я	0,54	0,57	-
17	Лейк – Лф	- 0,42	- 0,46	- 0,40
18	П/я – Лф	- 0,52	-	- 0,46
19	С/я – Лф	- 0,34	- 0,83	- 0,31
20	С/я – Мон	- 0,37	- 0,35	-

Учитывая отрицательные корреляции между количеством лимфоцитов и П/я нейтрофилов в ПК у больных до лечения, в отличие от контрольной группы, закономерными являются – положительная корреляция между содержанием ретикулоцитов и Лф, отрицательная между количеством последних и П/я нейтрофилов. В группе пациентов ЖДА до лечения имеет место

отрицательная корреляция между количеством моноцитов и С/я нейтрофилов, как и в контроле. Она отражает конкурирующие взаимоотношения в дифференцировке из общей клетки-предшественницы. После лечения на фоне общей активации гемопоэза эта корреляция исчезает, в отличие от контроля, что требует дальнейшего лечения.

Таблиця 3
Коефіцієнти кореляції між біохімічними показателями у больних ЖДА і в контролі

КС ПК – Б/х	контроль	ЖДА	КС Б/х - Б/х	контроль	ЖДА
Эр - глюкоза	0,42	0,37	ЩФ – Билир	0,64	0,97
Рет – Сыв. ж	0,44	0,31	ЩФ – Тимол	-	- 0,99
Рет - АЛТ	-	0,34	Сыв ж- Тимол	-	0,35
Нв - Хол	-	0,48	Сыв ж- ОЖСС	- 0,55	- 0,47
Эр - Хол	-	0,51	Моч – Азот м	0,91	0,93
С/я - Хол	0,44	-	Моч - Креат	0,59	0,65
П/я - Билир	-0,37	-	Азот м - Креат	0,72	0,70
Эоз - Тимол	0,53	0,43	Азот-Глюкоза	-	0,32
Лф - АЛТ	-	0,40			
П/я - Сыв ж	0,42	- 0,35			
Лф – Сыв ж	- 0,37	-			
Лейк - Креат	-	- 0,33			
П/я - Глюкоза	0,34	0,33			

Наличие положительной корреляции между количеством ретикулоцитов и уровнем сывороточного железа крови, а также отрицательной корреляции между последним и ОЖСС свидетельствуют об истинном, а не о функциональном дефиците железа у обследуемой группы пациентов.

Обращает внимание изменение знака корреляции между количеством палочкоядерных нейтрофилов и уровнем сывороточного железа, а также отсутствие у больных ЖДА по сравнению с контролем, отрицательной корреляции между последним и количеством лимфоцитов. Это согласуется с выявленными выше признаками дисгранулопоэза и изменениями взаимосвязей между всеми ростками кроветворения. Наблюдаемые изменения корреляционных зависимостей между ростками кроветворения отражают системность патологического процесса при ЖДА.

У больных ЖДА, по сравнению с контролем, отсутствует отрицательная корреляция между количеством гранулоцитов и уровнем холестерина и билирубина, что свидетельствует о дизгранулопоэзе и нарушениях обмена железа, конечными продуктами которого являются указанные биохимические вещества. Имеются данные об участии грануло-моноцитарного регулирующего фактора роста в пролиферации и дифференцировке на ранних стадиях эритроидных клеток [2].

Гликолитический путь окисления глюкозы является главным поставщиком энергии в клетках [5]. Количество эритроцитов у больных ЖДА прямо коррелирует с уровнем глюкозы в крови, в отличие от контрольной группы, что отражает напряжение процесса гликолиза при ЖДА. Метаболические изменения углеводного обмена влияют на другие. В частности, у больных ЖДА

появляется положительная корреляция между уровнем глюкозы и азотом мочевины, продуктом белкового обмена, отрицательная КС - между тимоловой пробой и уровнем щелочной фосфатазы, положительная КС – между последней и сывороточным железом крови. Выявлен ряд КС, отражающих изменение активности липидного обмена и ферментов при ЖДА. В частности, в отличие от контрольной группы, в группе больных анемией имеют место положительные КС между показателями красной крови (Нв, эр, рет) и количества лимфоцитов с уровнями холестерина и АЛТ. Эти различия могут отражать усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ЖДА, которому принадлежит ведущая роль в реализации метаболических сдвигов [1]. По всей видимости, с ним связаны и упомянутые выше изменения в белковом обмене у больных ЖДА. В пользу последнего свидетельствует отрицательная корреляция между количеством лейкоцитов и уровнем креатинина (конечный продукт распада белков). Известна активность мембран лейкоцитов в ПОЛ, а также белков крови, в т.ч. железосодержащих, в антиоксидантной активности плазмы [1].

Выводы

1. У больных ЖДА выявлены изменения корреляций между стандартными лабораторными показателями, в сравнении с контрольной группой, которые отражают глубокие патогенетические изменения гемопоэза и всех видов биохимического обмена.

2. После стационарного лечения не все корреляционные связи между сравниваемыми показателями восстановились на фоне повышения показателей красной крови, что предусматривает дальнейшую терапию до полного купирования сидеропении.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным является дальнейшее изучение патогенезов железодефицитных анемий при различной сопутствующей патологии с использованием корреляционного анализа между показателями лабораторных исследований в динамике, что имеет практическое значение для индивидуализации терапии ЖДА.

Литература

1. Балабина Н.М. Состояние перекисного окисления липидов у больных с железодефицитной анемией / Н.М. Балабина // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 41-43.
2. Борисенко Е.А. Механизмы формирования анемии при онкогематологических заболеваниях и ее клинико-лабораторная

характеристика / Е.А. Борисенко, И.П. Гартовская, С.Н. Гайдукова, С.В. Выдыборец // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 49.
3. Выдыборец С.В. Побочные реакции и осложнения при применении препаратов солей железа / С.В. Выдыборец, А.В. Сергиенко // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 1. - С. 82–92.
4. Выдыборец С.В. Современная тактика диагностики и лечения железодефицитной анемии / С.В. Выдыборец, С.Н. Гайдукова // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – Т. 2, № 2. - С. 105–121.
5. Гончаров Е.В. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хронической железодефицитной анемией / Е.В. Гончаров, А.В. Говорин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - № 1. - С. 30–32.
6. Дерпак Ю.Ю. Динамика показателей содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах регулярных доноров крови в процессе коррекции латентного дефицита железа / Ю.Ю. Дерпак // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 54 – 59.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧНІ КОРРЕЛЯЦІЇ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

Пісоцька Л.А., Євстигнєєв І.В., Рублевська Т.В., Лук'яненко А.А., Смірнов В.С.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, патогенетичні кореляції.

Метою роботи було виявити патогенетичні кореляції між показниками стандартних лабораторних методів дослідження у хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА) з хронічними крововтратами. Обстежено 42 хворих ЗДА у віці від 20 до 52 років стандартними клініко-лабораторними методами в умовах стаціонару: 12 чоловіків і 30 жінок. Причиною ЗДА у більшості були хронічні метрорагії (67%) і геморої з кровотечею (19%). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб у віці від 20 до 40 років. На основі пакета прикладних програм R проведено статистичний аналіз лабораторних показників і встановлені притаманні їм кореляції. Виявлено відмінності в кореляційних зв'язках між показниками, що відображають глибокі патогенетичні зміни гемопоєзу при ЗДА, зачіпають всі паростки диференціювання. Після стаціонарного лікування не всі кореляційні залежності між показниками гемопоєзу відновлено, що передбачає продовження терапії препаратами заліза. Кореляції між біохімічними показниками відображали порушення всіх видів обміну при ЗДА. Отримані результати мають практичне значення для оцінки ступеня тяжкості метаболічних ушкоджень, контролю ефективності лікування.

Summary

PATHOGENETIC CORRELATION OF LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANAEMIA

Pesotskaya L. A., Yevstigneyev I. V., Rublevskaya T.V., Lukyanenko A. A., Smirnov V. S.

Key words: iron deficiency anaemia, pathogenetic correlations.

According to WHO data, up to 20% of the world population suffers from anemia. 80-90% of these conditions are iron deficiency anaemias (IDA). The purpose of this research is to identify pathogenetic correlations between various indicators of standard laboratory tests for patients with iron deficiency anaemia and chronic loss of blood.

42 adult patients (12 men and 30 women) with IDA aged 20 to 52 were investigated by using standard laboratory clinic techniques in the hospital setting. The causes of IDA for the majority of these patients were chronic metrorrhagia (67%) and hemorrhoids bleeding (19%). Control group consisted of 30 healthy individuals aged 20 to 40. Most complaints of patients were typical and caused by tissue hypoxia and sideropenia. The following laboratory criteria of IDA were used: low color index; hypochromia and microcytosis of erythrocyte; the decrease of serum iron, the increase in total iron binding capacity serum (OSS), the decrease in the content of ferritin in blood serum. The treatments consisted in taking iron preparations per os and parenteral iron supplementation for 12-14 days in accordance with existing standards of therapy for patients with IDA. Computational package R was used to perform statistical analysis of laboratory indicators and to reveal their possible correlations.

Following the treatment, patients with IDA demonstrated higher concentration of red blood cells, hemoglobin and color index, reactive reticulocytosis and granulocytosis (an increase of relating to stab neutrophils). Unlike the control group, both before and after treatment, patients with IDA showed positive correlation between the levels of hemoglobin and color index. There was no positive correlation between above indices and the amount of erythrocytes in IDA patients before the treatment (unlike the control group), but appeared after the treatment.

The presence of positive correlation between the numbers of reticulocytes and serum iron blood concentration, and the negative correlation between the latter and OSS signify genuine, rather than functional, iron deficiency in the group of patients being studied.

One should note the change in correlation between the amount of stab neutrophils and serum iron blood, as well as the absence of the negative correlation between the latter and the number of lymphocytes in IDA patients unlike the controls. Observed changes in the correlation between cells of the different line hemato-

poiesis suggest systemic nature of the pathogenic process during IDA course.

After the hospital treatment, not all correlation dependencies between blood indices are restored, suggesting the necessity for continuing therapy with iron preparations.

The number of erythrocytes in IDA patients positively correlates with the level of glucose in the blood (unlike the control group), thus suggesting the tension of the process of glycolysis. IDA patients demonstrate positive correlation between glucose and blood urea nitrogen, which is the product of protein metabolism. They also demonstrate negative correlation between thymol test and alkaline phosphatase levels, and a positive correlation between the latter and the serum iron blood. Unlike the control group, in anaemic patients there is positive correlation between indices of red blood (hemoglobin, erythrocytes, reticulocytes) and the number of lymphocytes with cholesterol levels and ALT. These results illustrate the process of intensification of lipid peroxidation during IDA that can also refer to the changes in protein metabolism.

Obtained pathogenic correlations during iron deficiency anaemia can be used as prognostic measures, as well as for classifying the level of metabolic dysfunction and for identifying the degree of sideropenia.

УДК 616.24—007.271—036.12—092:612.014.484]—07:616.15—07.

Радченко О. М., Пилипів Л. І.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З ДИСТРЕСОМ ТА ЕУСТРЕСОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

З метою аналізу інформативності інтегральних гематологічних параметрів запалення, ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності в залежності від стану адаптації обстежено 155 хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). За Гаркаві Л.Х. (1998) і Радченко О.М. (2004) визначали еустрес і дистрес-типи адаптаційних реакцій і розраховували 19 інтегральних гематологічних індексів запалення, ендогенної інтоксикації та неспецифічної реактивності, анізоцитозу еритроцитів і тромбоцитів. Було встановлено, що перебіг ХОЗЛ на тлі дистресу супроводжується достовірно більш вираженим синдромом запалення, яке характеризується нейтрофільним лейкоцитозом і прискоренням швидкості осідання еритроцитів зі зростанням всіх інтегральних індексів запалення, активацією синдрому ендогенної інтоксикації та змінною неспецифічною реактивністю у вигляді активації клітинної ланки імунітету і зниження вмісту клітин-продуцентів лімфокінів. Визначення інтегральних гематологічних параметрів є простим інформативним методом оцінки вираженості синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та реактивності, що не вимагає збільшення обсягу обстеження.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, дистрес, еустрес, гематологічні індекси, запалення, ендогенна інтоксикація.

Розвиток хронічної патології значною мірою зумовлюється станом адаптації. Адаптаційна реакція (АР) як відповідь організму на дію факторів зовнішнього та внутрішнього середовища є складним комплексом імунних та нервово-гуморальних змін, що проявляється на молекулярному, клітинному, органному, системному рівнях [7] та забезпечує ефективність антиоксидантних механізмів, порушення діяльності яких може зумовити синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ). Неприятливі АР створюють підґрунтя для важчого перебігу хвороби, у тому числі рецидивного. Наукові дослідження демонструють вплив типу АР на перебіг та клініко-лабораторні параметри бронхіальної астми [9] та іншої бронхолегеневої патології [7], клінічну форму туберкульозу легень [11] та ефективність його лікування [4]. Перспективним методом оцінки стану організму є оцінка гематологічних параметрів, які у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) вивчені недостатньо, що зумовлює актуальність дослідження.

Мета дослідження

Проаналізувати загальні неспецифічні АР та

гематологічні параметри адаптації та запалення у пацієнтів з загостренням ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 155 хворих на ХОЗЛ (згідно наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013), з них 104 чоловіки, 51 жінка, медіана віку 52 роки (чоловіки та жінки ідентичні за віком). Тип АР (стрес, орієнтування, спокійна та підвищена активації, переактивація) визначали за Л. Х. Гаркаві (1998) [1]. До сприятливих реакцій еустресу відносили спокійну та підвищену активацію, до несприятливих дистрес-реакцій – стрес, переактивацію та неповноцінну адаптацію [7]. До групи пацієнтів з еустресом увійшов 51 пацієнт, а з дистресом – 42. Крім стандартних гематологічних параметрів та індексів анізоцитозу еритроцитів та тромбоцитів, визначених за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора, розраховували низку індексів, у тому числі показники інтоксикації: індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН, Т.Ш. Хабіров, 2000), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ, Я.Я. Кальф-Каліф, 1941), гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ) у модифікації В.С. Васильєва (1983), показник інтоксикації (ПІ, В.О.

Сипливий та співавт., 2009); 8 критеріїв запалення: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ, Н.І. Яблучанський, 1983), індекси співвідношення лейкоцитів та ШОЕ (ІЛШ), нейтрофілів та ШОЕ (ІНШ), несегментоядерних нейтрофілів та ШОЕ (ІННШ), нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) (В.М. Угрюмов, 1974), індекс активності запалення (ІАЗ, С.И. Ткач и соавт., 1988), інтегрований індекс запалення (ІІЗ, Ю.І. Ткач, О.М. Скибинський, 2001); 5 критеріїв неспецифічної реактивності: індекс адаптації (ІА, Л.Х. Гаркаві, 1990), індекс імунної реактивності (ІІР, Д.О. Іванов з співавт., 2002), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ, І.С. Шевченко, 1986) та індекси співвідношення лімфоцитів з моноцитами (ІСЛМ) і еозинофілами (ІСЛЕ) [1, 2, 10]. Результати опрацьовані методами варіаційної статистики за допомогою стандартних програм. Показники порівнювали за критерієм Манн-Вітні, силу та направленість зв'язків визначали за критерієм (τ) Кендалла. Результати подані як (медіана [нижній-верхній квартилі]).

Результати та обговорення

Найчастіше серед хворих на ХОЗЛ була виявлена реакція орієнтування (40,0±3,9%), істотно частіше, ніж стрес (27,1±3,6%; $p < 0,05$), спокійна (19,4±7,2%; $p < 0,05$) та підвищена активації (13,5±7,5%; $p < 0,01$). Реакції переактивації та неповноцінної адаптації серед обстежених не зустрічались. За даними літератури, частота дистрес-реакцій при пневмонії досягала 68% [9], інфільтративному туберкульозі легень 30% [4], загостренні бронхіальної астми 19% [9], гострому

бронхіті 15% [5]. Тобто, частота дистрес-реакцій при ХОЗЛ була нижчою, ніж при пневмонії, однак вищою, ніж при загостренні бронхіальної астми та гострому бронхіті.

Значні відмінності виявлені у загальному аналізі крові. Хоча рівень гемоглобіну у хворих зі еустресом та дистресом істотно не відрізнявся (157[148;168] г/л та 151[140;167] г/л; $p > 0,05$), проте середня концентрація гемоглобіну в еритроциті у пацієнтів з дистресом була істотно нижчою, а дисперсія розподілу еритроцитів за об'ємом (індекс анізоцитозу) – вищою (табл. 1). За даними літератури, індекс анізоцитозу еритроцитів (ІАЕ) може відображати запальний стан організму та часто асоціювався з наявністю метаболічного синдрому та несприятливим прогнозом раку легень [14]. У нашому дослідженні вдалось встановити прямі кореляційні зв'язки між ІАЕ та такими показниками запалення, як рівень лейкоцитів ($\tau = 0,2$; $p = 0,002$), абсолютний та відносний вміст гранулоцитів ($\tau_1 = 0,2$; $p_1 = 0,002$; $\tau_2 = 0,2$; $p_2 = 0,01$), відносний вміст нейтрофілів ($\tau = 0,3$; $p = 0,03$) та обернені – з відносним рівнем лімфоцитів ($\tau = -0,2$; $p = 0,01$), що можна пояснити порушенням дозрівання еритроцитів через вплив біологічно активних прозапальних речовин. Також ми виявили прямі кореляції ІАЕ з індексом маси тіла ($\tau = 0,2$; $p = 0,01$), систолічним та діастолічним артеріальними тисками ($\tau_1 = 0,2$; $p_1 = 0,08$; $\tau_2 = 0,1$; $p_2 = 0,03$), що вимагає подальшого вивчення процесів кровотворення в осіб з метаболічним синдромом.

Таблиця 1.
Розбіжності гематологічних параметрів у хворих з еустресом та дистресом

Параметри крові	Дистрес	Еустрес	p
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі, г/дл	33,9[33,65;34,3]	34,3[34,0;35,4]	0,04
Дисперсія розподілу еритроцитів за об'ємом (індекс анізоцитозу), %	15,0[14,55;15,6]	14,5[14,2;14,8]	0,007
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	10,15[8,7;14,4]	7,5[6,3;8,6]	<0,0001
Гранулоцити, *10 ⁹ /л	7,6[6,5;11,4]	4,5[3,6;5,3]	<0,0001
Гранулоцити, %	75,95 [74,0;78,6]	60,0[56,7;63,5]	<0,0001
Нейтрофіли, %	74,0[73,0;78,0]	60,0[45,0;64,0]	0,00003
Паличкоядерні нейтрофіли, %	6,0[4,0;6,0]	3,0[3,0;4,0]	0,02
Сегментоядерні нейтрофіли, %	69,0[67,0;72,0]	54,0[44,0;61,0]	0,00003
Лімфоцити, *10 ⁹ /л	1,7[1,5;1,9]	2,5[2,1;2,9]	<0,0001
Лімфоцити, %	18,0[15,8;18,9]	31,9[30,1;35,5]	<0,0001
Моноцити, *10 ⁹ /л	0,6[0,5;0,7]	0,5[0,4;0,7]	0,02
Моноцити, %	6,0[4,6;7,0]	7,1[6,1;8,6]	0,01
Індекс анізоцитозу тромбоцитів, %	17,15[16,25;18,15]	16,4[15,8;17,1]	0,04
ШОЕ, мм/год.	13[10;16]	8[4;12]	0,001

Відмінності стосувались і параметрів білої крові. Встановлено, що вміст лейкоцитів у пацієнтів з дистресом був істотно вищим, в основному за рахунок збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, що супроводжувалось істотним пришвидшенням ШОЕ. Отримані дані свідчать про більшу вираженість запального процесу за участю нейтрофілів у пацієнтів з ХОЗЛ на фоні дистресу. Зростання вмісту нейтрофілів, на нашу думку, може бути результатом підвищення продукції цитокінів, зокрема гранулоцитарного

колонієстимулювального фактора за умов впливу ендотоксинів. Роль нейтрофільних гранулоцитів у патогенезі ХОЗЛ дотепер вивчена недостатньо. Припускають, що не тільки хронічне бронхіальне запалення, але й перибронхіальний фіброз та емфізема пов'язані з дисфункцією нейтрофілів, послабленням їх проапоптотичної дії та надмірною секрецією мієлопероксидази та нейтрофільної еластази [13]. Тому саме у пацієнтів з дистресом є підстави для незворотних наслідків ХОЗЛ – перибронхіального фіброзу та

емфіземи легень.

Абсолютний та відносний вміст лімфоцитів та моноцитів у пацієнтів з дистресом були істотно нижчими. Різниця за частотою виявлення лімфопенії між пацієнтами з дистресом та еустресом знаходилась біля рівня істотності (19,0% проти 5,9%; $p=0,06$). За літературними даними, перебіг ХОЗЛ супроводжується Т-лімфопенією на тлі схильності лімфоцитів до апоптозу, що зумовлено хронічним системним запаленням, перфузійно-вентиляційною гіпоксемією, тканинною гіпоксією, тривалим негативним впливом аерополітантів та тютюнового диму [3].

Перебіг ХОЗЛ за умов дистресу супроводжувався також змінами тромбоцитарної ланки. Хоча вміст тромбоцитів у пацієнтів з дистрес-реакціями був лише дещо вищим, ніж за умов еустресу ($304[221;336] \cdot 10^9/\text{л}$ проти $247[203;294] \cdot 10^9/\text{л}$; $p=0,15$), однак дисперсія розподілу тромбоцитів за об'ємом була істотно більшою (табл. 1), що може свідчити про вищий ризик тромбоемболічних ускладнень [15].

Крім того, в обстежених хворих з дистресом

істотно вищими були індекси, що відображають вираженість запального процесу: ІЗЛ, ІЛШ, ІНШ, ІННШ, ІСНЛ, ІСНМ, ІАЗ, ІІЗ (табл. 2). Описано, що підвищення ІЗЛ асоційоване з наявністю активного запального процесу зі збільшенням числа нейтрофілів та зниженням числа еозинофілів, при чому останнє часто супроводжує синдром ЕІ [2]. Даний індекс корегується адекватною терапією, тоді як високі показники можуть залишатись при несприятливому прогнозі [10]. Зростання ІІЗ, який був запроваджений для діагностики запалення легень [2], в обстежених нами хворих на ХОЗЛ з дистресом свідчить про активацію синдрому запалення. Позитивні кореляційні зв'язки ІЛШ, ІНШ, ІАЗ, ІІЗ з віком пацієнтів ($\tau_1=0,3$, $\rho_1<0,01$; $\tau_2=0,3$, $\rho_2=0,0009$; $\tau_3=0,3$, $\rho_3=0,0004$; $\tau_4=0,3$, $\rho_4=0,002$) вказують на збільшення вираженості запального синдрому у старших хворих, що, проте, також може бути пов'язаним і з тривалістю патологічного процесу. Підвищення ж ІСНЛ у пацієнтів з дистресом може свідчити про перевагу у них фагоцитарної ланки неспецифічного захисту над клітинно-гуморальною.

Таблиця 2.
Гематологічні індекси у хворих на ХОЗЛ з різним типом АР

Показник		Дистрес	Еустрес
Маркери активності запалення			
Індекс зсуву лейкоцитів	ІЗЛ	3,2[2,9;3,7] [*]	1,5[1,3;1,7] [*]
<i>Індекси співвідношення:</i>			
-лейкоцитів та ШОЕ	ІЛШ	1,2[0,9;1,8] [*]	0,5[0,3;1,2] [*]
-нейтрофілів та ШОЕ	ІНШ	9,7[7,8;11,8] [*]	3,6[2,8;8,1] [*]
-несегментоядерних нейтрофілів та ШОЕ	ІННШ	6,75[4,8;9,0] [*]	2,7[1,6;5,2] [*]
-нейтрофілів до лімфоцитів	ІСНЛ	4,0[3,8;4,3] [*]	1,7[1,0;2,3] [*]
-нейтрофілів до моноцитів	ІСНМ	10,7[10,3;19,5] [*]	10,3[7,9;12,5] [*]
Індекс активності запалення	ІАЗ	28,4[23,4;32,6] [*]	14,85[8,6;25,5] [*]
Інтегрований індекс запалення	ІІЗ	23,1[19,8;28,6] [*]	15,1[11,4;16,9] [*]
Маркери інтоксикації			
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів	ІРВН	13,4[6,4;18,3] [*]	3,5[0,8;5,2] [*]
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	ЛІІ	1,5[1,0;3,8] [*]	0,6[0,4;1,0] [*]
Гематологічний індекс інтоксикації	ГІІ	1,8[1,1;4,6] [*]	0,6[0,4;1,0] [*]
Показник інтоксикації	ПІ	1,7[1,1;3,7] [*]	0,4[0,2;0,6] [*]
Маркери неспецифічної реактивності			
Індекс адаптації	ІА	0,26[0,24;0,27] [*]	0,67[0,46;1,00] [*]
Індекс імунної реактивності	ІІР	2,9 [2,6; 3,8] [*]	5,3[4,1;8,0] [*]
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	ЛГІ	2,4[2,1;2,5] [*]	5,3[4,8;6,3] [*]
<i>Індекси співвідношення:</i>			
-лімфоцитів до моноцитів	ІСЛМ	2,7[2,25;3,5] [*]	4,5[4,0;5,1] [*]
-лімфоцитів до еозинофілів	ІСЛЕ	9,5[7,0;18,0] [*]	18,5[13,3;33,5] [*]

Примітка: * - різниця істотна між еустрес- та дистрес-реакціями ($p<0,05$)

Відрізнялись хворі з дистресом і за інтегральними маркерами синдрому інтоксикації. Розвиток ЕІ при бронхолегеневій патології може бути асоційований з гіпоксією та змінами кінетичних і механічних властивостей формених елементів крові. Дійсно, у хворих з дистресом істотно вищими виявились значення індексів, що характеризують вираженість синдрому ЕІ: ІРВН, ЛІІ, ГІІ, ПІ (табл. 2). Приєднуємось до думки вчених, що підвищення ЛІІ може бути пов'язано зі зменшенням кількості еозинофілів, які мають дезінтоксикаційну функцію, зменшенням лімфоцитів та моноцитів, які є клітинними факторами гуморального імунітету, збільшенням сегментоядерних нейтрофілів як реакції кровотворного паростка на запальний процес [2, 10]. Зниження

абсолютного вмісту лімфоцитів, ймовірно, є наслідком посиленого апоптозу на тлі ендотоксемії, тому підвищення ЛІІ та прискорення ШОЕ на тлі лімфопенії є ознакою імунodefіцитного розладу з запальним та аутоімунним компонентом [12], що і спостерігалось у наших пацієнтів. За даними літератури, підвищення ЛІІ також корелює з важкістю стану, вираженістю клінічних проявів ЕІ [2,10]. Виявлений нами вищий у 3 рази рівень ГІІ у хворих на ХОЗЛ з дистресом може свідчити про поширення інтоксикації за межі інтестинального простору і маніфестацію ендотоксикозу у кров'яному руслі.

Слід враховувати, що вираженість ЕІ зростала з віком хворих (ГІІ та ПІ: $\tau_1=0,2$, $\rho_1=0,04$; $\tau_2=0,3$, $\rho_2=0,0005$). Описано, що з віком у хворих

на ХОЗЛ також зростає еритроцитарний індекс інтоксикації, що визначається за адсорбційною здатністю мембрани еритроцитів та вмістом у сироватці крові молекул середньої маси, які безпосередньо характеризують вираженість синдрому ЕІ [6]. Виявлені асоціації вираженості синдрому ЕІ з станом червоної крові та системою згортання: прями кореляції ЛІІ, ГІІ, ПІ з індексом анізоцитозу еритроцитів ($\tau_1=0,3$, $r_1=0,03$; $\tau_2=0,3$, $r_2=0,02$; $\tau_3=0,3$, $r_3=0,01$) та ІРВН, ГІІ, ПІ – з індексом анізоцитозу тромбоцитів ($\tau_1=0,3$, $r_1=0,02$; $\tau_2=0,3$, $r_2=0,03$; $\tau_3=0,3$, $r_3=0,04$), ПІ з ШОЕ ($\tau_1=0,3$, $r_1=0,0005$). Це може вказувати на те, що ЕІ чітко патогенетично пов'язана не лише з гіпоксією, гіпоксемією, порушеннями реологічних властивостей, а й з запаленням, біологічно активні субстанції якого, власне, і замикають хибне коло.

Неспецифічна реактивність – це генетично запрограмована відповідь на сукупність ендогенних та екзогенних факторів, що включає в себе і процеси адаптації. Гематологічні індекси неспецифічної реактивності (ІА, ІІР, ЛГІ, ІСЛМ, ІСЛЕ) виявились істотно нижчими у пацієнтів на тлі реакцій дистресу, ніж еустресу (табл. 2). Істотне зниження ЛГІ описано у хворих з різними клінічними формами туберкульозу легень, що супроводжувалось підвищенням запального ІСНЛ у разі інфільтративної та дисемінованої форм [8]. На нашу думку, нижчі значення ЛГІ у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі дистресу можуть бути пов'язані з перерозподілом лейкоцитів та збільшенням кількості гранулоцитів, напруженням клітинної ланки імунітету. Нижчий рівень ІСЛМ може вказувати на перевагу афекторної ланки імунологічного процесу над ефекторною, а істотно нижче значення ІСЛЕ – на перевагу гіперчувливості спільного типу над негайним [4]. Зменшення індексу імунореактивності може свідчити про зміщення балансу в бік зниження клітин-продуцентів цитокінів та лімфокінів зокрема. Проявом цього є виявлене зменшення кількості лімфоцитів внаслідок надмірної кількості ендотоксинів запального генезу. Важливо, що основний критерій типу адаптаційної реакції – ІА – прямо корелював з маркерами неспецифічної реактивності (ЛГІ, ІСЛМ, ІІР, ІСЛЕ: $\tau_1=0,7$; $\tau_2=0,4$; $\tau_3=0,3$; $\tau_4=0,2$, усі $p<0,05$), обернено – з показниками запалення (ІСНЛ, ІЗЛ, ІІЗ, ІЛШ, ІННШ, ІАЗ, ІСНМ: $\tau_1=-0,9$; $\tau_2=-0,5$; $\tau_{3-4}=-0,3$; $\tau_{5-8}=-0,2$, усі $p<0,05$) та ендогенної інтоксикації (ЛІІ, ГІІ, ІРВН, ПІ: $\tau_{1-2}=-0,5$; $\tau_{3-4}=-0,4$, усі $p<0,000001$).

Висновки

У пацієнтів з ХОЗЛ процеси адаптації тісно пов'язані з активністю запалення, вираженістю ендогенної інтоксикації та неспецифічною реактивністю. Перебіг ХОЗЛ на тлі дистресу супроводжується більш вираженим синдромом запалення (лейкоцитоз, переважання нейтрофілних гранулоцитів, збільшення ІЗЛ, пришвидшення

ШОЕ, істотно вищі запальні гематологічні параметри – ІСНЛ, ІЛШ, ІНШ, ІННШ, ІСНМ, ІАЗ, ІІЗ), активацією синдрому ендогенної інтоксикації (за ІРВН, ЛІІ, ГІІ, ПІ) та зміною неспецифічної реактивності (активація клітинної ланки імунітету з підвищенням ІСНЛ та зниженням ІІР, ІА і вмісту клітин-продуцентів лімфокінів за ІІР). Тому діагностика дистресу є доцільною у клініці для оптимізації лікування. Визначення не лише стандартних гематологічних параметрів, а й інтегральних індексів є доступним, інформативним методом діагностики дезадаптивних порушень, вираженості запалення та ендогенної інтоксикації та не вимагають збільшення обсягу обстеження.

Література

1. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. — М.: Имедис, 1998. — 654 с.
2. Годлевський А. І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих: монографія / А. І. Годлевський, С. І. Саволук. — Вінниця : Нова Книга, 2015. — 230 с.
3. Нейко Є.М. Дослідження змін імунітетних клітин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Островський [та ін.] // Архів клінічної медицини. — 2009. — № 2. — С. 38-41.
4. Иванова О. Г. Патогенетические аспекты коррекции нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких / О. Г. Иванова, А. В. Мордык // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Том 3, № 1. — С. 21—27.
5. Сидорчук І. Й. Клітинна реактивність та рівень адаптаційного напруження організму хворих на гострий бронхіт / І. Й. Сидорчук, Н. А. Каспрук, С. А. Левицька // Буковинський медичний вісник. — 2015. — Том 19, № 1. — С. 154—158.
6. Лотоцька С. В. Оцінка клінічних проявів і лабораторних показників синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному обструктивному захворюванні легень / С. В. Лотоцька, С. М. Андрійчин // Вісник наукових досліджень. — 2014. — № 4. — С. 48—50.
7. Радченко О. М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб: монографія / О. М. Радченко. — Л.: Ліга-Прес, 2004. — 230 с.
8. Разнатовська О. М. Оцінка стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми / О. М. Разнатовська // Здоров'я дитини. — 2013. — Том 5, № 48. — С. 44—47.
9. Слаба О. Р. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих на бронхіальну астму асоційовану з ожирінням / О. Р. Слаба, О. М. Радченко // Клінічна та експериментальна патологія. — 2015. — Т. 14, №1. — С. 131-134.
10. Сперанский И.И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерий оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2009. — № 6. — С. 3-12.
11. Ташпулатова Ф. К. Неспецифическая реактивность у больных деструктивным туберкулезом легких / Ф. К. Ташпулатова, М. А. Абдуллаев, Н. В. Тарасова // Клиническая медицина Казахстана. — 2013. — № 28. — С. 65.
12. Fedorov V. Characteristics of leukocyte profile of blood and criteria sirs in patients with abdominal sepsis / V. Fedorov // The Pharma Innovation Journal. — 2015. — Vol. 3, № 12. — P. 68—70.
13. Hoenderdos K. The Neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. Too Little, too Late or too Much, too Soon? / K. Hoenderdos, A. Condliffe // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. — 2013. — Vol. 48, № 5. — P. 531—539.
14. Koma Y. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer [electronic resource] / Y. Koma, A. Onishi, H. Matsuoka // PLOSone. - 2013. - Vol. 8, № 11. - Access mode:http:// journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080240
15. Vagdatli E. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation / E. Vagdatli, E. Gounari, E. Lazaridou [et al.] // Hippokratia. — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 28—32.

Реферат

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ДИСТРЕССОМ И ЭУСТРЕССОМ

Радченко Е. М., Пылыпив Л. И.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дистресс, эустресс, гематологические индексы, воспаление, эндогенная интоксикация.

С целью анализа информативности интегральных гематологических параметров воспаления, эндогенной интоксикации и неспецифической реактивности в зависимости от состояния адаптации обследовано 155 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По Гаркави Л.Х. (1998) и Радченко Е.М. (2004) определяли эустресс и дистресс-типы адаптационных реакций и рассчитывали 19 интегральных гематологических индексов воспаления, эндогенной интоксикации и неспецифической реактивности, анизоцитоза эритроцитов и тромбоцитов. Было установлено, что течение ХОБЛ на фоне дистресса сопровождается достоверно более выраженным синдромом воспаления, которое характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом и ускорением скорости оседания эритроцитов с возрастанием всех интегральных индексов воспаления, активацией синдрома эндогенной интоксикации и изменением неспецифической реактивности в виде активации клеточного звена иммунитета и снижения содержания клеток-продуцентов лимфокинов. Интегральные гематологические параметры являются простым информативным методом оценки выраженности синдромов воспаления, эндогенной интоксикации и реактивности, не требующим увеличения объема обследования.

Summary

HAEMATOLOGICAL INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN DISTRESS AND EUSTRESS

Radchenko E. M., Pylypiv L. I.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, distress, eustress, haematological indices, inflammation, endogenous intoxication.

In order to analyse informational value of integral haematological inflammatory parameters, endogenous intoxication and nonspecific response depending on the stage of adaptation, 155 patients with acute form of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were examined. According to Harkavi L. Kh. (1998) and Radchenko E. M. (2004), we determined the types of adaptive responses – eustress and distress – and calculated 19 integral haematological indices of inflammation, endogenous intoxication and nonspecific response, anisocytosis of red cells and platelets. It was found the course of COPD accompanied with distress demonstrated more pronounced inflammation syndrome, which was characterised by neutrocytosis and acceleration of red cells sedimentation rate with the increase in all the integral indices of inflammation, activation of the syndrome of endogenous intoxication and changes in nonspecific response in the form of activation of cellular component of immune system and content reduction of lymphokine cell producers. The integral haematological indices are claimed to be a common informative technique in the estimation of inflammation syndrome intensity, endogenous intoxication and response avoiding the need to increase the scope of examination.

УДК 616.316-008.811-008.64-07:[616.379-008.64:616.72-018.3-018.4-007.17]

Рудяга Т.М.

САЛІВАЦІЙНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

Харківський національний медичний університет

Метою роботи була оцінка стану саліваційної функції хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету та остеоартрозу. У роботі визначалася секреторна активність слинних залоз у хворих на цукровий діабет і остеоартроз. Встановлено наявність саліваційних порушень, зокрема, змін саліваційної функції за обсягом і часом, а також вплив СД і ОА на її хід. Показано, що зміни в саліваційній функції у хворих на цукровий діабет залежать від тривалості захворювання і збільшуються при приєднанні остеоартрозу.

Ключові слова: цукровий діабет, остеоартроз, гіпосалівація, ксеростомія.

Дана праця являється фрагментом кафедральної роботи на тему "Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції" № держ. реєстрації 0113U002270.

Вступ

Швидко зростаюче число хворих на цукровий діабет (ЦД) помітно вплинуло на рівень уваги до цього захворювання [1,7,12]. Цукровий діабет належить до найпоширеніших хронічних неінфе-

кційних захворювань внутрішніх органів. Це хронічне гетерогенне прогресивне ендокринне захворювання, що характеризується абсолютним (тип 1) або відносним (тип 2) дефіцитом інсуліну, мікро- або макросудинними ускладненнями і порушенням всіх видів обміну речовин [2]. За сво-

єю розповсюдженістю він займає третє місце, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи та онкологічним захворюванням. Неухильне зростання захворюваності на ЦД в світі дозволяє говорити про «епідемію» неінфекційного характеру і обумовлює підвищену увагу систем охорони здоров'я і держав в цілому до цієї проблеми. Згідно з даними ВООЗ, в світі на даний момент зареєстровано понад 400 млн. осіб з ЦД, тобто поширеність цукрового діабету коливається в межах 4-7% від загальної кількості населення: [5]. В Україні цей показник складає близько 2,9%. Незважаючи на своєчасну ранню діагностику захворювання (в більшій мірі це відноситься до ЦД 1 типу), наявність великої кількості засобів для боротьби з ним, хвороба має хронічний прогресуючий перебіг з раннім формуванням ускладнень з боку майже всіх органів і систем. Тобто, навіть з сучасними технологіями та постійним поліпшення освітніх та профілактичних методик, людство поступово програє боротьбу з ЦД. Це, перш за все, проявляється раннім та різноспрямованим розвитком ускладнень захворювання, що має значний вплив на якість життя пацієнтів: втрату працездатності або передчасну смертність. Так, до 2030 р. експерти ВООЗ прогнозують 7-ме місце означеному захворюванню як причині смертності населення планети

Як для багатьох хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів перебіг ЦД доволі часто відбувається на тлі інших розповсюджених хвороб. Серед таких розглядають захворювання рухового апарату, а саме, остеоартроз (ОА). На остеоартроз страждає кожен п'ятий житель планети, причому дане захворювання є найчастішим серед патологій опорно-рухового апарату в різних регіонах земної кулі [10,13,14]. ОА несе велике медичне, соціальне та економічне навантаження на суспільство [8].

Сполучення ЦД та ОА не є випадковим. З одного боку, надлишкова вага та ожиріння, які супроводжують ЦД 2 типу, є тим негативним фактором, що сприяє виникненню даного захворювання, з іншого – вік та стать хворих: формування ЦД 2 типу відбувається частіше в період пре- або клімаксу, коли змінюється ендокринний фон, а також не відбувається синтез кісткової та хрящової тканини. ЦД 1 типу, який виникає у осіб дитячого та молодого віку, може втручатися в процеси формування кісткової тканини, яка особливо інтенсивно відбувається в період 12-16 років, та припиняється після 25 років. Окрім того, метаболічні та судинні порушення в організмі при ЦД сприяють поступовому розвитку катаболічних процесів в означених тканинах. Таким чином, діє багато факторів, які в сукупності негативно впливають на стан кісток та суглобів у хворих на ЦД.

Отже, зміни з боку всіх видів обміну в організ-

мі, раннє ураження судинної та вегетативної нервової системи обумовлює залучення до патологічного процесу багатьох ланок патогенезу. В такому разі можна припустити формування проблем з боку органів травного тракту, а саме ураження залоз екскреторного типу, тобто слинних залоз.

Салівація може перебігати у вигляді гіпо- або гіперфункції. Гіпосалівація (ксеростомія) - патологічний стан, який реєструють у 80% хворих на інсулінзалежний цукровий діабет [6], у 17-50% пацієнтів з артеріальною гіпертензією [9,11] та у хворих на залізодефіцитну анемію та тиреотоксикоз [3].

Метою дослідження

Оцінка стану саліваційної функції хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету та остеоартрозу.

Об'єкт і методи дослідження

Для вирішення поставленої задачі було обстежено 54 хворих на ЦД II типу, серед яких у 17 пацієнтів він мав одноосібний перебіг (група порівняння) та у 37 – поєднувався з остеоартрозом (основна група). Серед обстежених переважали жінки (34 - 63%); середній вік по групах складав 47,9±7,2 та 48,5±7,9 років відповідно. Вік до 50 років реєстрували у 83,8% осіб основної групи та у 82,4% хворих групи порівняння. Контрольна група була представлена 20 практично здоровими пацієнтами аналогічної статі та віку.

Стан компенсаторної функції та тяжкість перебігу ЦД оцінювали по клінічних проявах хвороби, даних анамнезу, визначенню натщесерце рівня глюкози сироватки крові, глікозильованого гемоглобіну, при проведенні глюкозуричного та глікемічного тестів. Одночасно проводили УЗД підшлункової залози та периферичних судин і загальноновизнані лабораторні дослідження. Для визначення секреторної активності слинних залоз проводили забір ротової рідини вранці, натщесерце протягом 10 хв. без стимуляції та додатково після стимуляції 0,5 мл 0,5% розчином аскорбінової кислоти, яку пацієнт утримував у роті протягом 1 хв. і потім ковтав. Через 2 хв. після цього хворий починав спльовувати слину в градуйовану склянку впродовж 5 хвилин.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного непараметричного, кореляційного, аналізу (ліцензійні програми «Microsoft-Excel», США). Оцінювали середні значення, їх стандартні похибки і відхилення, коефіцієнт кореляції Ст'юдента, достовірність статистичних показників (p).

Результати досліджень та їх обговорення

На підставі результатів клінічного та лабора-

торно-інструментального досліджень було встановлено, що пацієнти обох груп мали середній ступінь тяжкості захворювання та субкомпенсований стан ЦД.

За тривалістю анамнезу з ЦД розподіл пацієнтів був майже однаковий. Так, 17 осіб (45,9%) основної групи мали анамнез до 10 років та 20 (54,1%) - понад 10 років. В групі з ізольованим ЦД ці показники дорівнювали 47,1% та 52,9% відповідно. В групі хворих з ОА переважали пацієнти з передуванням в анамнезі ураження суглобів - 25 осіб (67,6%). В інших випадках (12 осіб - 32,4%) ЦД виникав декілька раніше ОА.

Проведене визначення швидкості салівації дозволило визначити, що перебіг ЦД призводить до змін в показниках секреторної активності

слинних залоз, що проявляється зниженням виробки їх секрету до $0,20 \pm 0,02$ мл/хв натщесерце і до $0,22 \pm 0,03$ після стимуляції при нормі - $0,66 \pm 0,02$ мл/хв натщесерце і $0,84 \pm 0,04$ після стимуляції.

Визначений показник мав залежність від тривалості захворювання: чим більше стаж захворювання на ЦД, тим нижчий рівень салівації реєструвався при дослідженні. Також стимуляція слиновиділення збільшувала обсяг виділеної слини при стажі захворювання до 10 років; в той же час у хворих з ЦД та тривалістю захворювання понад 10 років спостерігалася ксеростомія (табл.1).

Таблиця 1
Темпи салівації у хворих на ізольований ЦД

Показники	Темп салівації (мл/хв)		Інтегральний показник
	натщесерце	після стимуляції	
Контрольна група (n=20)	$0,66 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,03$
ЦД з анамнезом до 10 років (n=8)	$0,30 \pm 0,02^*$	$0,44 \pm 0,03^*$	$0,37 \pm 0,03^*$
ЦД з анамнезом понад 10 років (n=9)	$0,20 \pm 0,02^*$	$0,22 \pm 0,03^*$	$0,21 \pm 0,03^*$

Примітка: $p < 0,05$ по відношенню до показників контролю.

За механізмом дії зниження саліваційної функції слинних залоз у хворих на ЦД, ймовірно, пов'язано з недостатнім виділенням підшлунковою залозою інсуліну і, як наслідок, в організмі запускається компенсаторний механізм виділення інсуліноподібних речовин (ІПР), які знаходяться в залозистій тканині. При виділенні ІПР посилюється функція великих слинних залоз і на ранніх стадіях діабету спостерігається гіперсалівація. В

такому разі тривале навантаження призводить до виснаження слинних залоз та часткової або повної атрофії їх паренхіми і подальшої гіпофункції залоз.

У хворих на сукупний перебіг ЦД та ОА показники саліваційної функції були наступними: слина базальна - $0,41 \pm 0,03$ мл/хв та слина стимуляції - $0,49 \pm 0,02$ мл/хв (табл. 2).

Таблиця 2
Темп салівації у хворих на ЦД та ОА

Групи хворих	Темп салівації (мл/хв)		
	Слина базальна	Слина стимуляції	Інтегральний показник
Контрольна (n=20)	$0,66 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,03$
ЦД на ОА (n=37)	$0,41 \pm 0,03^*$	$0,49 \pm 0,02^*$	$0,45 \pm 0,02$

Примітка: $p < 0,05$ при порівнянні показників контролю та досліджених.

Таблиця 3
Саліваційна функція хворих основної групи з урахуванням попереднього захворювання

Групи хворих	Темп салівації (мл/хв)		
	Слина базальна	Слина стимуляції	Інтегральний показник
Контрольна (n=20)	$0,66 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,03$
ОА на тлі ЦД (n=25)	$0,18 \pm 0,02^*$	$0,17 \pm 0,02^*$	$0,18 \pm 0,02$
ЦД на тлі ОА (n=12)	$0,23 \pm 0,03^*$	$0,32 \pm 0,02^*$	$0,27 \pm 0,02$

Примітка: $p < 0,05$ при порівнянні показників контролю та досліджених.

Також в групі хворих з поєднанням ЦД та ОА було виявлено, що саліваційна функція при коморбідності патології залежала від того, яке захворювання з'явилось першим. Так, при формуванні ОА на тлі вже існуючого ЦД майже у всіх випадках спостерігалася виражена гіпосалівація аж до ксеростомії, яка не змінювала свої показники в стимульованій слині (табл. 3).

Тобто, виразні зміни в показниках саліваційної функції хворих з попереднім ЦД можна розглядати як прояви системних метаболічних порушень, які обумовлені змінами з боку усіх видів обміну в організмі при цьому захворюванні.

В такому разі можна констатувати, що перебіг ЦД супроводжується змінами в показниках саліваційної функції організму, пригнічення якої в 2,6 рази перевищує показник норми. При поєднанні ЦД з ОА негативні зміни в означених показниках зберігаються, але їх виразність залежить від першочерговості патології: передування ЦД в значній мірі сприяє пригніченню саліваційної функції організму, що є наслідком загальних метаболічних порушень. Якщо взяти до уваги той факт, що багато дослідників розглядають ОА як один з системних проявів метаболічного синдрому, до якого належить ЦД, то зміни салівації

також є поступовим залученням інших систем до патології, а саме залоз травного тракту екскреторного типу.

Висновки

У хворих на ЦД відмічається зміни збоку залоз екскреторного типу, що проявляється зниженням саливаційної функції травного тракту. Розвиток гіпосаливації у означених осіб є результатом виснаження функції великих слинних залоз внаслідок загальних метаболічних порушень в організмі.

Зміни в саливаційній функції організму у хворих на ЦД мають залежність від тривалості анамнезу захворювання – стають більш виразними при його збільшенні.

Приєднання ОА у хворих на ЦД погіршує процеси виробки слини в організмі внаслідок прогресування метаболічних порушень, причому при передуванні ЦД ці зміни стають більш виразними.

Перспективи подальших досліджень

Надалі передбачається вивчити склад мікроелементів у слині даних хворих.

Література

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учеб. пос. — 2-е издание, переработанное и дополненное / А.С. Аметов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1032 с.
2. Аметов А.С. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне / А.С. Аметов,

- Е.В. Карпова, Е.В. Иванова // Доказательная диабетология. - 2009. - № 2. - С. 18-24.
3. Барановский А.Л. Сухость в полости рта / А.Л. Барановский // Consilium Provisorum. - 2002. - № 8. - С. 22-24.
4. Галицкая С.С. Возможности профилактики сахарного диабета 2 типа / С.С. Галицкая, Т.В. Мохорт, Н.М. Лихорад // Лечеб. дело. - 2011. - № 1. - С. 50-56.
5. Ivanovski K. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes / K. Ivanovski, V. Naumovski, M. Kostadinova [et al.] // Prilozi. - 2012. - Vol. 33(2). - P. 219-229. Режим доступа: <http://www.who.int/diabetes/ru/>. Дата доступа: 23.05.2016.
6. Ginter E. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century / E. Ginter, V. Simko // Adv. Exp. Med. Biol. - 2012. - Vol. 771. - P. 42-50. - doi: 10.1007/978-1-4614-5441-06.
7. HarrisHayes M. Relationship of acetabular dysplasia and femoroacetabular impingement to hip osteoarthritis: a focused review / M. HarrisHayes, N.K. Royer // PMR. - 2011. - Vol. 3, № 11. - P. 1055-1067.
8. Kumar P. Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study / P. Kumar, K.M.K. Mastan, R. Chowdhary [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Pathol. - 2012. - Vol. 16 (2). - P. 215-221.
9. Marhadour T. Osteoarthritis epidemiology and risk factors / T. Marhadour, D. Guellec, A. Saraux [et al.] // Soins. - 2012. - Vol. 768, № 9. - P. 28-29.
10. Nonzee V. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications / V. Nonzee, S. Manopatanakul, S.O. Khovidhunkit // J. Med. Assoc. Thai. - 2012. - Vol. 95 (1). - P. 96-104.
11. Scheen A.J. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes / A.J. Scheen, L.F. Van Gaal // Lancet Diabetes Endocrinol. - 2014. - Vol. 2 (11). - P. 911-922. - doi: 10.1016/S2213-8587(14)70004-X.
12. Tangtrakulwanich B. Epidemiology and risk factors of patellofemoral osteoarthritis in adults: a populationbased study in southern Thailand / B. Tangtrakulwanich, P. Suwanno // J. Med. Assoc. Thai. - 2012. - Vol. 95, № 8. - P. 1048-1052.
13. Wang M. Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis / M. Wang, J. Shen, H. Jin, H.J. Im. // Ann. NYAcad. Sci. - 2011. - Vol. 1240, № 12. - P. 61-69.

Реферат

САЛИВАЦИОННАЯ ДИСФУНКЦИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Рудяга Т.Н.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеоартроз, гипосаливация, ксеростомия.

Целью работы была оценка состояния саливационной функции больных с сочетанным течением сахарного диабета и остеоартроза. В работе определялась секреторная активность слюнных желез у больных сахарным диабетом и остеоартрозом. Установлено наличие саливационных нарушений, в частности, изменений саливационной функции по объему и времени, а также влияние СД и ОА на ее ход. Показано, что изменения в саливационной функции у больных сахарным диабетом зависят от длительности заболевания и увеличиваются при присоединении остеоартроза.

Summary

DYSFUNCTION OF SALIVATION AND DIABETES: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS

Rudyaga T.N.

Key words: diabetes mellitus, osteoarthritis, hyposalivation, xerostomia.

The aim of work is to evaluation of salivation in patients with comorbid diabetes and osteoarthritis. We evaluated the secretory activity of the salivary glands in the patients with diabetes and osteoarthritis. The study has found out the presence of salivation disorders, including changes in salivation rate and the volume of saliva in diabetic patients as well as the impact of diabetes and osteoarthritis on the salivation. It has demonstrated that changes in salivation in diabetic patients depend on the duration of the underlying disease and concomitant osteoarthritis.

УДК: 616.36-002-056.7

Сизова Л.М.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ASP299GLY ГЕНУ TLR4 ТА GLN11LEU ГЕНУ TLR7

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження був аналіз клініко-лабораторних характеристик хронічного гепатиту С (ХГС) у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7. Для досягнення поставленої мети проведено поперечне когортне дослідження, в яке було включено 125 хворих на ХГС. В ході проведеного дослідження виявлено переважання жінок серед хворих на ХГС із «мутантними» генотипами гену TLR7 порівняно з носіями «дикого» генотипу цього гену – 56,5% проти 34,3% відповідно ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$). Встановлено, що клініко-лабораторні характеристики ХГС у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 є типовими для цього захворювання за винятком деяких особливостей: серед носіїв генотипу Asp299Gly гену TLR4 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому ($p=0,039$; $r_s=-0,203$, $p=0,023$), визначаються вищими показники швидкості зсідання еритроцитів ($p=0,025$) та γ -глутамілтранспептидази ($p=0,017$); серед носіїв генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому ($p=0,022$; $r_s=-0,224$, $p=0,012$), частіше – еритропенія ($p=0,043$; $r_s=0,219$, $p=0,014$), визначаються нижчими показники загального білірубіну ($p=0,039$) та швидкості прогресування фіброзу печінки ($p=0,025$).

Ключові слова: хронічний гепатит С, поліморфізм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

На сьогоднішній день не викликає сумніву актуальність поглибленого вивчення хронічного гепатиту С (ХГС), що пов'язано з його високою питомою вагою у структурі хронічних захворювань печінки – в світі нараховується 130-150 млн., хворих ХГС, щорічно від асоційованих з ним захворювань печінки помирає близько 700 тис., осіб (WHO, 2016) і в найближчі 20 років прогнозується подальше збільшення смертності [13].

В світі активно обговорюється вплив факторів вродженого та адаптивного імунітету на перебіг та наслідки інфекційного процесу. Відомо, що в основі схильності до хронічних чи агресивних форм захворювань визначна роль належить генетичному фону [2-3]. З точки зору вивчення ХГС особливий інтерес представляють гени TLR4 і TLR7. Структурні та неструктурні білки вірусу гепатиту С (ВГС) є лігандами для TLR4, одноланцюгова вірусна РНК – для TLR7, тобто саме ці гени запускають імунні механізми вродженого імунітету при взаємодії із збудником хвороби [2,10-11]. Дані щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 на клініко-лабораторні характеристики хворих на ХГС неоднозначні [1-2,4-9,12,14-15,17], інформація щодо їхнього комплексного вивчення – відсутня, що обумовлює актуальність проведення дослідження в цьому напрямку.

Мета дослідження

Проаналізувати клініко-лабораторні характеристики ХГС у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено поперечне когортне дослідження, в яке було включено 125 хворих на ХГС: жінок – 48 (38,4%),

чоловіків – 77 (61,6%) віком від 20 до 63 років (середній – $40,78\pm 0,86$). Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних маркерів ВГС (анти-ВГС IgM та IgG, анти-ВГС core та анти-NS₃, анти-NS₄, анти-NS₅) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу із визначенням генотипу та вірусного навантаження (ВН). Високим вважали $VN > 4 \times 10^5$ МО/мл. Якісне і кількісне визначення РНК ВГС, а також генотипування ВГС проводилося на аналізаторі TaqMan-48 (Roche Diagnostics, Швейцарія) за допомогою тест – системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами та ВІЛ у сироватці крові всіх хворих досліджували HBsAg, анти-HBcog (сумарні), анти-HDV, анти-HIV методом ІФА.

Поліморфну ділянку Asp299Gly гену TLR4 генотипували методом ПЛР з використанням олігонуклеотидних праймерів, ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія), Gln11Leu гену TLR7 – ПЛР в режимі реального часу з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, ампліфікатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технологія», Росія). Враховуючи низьку частоту гомозигот за «мутантним» алелем гену TLR7, в ході дослідження частоту генотипу Gln11Leu поєднували з Leu11Leu і порівнювали з Gln11Gln. Залежно від наявності поліморфізмів досліджуваних генів виділено 4 групи хворих:

– I – із поліморфнозміненим генотипом гену TLR4 (Asp299Gly) – 19 (чоловіків – 13, жінок – 6) віком від 26 до 57 років (середній – $41,84\pm 2,03$);

– Ia – із нормальним генотипом гену TLR4 (Asp299Asp) – 106 (чоловіків – 64, жінок – 42) віком від 20 до 63 років (середній – 40,59±0,95);

– II – із поліморфнозміненими генотипами гену TLR7 (Gln11Leu+Leu11Leu) – 23 (чоловіків – 10, жінок – 13) віком від 24 до 59 років (середній – 42,13±1,82);

– IIa – із нормальним генотипом гену TLR7 (Gln11Gln) – 102 (чоловіків – 67, жінок – 35) віком від 20 до 63 років (середній – 40,48±0,97).

Програма обстеження пацієнтів включала оцінку скарг, анамнестичних даних, фізикальне обстеження, загальноклінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан печінки, стадії ФП за METAVIR. Синдром цитолізу оцінювали визначенням активності аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), синдром холестазу – вмісту загального білірубину (ЗБ) та його прямої (ПБ) і непрямої (НБ) фракцій, лужної фосфатази (ЛФ) та γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), синдром печінково-клітинної недостатності – за вмістом загального білку та альбуміну. Біохімічні дослідження, які включали, окрім вищенаведених показників, холестерин (ХС) і тригліцериди (ТГ), виконані на автоматичному біохімічному аналізаторі GBG STAT FAX-1904 (Японія) реактивами компанії Human (Германія).

Тривалість інфікування ВГС встановлювали за результатами аналізу анамнестичних даних (вказівки на перенесену жовтяничну форму гострого гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до введення обов'язкового скринінгу донорів, системне споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності в анамнезі даних фактів – на основі клінічних та лабораторних даних (перше виявлення антитіл до ВГС, підвищення рівня печінкових трансаміназ, наведених в амбулаторних картах).

Стадію ФП за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методу FibroTest, який проводився тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) медичної лабораторії «Synovo» та методом еластометрії печінки – на УЗД-сканері «Ultima PA-Expert» (Україна).

Швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) обчислювали за формулою Т. Роупард [16], шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час, за який вона сформувалася та вимірювали в одиницях на рік (од/рік): ШПФ [од/рік]=F/T, де F – стадія ФП за шкалою METAVIR (од. фіброзу); T – тривалість інфікування (роки).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програми «SPSS 17.0». Перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі даних для визначення центральної тенденції використовували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього

значення (m) для точності оцінки середньої. При ненормальному розподілі центральну тенденцію визначали за допомогою медіани (Me) та верхніх і нижніх квантилів (інтерквартильний розмах, Q₁-Q₃). В разі нормального розподілу вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, при розподілі, який відрізнявся від нормального – U-критерію Манна-Уїтні, якісних – за допомогою точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов аналізу. Кількісну оцінку зв'язку між двома рядками бінарних ознак проводили за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r_s), який є нечутливим до типу розподілу даних. Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при ймовірності помилки $p < 0,05$, при p в інтервалі від 0,05 до $\leq 0,1$ відзначали тенденцію до відмінності.

Результати дослідження

В ході проведеного дослідження встановлено, що у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 мають місце деякі відмінності за клініко-лабораторними характеристиками, порівняно з носіями нормальних генотипів цих генів.

Так, аналіз розподілу хворих за віком та статтю, залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 і Gln11Leu гену TLR7 показав, що за віком групи були рівноцінними з переважанням хворих молодого та середнього віку (I група – 100,0%, Ia – 92,4%, II – 95,7%, IIa – 93,1%), чоловіки переважали у I (68,4%), Ia (60,4%) та IIa (65,7%) групах, а у II групі жінок виявилось в 1,3 разу більше, ніж чоловіків (56,5% проти 43,5%). При порівнянні II і IIa груп за гендерною ознакою визначено достовірне переважання жінок у II – 13 (56,5%) з 23, проти 35 (34,3%) з 102 – у IIa ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$). Оцінка розподілу за генотипами ВГС показала, що серед хворих всіх груп переважав 1 генотип ВГС, що відображає загальну тенденцію по регіону: в I – 1 генотип визначався у 14 (73,7%), 2 і 3 – у 5 (26,3%), в Ia – у 67 (63,2%) і 39 (36,8%), в II – у 15 (65,2%) і 8 (34,8%), в IIa – 66 (64,7%) і 36 (35,3%) відповідно. За рівнем ВН сформовані групи також були рівноцінними. В I групі високий рівень ВН реєструвався у 9 (47,4%) обстежених, низький – у 10 (52,6%), в Ia – у 49 (46,2%) і 57 (53,8%), в II – у 11 (47,8%) і 12 (52,2%), в IIa – у 47 (46,1%) і 55 (53,9%) відповідно.

У ході аналізу клінічних характеристик встановлено, що провідними суб'єктивними проявами ХГС у всіх хворих були ознаки астено-невротичного синдрому (73,7%, 91,5%, 73,9%, 91,2% відповідно групам) із достовірним переважанням у Ia та IIa ($p=0,039$ та $p=0,022$ відповідно), що підтверджувалось кореляційним аналізом ($r_s = -0,203$, $p=0,023$ та $r_s = -0,224$, $p=0,012$ відповідно). На загальну слабкість також частіше скаржились хворі Ia та IIa груп – 87,7% та 88,2%

проти 68,4% та 69,6% – в I і II ($p=0,042$ та $p=0,047$ відповідно), із достовірним зворотнім кореляційним зв'язком ($r_s = -0,193$, $p=0,031$ та $r_s = -0,202$, $p=0,012$ відповідно). Із високою частотою в усіх групах визначалися прояви абдомінально-больового (63,2%, 71,7%, 65,2%, 71,6% відповідно групам) та диспепсичного синдромів (47,4%, 57,5%, 65,2%, 53,9% відповідно групам) без статистично значимих відмінностей. У переважній більшості хворих реєструвалася гепатомегалія: I група – 94,7%, Ia – 90,6%, II – 87,0%, IIa – 92,2%. Інші симптоми спостерігалися рідше, різниці в їхній частоті виявлено не було.

Таким чином, клінічна картина ХГС у хворих

із поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 та нормальними генотипами цих генів була типовою і не мала істотних відмінностей, окрім більш низької частоти астено-невротичного синдрому та загальної слабкості, як одного з його проявів у хворих із «мутантними» генотипами обох досліджуваних генів.

У подальшому був проведений аналіз лабораторних показників обстежених нами хворих, який не виявив принципових відмінностей між групами порівняння.

Показники гемограми залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 наведені в табл. 1.

Таблиця 1.
Показники гемограми у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4

Гематологічні показники	Групи		p
	I, (n=19)	Ia, (n=106)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,3 (4,1-4,5)	4,4 (4,2-4,5)	0,502
Гемоглобін, г/л, M±m	135,58±2,58	137,42±1,33	0,538
Лейкоцити, $\times 10^9/л$, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,8 (4,6-6,6)	4,8 (4,0-6,2)	0,310
П/я нейтрофіли, %, Ме (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,7-5,0)	0,737
Лімфоцити, %, M±m	32,63±1,69	32,57±0,85	0,978
Моноцити, %, M±m	6,38±0,97	6,19±0,29	0,812
Тромбоцити, $\times 10^9/л$, M±m	173,89±8,59	163,67±4,20	0,336
ШЗЕ, мм/год, Ме (Q ₁ -Q ₃)	10,0 (5,0-13,0)	5,0 (3,0-10,0)	0,025

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов.

Як видно з даних табл. 1., за показниками гемограми достовірна різниця між I та Ia групами спостерігалась виключно за показником ШЗЕ: (10,0 (5,0-13,0) мм/год проти 5,0 (3,0-10,0) мм/год ($p=0,025$). Інші показники статистично не відрізнялись. Середній показник рівня тромбоцитів був нижчим за нормальний в обох групах $173,89 \pm 8,59 \times 10^9/л$ та $163,67 \pm 4,20 \times 10^9/л$ відповідно, всі інші показники не перевищували межі референсних значень та не мали статистично значимих відмінностей. В результаті індивідуального аналізу частоти реєстрації відхилень гематологічних показників обстежених з полімор-

фізмом Asp299Gly та нормальним генотипом гену TLR4 з'ясувалося, що найбільш характерними змінами в гемограмі у обстежених нами хворих I та Ia груп виявилися: тромбоцитопенія (52,6% та 65,1% відповідно), зниження рівня гемоглобіну (15,8% та 14,2% відповідно), лімфоцитоз (15,8% та 26,4% відповідно), лейкопенія (10,5% та 17,0% відповідно), інші гематологічні зміни реєструвались рідше без статистичної різниці.

Показники гемограми залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 наведені у табл. 2.

Таблиця 2.
Показники гемограми у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7

Гематологічні показники	Групи		p
	II, (n=23)	IIa, (n=102)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,3 (4,0-4,5)	4,4 (4,2-4,5)	0,325
Гемоглобін, г/л, M±m	132,57±2,75	138,17±1,31	0,069
Лейкоцити, $\times 10^9/л$, M±m	5,57±0,32	5,15±0,15	0,240
П/я нейтрофіли, %, Ме (Q ₁ -Q ₃)	2,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,7-5,0)	0,611
Лімфоцити, %, M±m	34,97±1,74	32,04±0,85	0,140
Моноцити, %, M±m	6,04±0,61	6,26±0,32	0,774
Тромбоцити, $\times 10^9/л$, M±m	168,04±10,19	164,59±4,07	0,726
ШЗЕ, мм/год, Ме (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (4,0-8,0)	6,0 (3,0-10,0)	0,684

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов

Як видно з даних табл.2, тенденція до достовірності різниці між II та IIa групами зіставлення спостерігалась виключно у рівні гемоглобіну – $132,57 \pm 2,75$ г/л та $138,17 \pm 1,31$ г/л ($p=0,069$). За іншими показниками статистично значимих відмінностей не виявлено. Середній показник вмісту тромбоцитів як у групі II, так і в IIa був нижчим за референсні значення ($168,04 \pm 10,19 \times 10^9/л$ та $164,59 \pm 4,07 \times 10^9/л$ відповідно), всі інші показники були в їхніх межах та не мали статистично зна-

чимих відмінностей. Індивідуальний аналіз частоти реєстрації гематологічних змін у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Gln11Leu гену TLR7 показав, що у хворих II групи еритропенія спостерігалась у 13,0%, що виявилось в 6,7 разу частіше, ніж в IIa – 1,9% ($p=0,043$) із прямим достовірним кореляційним зв'язком ($r_s=0,219$, $p=0,014$), частота реєстрації зниженого рівня гемоглобіну в II групі також, із тенденцією до вірогідності, в 2,2 разу перевищу-

вала аналогічний показник Іа – 26,1% проти 11,8% відповідно ($p=0,099$). Найбільш характерними змінами в гемограмі у обстежених нами хворих ІІ та Іа груп виявилися тромбоцитопенія (65,2% та 62,7% відповідно), лімфоцитоз (30,4% та 23,5% відповідно), лейкопенія (13,0% та 16,7% відповідно).

Для оцінки функціонального стану печінки залежно від наявності поліморфізму гену *Asp299Gly TLR4* проаналізували біохімічні показники (табл.3.). Виявилось, що у більшості хворих зміни біохімічних показників характеризувалися типовими для ХГС синдромами: цитолітичним і холестатичним.

Таблиця 3.
Основні біохімічні показники сироватки крові у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму *Asp299Gly* гену *TLR4*

Біохімічні показники	Групи		p
	I, (n=19)	Ia, (n=106)	
АЛТ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	82,0 (44,2-160,0)	88,5 (53,0-151,2)	0,951
АСТ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	64,1 (38,7-100,0)	53,5 (39,7-87,0)	0,698
ГГТП, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	77,0 (33,0-150,0)	45,5 (27,7-73,7)	0,017
ЛДГ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	290,0 (200,0-378,6)	282,0 (200,0-351,0)	0,948
ЗБ, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	14,0 (11,2-25,0)	17,8 (12,9-21,2)	0,447
ПБ, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	5,8 (3,0-8,0)	4,9 (3,9-6,7)	0,788
НБ, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	9,3 (7,0-17,0)	11,7 (9,0-15,0)	0,295
ЛФ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	101,9 (84,0-183,0)	120,0 (99,0-170,0)	0,934
ТГ, г/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,7-1,2)	0,255
ХС, ммоль/л, M±m	4,37±1,19	4,65±0,09	0,251
Загальний білок, г/л, M±m	77,66±1,32	75,55±0,54	0,135
Альбумін, г/л, M±m	43,15±1,88	41,43±0,52	0,242

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов.

Як видно з табл. 3., статистично достовірною різницею між групами спостерігалась виключно у рівні ГГТП: 77,0 (33,0-150,0) Од/л – у І проти 45,5 (27,7-73,7) Од/л – у Іа ($p=0,017$). Дані індивідуального аналізу показали, що найбільш характерними змінами біохімічних показників у хворих І та Іа груп були підвищення рівня АЛТ (84,2% і 84,0% відповідно), переважно мінімальна актив-

ність цитолізу (57,9% і 50,9% відповідно), АСТ (78,9% і 78,3% відповідно), ГГТП (68,4% і 47,2% відповідно), ЗБ (36,8% і 23,6% відповідно), без статистично значимих розбіжностей.

Результати порівняльного аналізу біохімічних показників сироватки крові залежно від наявності поліморфізму *Gln11Leu* гену *TLR7* наведені в табл. 4.

Таблиця 4.
Основні біохімічні показники сироватки крові у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму *Gln11Leu* гену *TLR7*

Біохімічні показники	Групи		p
	II, (n=23)	Ia, (n=102)	
АЛТ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	82,0 (50,0-145,1)	88,5 (54,0-152,2)	0,765
АСТ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	50,9 (41,0-86,0)	54,0 (39,0-93,5)	0,851
ГГТП, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	46,0 (27,0-73,0)	50,0 (30,0-93,8)	0,493
ЛДГ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	292,0 (210,0-354,0)	281,0 (200,0-360,5)	0,837
ЗБ, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	13,4 (11,7-20,0)	18,0 (13,0-22,0)	0,039
ПБ, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,0 (3,0-5,6)	5,0 (4,0-7,1)	0,057
НБ, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	9,0 (7,8-15,0)	12,0 (9,2-15,7)	0,060
ЛФ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	151,0 (96,0-202,0)	116,5 (95,0-163,5)	0,147
ТГ, г/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	0,9 (0,8-1,4)	1,0 (0,75-1,2)	0,944
ХС, ммоль/л, M±m	4,79±0,27	4,56±0,08	0,302
Загальний білок, г/л, M±m	76,78±1,30	75,66±0,54	0,396
Альбумін, г/л, M±m	43,46±1,65	41,29±0,52	0,111

Примітка. p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв Ст'юдента та Манна-Уїтні залежно від передумов.

Згідно даних табл. 4., при порівнянні біохімічних показників хворих ІІ і Іа груп виявлено достовірну розбіжність у показниках ЗБ – 13,4 (11,7-20,0) мкмоль/л в ІІ, проти 18,0 (13,0-22,0) мкмоль/л в Іа ($p=0,039$), тенденцію до достовірності за рівнями ПБ і НБ – 4,0 (3,0-5,6) мкмоль/л проти 5,0 (4,0-7,1) мкмоль/л ($p=0,057$) та 9,0 (7,8-15,0) мкмоль/л проти 12,0 (9,2-15,7) мкмоль/л ($p=0,060$) відповідно. Інші показники не мали статистично значимих відмінностей. За даними індивідуального аналізу, найбільш характерними змінами біохімічних показників у хворих ІІ та Іа груп, були підвищення рівнів АЛТ (87,0% і 83,3% відповідно), з переважно мінімальною активністю цитолізу (52,2% і 52,0% відповідно), АСТ

(87,0% і 76,5% відповідно), ГГТП (47,8% і 51,0% відповідно), ЗБ (17,4% і 27,5% відповідно) без статистично значимих відмінностей між групами.

У подальшому були оцінені фібротичні зміни печінки в обстежених хворих на ХГС. За даними проведеного індивідуального аналізу, статистично значимої різниці в частоті виявлення різних стадій ФП за METAVIR у групах порівняння не було (табл.5).

Таблиця 5
Стадії фіброзу печінки за METAVIR у хворих на ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7, абс. (%)

Стадія ФП	Групи хворих				p
	I, (n=19)	Ia, (n=106)	II, (n=23)	Ila, (n=102)	
F ₀	3 (15,8)	26 (24,5)	6 (26,1)	23 (22,5)	p ₁ =0,559; p ₂ =0,786
F ₁	6 (31,6)	21 (19,8)	5 (21,7)	22 (21,6)	p ₁ =0,243; p ₂ =1,0
F ₂	2 (10,5)	18 (17,0)	3 (13,0)	17 (16,7)	p ₁ =0,736; p ₂ =1,0
F ₃	2 (10,5)	17 (16,0)	4 (17,4)	15 (14,7)	p ₁ =0,735; p ₂ =0,751
F ₄	6 (31,6)	24 (22,6)	5 (21,7)	25 (24,5)	p ₁ =0,394; p ₂ =1,0

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, p₁ – різниця між I та Ia групами, p₂ – різниця між II та Ila групами.

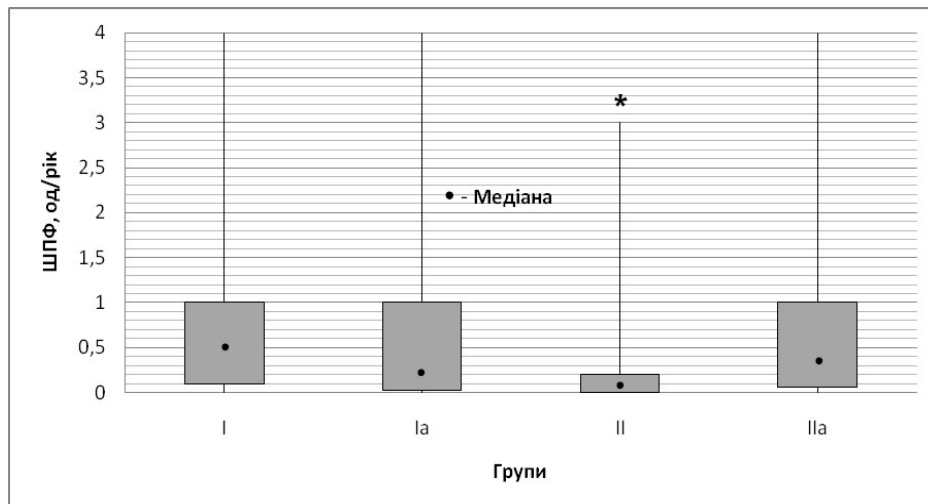


Рис. 1. Швидкість прогресування фіброзу печінки залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7

Примітка: * – p<0,05 (рівень значимості отриманий із використанням критерію Манна-Уїтні).

Однак при порівнянні значень ШПФ, розрахованої у 125 хворих на ХГС, встановлені статистично достовірні розбіжності за даним показником у хворих II і Ila груп (рис. 1).

Так, Ме ШПФ у I групі склала 0,500 (0,100-1,000) од/рік, в Ia – 0,200 (0,019-1,000) од/рік (p=0,413), у II групі – 0,100 (0,000-0,200) од/рік, у Ila – 0,333 (0,065-1,000) од/рік (p=0,025), тобто у хворих із нормальним генотипом Gln11Gln гену TLR7 ШПФ виявилась вищою, порівняно з носіями поліморфнозмінених Gln11Leu+Leu11Leu.

Таким чином, аналіз клініко-лабораторних характеристик ХГС залежно від наявності поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 показав типовість їхніх змін для даного захворювання у хворих як з «дикими», так і з «мутантними» генотипами досліджуваних генів при достовірно вищій ШПФ у носіїв нормального генотипу гену TLR7.

Висновки

1. Виявлено переважання жінок серед хворих на ХГС із «мутантними» генотипами гену TLR7 порівняно з носіями «дикого» генотипу цього гену – 56,5% проти 34,3% відповідно ($\chi^2=3,91$, p=0,048).

2. Встановлено, що клініко-лабораторні характеристики ХГС у хворих із поліморфізмом

Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 є типовими для цього захворювання за винятком деяких особливостей:

– серед носіїв генотипу Asp299Gly гену TLR4 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому (p=0,039; r_S= -0,203, p=0,023), вищими визначаються показники ШЗЕ (p=0,025) та ГГТП (p=0,017);

– серед носіїв генотипів Gln11Leu+Leu11Leu гену TLR7 рідше реєструються прояви астено-невротичного синдрому (p=0,022; r_S= -0,224, p=0,012), частіше – еритропенія (p=0,043; r_S=0,219, p=0,014), нижчими визначаються показники ЗБ (p=0,039) та ШПФ (p=0,025).

Література

1. Дубинская Г. М. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора TLR4 с тяжестью течения и эффективностью лечения хронического гепатита С / Г.М. Дубинская, Т.С. Кириченко, Т.И. Коваль // Материалы XVII ежегодного Российского Конгресса "Гепатология сегодня". – Москва. – 2012. – С.18
2. Ковальчук Л. В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук, О.А. Свитич, Л.В. Ганковская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2012. – №2. – С.147–152.
3. Цыган В. Н. Генетический полиморфизм иммунной сигнальной системы / В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова, Е.А. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3. – № 2. – С. 21-27
4. Al-Qahtani A.A. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients [Electronic resource] / A.A. Al-Qahtani, M.R. Al-Anazi, F. Al-Zoghaibi [et al.] // BioMed Research International. – 2014, Article ID 357062, 9 pages. – Access mode: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/357062/>

5. Ascar E. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection / E. Ascar, G. Ramadori, S. Mihm // *J Med Virol.* – 2010. – Vol. 82 (11).
6. de Souza Pires-Neto O. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses [Electronic resource] // O. de Souza Pires-Neto., K.S.G. de Sá., B.B. Santana [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2015. – Access mode: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/150673/>
7. Emonts M. Polymorphisms in immune response genes in infectious diseases and autoimmune diseases / M. Emonts. – 2008. – 372 p.
8. Guamer-Argente C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and their incidence of infections in cirrhotic patients / C. Guamer-Argente, E. Sanchez, S. Vidal [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1192–1199.
9. Guo J. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell responses / J. Guo, J. Loke, F. Zheng [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 960–968.
10. Howell J. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment // J. Howell, P. Angus, P. Gow, K. Visvanathan // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2013. – Vol.28(5). – P. 766–776
11. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol.11(5). – P.373–384.
12. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol.51 (4). – P.750–757.
13. Messina J.P. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes / J.P. Messina, I. Humphreys, A. Flaxman [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – Vol.61 (1). – P.77–87.
14. Nieto J. C. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms / J.C. Nieto, E. Sánchez, E. Román [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (46). – P. 17516–17524.
15. Peric M. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia / M. Peric, Z. Bosnjak, B. Sarkanj [et al.] // *Arch Virol.* – 2015. – Vol. 160. – P. 297–304.
16. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet.* – 1997 – Vol.349 – P.825–832
17. Schott E. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection // E. Schott, H. Witt, K. Neumann [et al.] // *J. Hepatol.* 2007. – Vol. 47. – P. 203–211.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ASP299GLY ГЕНА TLR4 И GLN11LEU ГЕНА TLR7

Сизова Л.М.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм, генотип, ген TLR4, ген TLR7.

Целью исследования был анализ клинико-лабораторных характеристик хронического гепатита С (ХГС) у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7. Для достижения поставленной цели проведено поперечное когортное исследование, в которое были включены 125 больных ХГС. В ходе проведенного исследования выявлено преобладание женщин среди больных ХГС с «мутантными» генотипами гена TLR7 по сравнению с носителями «дикого» генотипа этого гена – 56,5% против 34,3% соответственно ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$). Установлено, что клинико-лабораторные характеристики ХГС у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7 являются типичными для этого заболевания за исключением некоторых особенностей: среди носителей генотипа Asp299Gly гена TLR4 реже регистрируются проявления астено-невротического синдрома ($p=0,039$; $r_s=-0,203$, $p=0,023$), определяются более высокие показатели скорости оседания эритроцитов ($p=0,025$) и γ -глутамилтранспептидазы ($p=0,017$); среди носителей генотипов Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 реже регистрируются проявления астено-невротического синдрома ($p=0,022$; $r_s=-0,224$, $p=0,012$), чаще – эритропения ($p=0,043$; $r_s=0,219$, $p=0,014$), определяются более низкие показатели общего билирубина ($p=0,039$) и скорости прогрессирования фиброза печени ($p=0,025$).

Summary

PECULIARITIES OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH POLYMORPHISM ASP299GLY OF TLR4 GENE AND GLN11LEU OF TLR7 GENE

Sizova L.M.

Key words: chronic hepatitis C, genotype, gene TLR4, gene TLR7.

The aim of the study was to analyze the clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C (CHC) in patients with polymorphism Asp299Gly of TLR4 gene and Gln11Leu of TLR7 gene. To achieve this goal a cross-sectional cohort study of 125 patients with CHC was carried out. In the course of the study we revealed the predominance of women among CHC patients with "mutant" genotypes TLR7 gene compared with the carriers of "wild" of the genotype of this gene – 56.5% against 34.3%, respectively ($\chi^2=3.91$, $p=0.048$). It was also found out that the clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in patients with polymorphisms Asp299Gly of TLR4 gene and Gln11Leu TLR4 gene were typical for this disease except for certain features: among carriers of the genotype Asp299Gly of TLR4 gene the manifestations of asthenic-neurotic syndrome ($p=0.039$; $r_s=-0.203$, $p=0.023$) were rarely recorded, higher values of erythrocyte sedimentation rate ($p=0.025$) and γ -glutamyl transpeptidase ($p=0.017$) were fixed; among carriers of genotypes Gln11Leu+Leu11Leu of TLR7 gene the manifestations of asthenic-neurotic syndrome ($p=0.022$; $r_s=-0.224$, $p=0.012$) were rarely recorded, while erythropenia ($p=0,043$; $r_s=0.219$, $p=0.014$) is registered more often, lower total bilirubin ($p=0.039$) and rate of liver fibrosis progression ($p=0.025$) were lowered.

УДК [616.728.3-018.3-003.8-085.382-032:611.72-082-058.8-039.57:362.121]

Смоліна Л.О.

КЛІНІЧНА ЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

За результатами клінічного моніторингу пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів на початкових (I-II) стадіях захворювання (88 – жіночої та 58 осіб чоловічої статі) визначено, що використання АЗТП достовірно більш ефективно впливає на клінічні прояви тяжкості захворювання. Опрацьовано методику та розроблено новий інтегральний індекс для оцінки клінічної ефективності диференційованої терапії, включаючи і застосування АЗТП, та доведено, що клінічна ефективність корекції альгофункціональних проявів, за однакового впливу інших факторів, залежить від віку та статевої приналежності хворих на ОА. Доведено, що залежно від віку та статі хворих, які лікуються за удосконаленою терапевтичною програмою з використанням АЗТП, вплив на структурні складові узагальненого показника WOMAC може істотно та значимо коливатись.

Ключові слова: остеоартроз, колінні суглоби, клінічний моніторинг, сімейна медицина, ефективність.

Дослідження виконано згідно з планом Національної медичної академії післядипломної освіти ім'я П.Л. Шупика (ректор – членкор. НАМН України, проф. Ю.В. Вороненко), інституту сімейної медицини (директор – проф. О.Г. Шекера) і НДР кафедри сімейної медицини (зав. каф. – проф. Л.В. Хімюк) «Науково-медичний супровід забезпечення стандартизації та персоналізації лікувально-профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики - сімейної медицини» (№ держ. реєстрації 0115U002156; 2015-2018) та фрагментом кваліфікаційної наукової праці автора.

Вступ

Остеоартроз (ОА) колінних суглобів – поширене захворювання, патогенетичною основою якого є порушення сполучкотканинного метаболізму з переважною клінічною маніфестацією процесу, що проявляється деградацією суглобового хряща [1, 6, 8]. Процес характеризується тривалим періодом багатфакторного впливу низки ендо- та екзогенних факторів, включаючи фактори дисембріонального впливу, що на момент клінічної маніфестації формують особливу клінічну картину захворювання: скутість та біль у суглобах при локомоторних навантаженнях та у спокої, порушення обсягів рухової активності суглоба, інше [2]. Низкою сучасних досліджень висвітлені проблемні питання профілактики, діагностики та патогенетично обґрунтованої терапії і клінічного моніторингу (КМ) пацієнтів на різних рівнях надання медичної допомоги [2]. В сучасних дослідженнях також вивчаються питання оцінки альгофункціональної активності та якості життя хворих [4, 11]. Сучасні уявлення про етіопатогенез, клініку та прогнозування і оцінку ризик гонартрозу базуються на вивчених даних клініко-інструментальних проявів захворювання, яке може розвиватися навіть у підлітків, у яких виявлено зміни у метаболізмі з'єднувальної тканини, імунні порушення залежно від статі [5].

Невирішеним питанням залишається добір засобів диференційованої терапії із урахуванням віко-статевих та клінічних особливостей перебігу ОА при різній його тяжкості. Водночас, опрацьовані нові способи диференційованої терапії хворих на ОА, що базуються на застосуванні аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (АЗТП) [9, 10].

Мета дослідження

Вивчення клінічної ефективності застосуван-

ня аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми при лікуванні пацієнтів з I-II стадією остеоартрозу.

Об'єкт і методи дослідження

На етапах клінічного моніторингу (КМ) задіяні 146 хворих (n=146) на остеоартроз (ОА) колінних суглобів на початкових (I-II) стадіях захворювання, включаючи 88 – жіночої ($n_{ж}$) та 58 осіб ($n_{ч}$) чоловічої статі. Лікування пацієнтів передбачало використання двох терапевтичних програм (ТП); зокрема стандартна терапевтична програма (ТП_{ст}) базувалася на виконанні лікувальних заходів у відповідності до клінічного протоколу [3] та застосована серед 46 жінок ($n_{ж}$) і 32 чоловіків ($n_{ч}$). Удосконалена терапевтична програма (ТП_у) відрізнялась від ТП_{ст} проведенням на етапах КМ диференційованого лікування із використанням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (АЗТП) [9, 10]. ТП_у застосовано серед 42 жінок ($n_{ж}$) та 26 чоловіків ($n_{ч}$). На етапах КМ, кожні 6 міс, виконано динамічну оцінку результатів клінічних (включаючи стандартизований опитувальник «Womac») методів обстеження; до лікування верифікацію стадії ОА та виразність запального процесу виконано за даними променевого методу дослідження (КТ, рентгенографія) та параклінічних (СРБ-протеїн) методів дослідження. Для інтегральної оцінки клінічної ефективності диференційованої терапії використано відповідний показник – індекс клінічної ефективності, який розраховано (запропоновано нами) за результатами відповідних отриманих за критеріями WOMAC показників болю, скутості та обмеження повсякденної діяльності [4, 9]. Зокрема, індекс клінічної ефективності розраховували за формулою $I_{KE}=100(1-(B \times C \times A))$, де: B – співвідношення бальної оцінки до та після лікування по компоненті «Біль», C – співвідношення бальної оцінки до та після лікування по

компоненті «скутість», А – співвідношення бальної оцінки до та після лікування по компоненті «активність». Для оцінки достовірності розраховано середні значення показників та їх середні похибки.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняльний аналіз результатів застосування ТП_{ст} та ТП_у серед пацієнтів жіночої статі у віці до 35 р. виявив, що достовірно (p<0,05) більш виразної клінічної ефективності за критеріями WOMAC досягнуто у разі застосування АЗТП; так, якщо при застосуванні ТП_{ст} узагальнений показник тяжкості захворювання зменшився на 35,8% (з 36,9±0,9б. до 24,31±1,3 б.), то при ТП_у – на 74,1% (з 43,7±0,9 б. до 11,4±0,6 б.), тобто практично вдвічі. Зареєстровано, що достовірне зменшення узагальненого показника W при ТП_у

відбувалося, насамперед за рахунок зменшення (в 5 разів) виразності больового синдрому (до лікування 60,0±3,5 б, після - 11,9±0,9 б.), тоді як у разі застосування ТП_{ст} виразність больового синдрому зменшилась лише в 1,5 рази (з 42,8±3,3 б. до 27,7±2,6 б.). Аналогічною тенденцією характеризувалася зміна показників скутості (при ТП_{ст} – на 25,0%, при ТП_у – на 73,8%) та активності (при ТП_{ст} – на 35,3%, при ТП_у – на 71,8%). Отже, не дивлячись на достовірно більш виразну тяжкість ОА до початку лікування у жінок до 35 р., яким застосовано АЗТП, досягнуто більш виразної ефективності щодо зменшення частоти та клінічних проявів захворювання (табл.1); індекс клінічної ефективності (I_{КЕ}) терапії склав: у разі застосування ТП_{ст} – I_{КЕ}=68,7%; у разі застосування ТП_у – I_{КЕ}=98,3%.

*Таблиця 1
Порівняльна компонентна оцінка проявів тяжкості захворювання у жінок з остеоартрозом колінних суглобів на етапах диференційованої терапії*

Віко-статевий розподіл пацієнтів			Результати застосування методики WOMAC			
			Компоненти клінічної оцінки, інтенсивність в балах			W, бали
			більш	скутість	активність	
до 35 років	ТП _{ст} n _ж =9	до	42,8±3,3	44,4±2,3	34,3±1,0	36,9±0,9
		після	27,7±2,6 ^б	33,3±3,1 ^б	22,2±1,5 ^б	24,31±1,3 ^б
	ТП _у n _ж =13	до	60,0±3,5	46,1±2,3	38,6±0,9	43,7±0,9
		після	11,9±0,9 ^{б,с}	14,4±2,0 ^{б,с}	10,9±0,8 ^{б,с}	11,4±0,6 ^{б,с}
35-40 років	ТП _{ст} n _ж =10	до	43,0±3,3	46,2±3,9	35,1±0,9	37,6±0,6
		після	26,0±2,3 ^б	31,2±3,5 ^б	19,8±1,1 ^б	22,1±0,6 ^б
	ТП _у n _ж =17	до	60,0±2,4	44,8±2,2	38,7±0,7	43,7±0,5
		після	18,2±1,7 ^{б,с}	16,9±2,1 ^{б,с}	12,0±0,4 ^{б,с}	13,7±0,5 ^{б,с}
понад 40 років	ТП _{ст} n _ж =27	до	57,2±2,6 ^а	45,8±2,2	37,2±0,7	42,1±0,8 ^а
		після	36,1±1,4 ^б	28,7±1,9 ^б	20,7±0,9 ^б	24,5±0,8 ^б
	ТП _у n _ж =12	до	57,5±3,0	44,8±3,0	39,3±1,2	43,6±0,9
		після	22,0±2,4 ^{б,с}	18,7±3,0 ^{б,с}	13,2±1,0 ^{б,с}	15,5±0,6 ^{б,с}
разом	ТП _{ст} n _ж =46	до	51,3±2,0	45,6±1,5	36,1±0,5	40,1±0,6
		після	32,3±1,2 ^б	30,1±1,4 ^б	20,8±0,6 ^б	24,0±0,5 ^б
	ТП _у n _ж =42	до	59,3±1,5	45,2±1,3	38,7±0,5	43,6±0,4
		після	17,4±1,1 ^{б,с}	16,6±1,3 ^{б,с}	12,0±0,4 ^{б,с}	13,5±0,4 ^{б,с}
Всього	до лікування	55,1±1,3 ^а	45,4±1,0	37,4±0,4	41,8±0,4 ^а	
	після лікування	25,2±1,1 ^б	23,7±1,2 ^б	16,6±0,6 ^б	19,0±0,6 ^б	

Примітка: ^а – достовірна відмінність показника залежно від віку до лікування, при p<0,05; ^б – достовірна відмінність показника до та після лікування у відповідних вікових групах, ^с – достовірна відмінність показника у межах вікової групи залежно від застосованої терапії, при p<0,05; W – узагальнений індекс тяжкості остеоартрозу (бали).

Порівняльний аналіз результатів застосування ТП_{ст} та ТП_у серед пацієнтів жіночої статі у віці 35-40 р. виявив, що достовірно (p<0,05) більш виразної клінічної ефективності за критеріями WOMAC досягнуто у разі застосування АЗТП; так, якщо при застосуванні ТП_{ст} узагальнений показник тяжкості захворювання зменшився на 41,3% (з 37,6±0,6 б. до 22,1±0,6 б.), то при ТП_у – на 69,7% (з 43,7±0,5 б. до 13,7±0,5 б.), тобто практично в 1,7 р. Зареєстровано, що достовірне зменшення узагальненого показника W при ТП_у відбувалося насамперед за рахунок зменшення (в 2,6 рази) виразності больового синдрому (до лікування 57,5±3,0 б, після - 22,0±2,4 б.), тоді як у разі застосування ТП_{ст} виразність больового синдрому зменшилась лише в 1,6 разу (з 57,2±2,6 б. до 36,1±1,4 б.). Аналогічною тенденцією характеризувалася зміна показників скутості (при ТП_{ст} – на 32,5%, при ТП_у – на 62,3%) та активності (при ТП_{ст} – на 43,6%, при ТП_у – на

69,0%). Окреже, не дивлячись на достовірно більш виразну тяжкість ОА до початку лікування у жінок до 35-40 р., яким застосовано АЗТП, досягнуто більш виразної ефективності щодо зменшення частоти та клінічних проявів захворювання (табл.1); індекс клінічної ефективності (I_{КЕ}) терапії склав: у разі застосування ТП_{ст} – I_{КЕ}=77,0%; у разі застосування ТП_у – I_{КЕ}=96,5%. У цій віковій групі хворих на ОА жінок звертає на себе увагу «вирівнювання» по-компонентної ефективної терапії: якщо у попередній віковій групі ефект досягався передусім за рахунок нівелювання больового синдрому, то в даній групі – вклад аналізованих компонентів практично вирівнявся.

Порівняльний аналіз результатів застосування ТП_{ст} та ТП_у серед пацієнтів жіночої статі у віці понад 40 р. виявив, що достовірно (p<0,05) більш виразної клінічної ефективності за критеріями WOMAC досягнуто, також, у разі застосу-

вання АЗТП; так, якщо при застосуванні ТП_{ст} узагальнений показник тяжкості захворювання зменшився на 41,9% (з 42,1±0,8 б. до 24,5±0,8 б.), то при ТП_у – на 74,5% (з 43,6±0,9 б. до 15,5±0,6 б.), тобто практично в 1,8 р. Зареєстровано, що достовірно зменшення узагальненого показника W при ТП_у відбувалося, насамперед за рахунок зменшення (в 2,6 рази) виразності больового синдрому (до лікування 57,5±3,0 б, після - 22,0±2,4 б.), тоді як у разі застосування ТП_{ст} виразність больового синдрому зменшилась в 1,6 разу (з 57,2±2,6 б. до 36,1±1,4 б.). Аналогічною тенденцією характеризувалася зміна показників скутості (при ТП_{ст} – на 37,4%, при ТП_у – на 68,3%) та активності (при ТП_{ст} – на 44,4%, при ТП_у – на 66,5%). Отже, за умов однакової тяжкості клінічних проявів ОА до початку лікування у віковій групі жінок понад 40 р., яким застосовано АЗТП, досягнуто більш виразної ефективності щодо зменшення частоти та проявів захворювання (табл.1): у разі застосування ТП_{ст} – I_{KE}=78,1%; у разі застосування ТП_у – I_{KE}=94,7%.

Порівняльний аналіз результатів застосування ТП_{ст} та ТП_у серед 14 пацієнтів чоловічої статі у віці до 35 р. виявив, що достовірно (p<0,05)

більш виразної клінічної ефективності за критеріями WOMAC досягнуто у разі застосування АЗТП; так, якщо при застосуванні ТП_{ст} узагальнений показник тяжкості захворювання зменшився на 43,8% (з 39,8±0,8 б. до 22,4±0,7 б.), то при ТП_у – на 71,7% (з 40,6±1,5 б. до 11,5±1,4 б.), тобто більше ніж в 1,5 разу. Зареєстровано, що достовірно зменшення узагальненого показника W при ТП_у відбувалося, насамперед за рахунок зменшення (в 2,7 рази) виразності больового синдрому (з 67,5±3,6 б. до 25,0±7,0 б.), тоді як у разі застосування ТП_{ст} виразність больового синдрому зменшилась лише в 1,6 разу (з 42,5±2,5 б. до 26,6±1,8 б.). Аналогічною тенденцією характеризувалася зміна показників скутості (при ТП_{ст} – на 46,2%, при ТП_у – на 67,3%) та активності (при ТП_{ст} – на 46,8%, при ТП_у – на 81,8%). Отже, не дивлячись на достовірно більш виразну тяжкість ОА до початку лікування у чоловіків до 35 р., яким застосовано АЗТП, досягнуто більш виразної ефективності щодо зменшення частоти та клінічних проявів захворювання (табл. 2); I_{KE} склав: у разі застосування ТП_{ст} – I_{KE}=78,1%; у разі застосування ТП_у – I_{KE}=96,7%.

Таблиця 2
Порівняльна компонентна оцінка тяжкості захворювання у чоловіків з остеоартрозом колінних суглобів на етапах диференційованої терапії

Віко-статевий розподіл пацієнтів			Результати застосування методики WOMAC			
			Компоненти клінічної оцінки, інтенсивність в балах			W, бали
			біль	скутість	активність	
до 35 років	ТП _{ст} n _ч =12	до	42,5±2,5	42,7±2,5	38,7±0,8 ^a	39,8±0,8
		після	26,6±1,8 ^b	28,1±1,7 ^b	20,6±0,8 ^b	22,4±0,7 ^b
	ТП _у n _ч =2	до	67,5±3,6	43,7±8,8	31,6±1,0	40,6±1,5
		після	25,0±7,0 ^b	18,7±8,8 ^b	6,6±0,8 ^b	11,5±1,4 ^b
35-40 років	ТП _{ст} n _ч =14	до	57,8±3,8 ^a	42,8±2,6	36,1±0,8	41,2±1,0
		після	36,4±1,3 ^b	26,8±3,5 ^b	19,7±1,9 ^b	23,8±0,7 ^b
	ТП _у n _ч =6	до	55,0±2,4 ^a	43,8±4,7	41,2±1,2 ^a	44,3±1,1
		після	23,3±1,8 ^b	14,6±5,5 ^b	16,2±1,7 ^b	17,5±1,5 ^b
понад 40 років	ТП _{ст} n _ч =6	до	50,8±4,1	43,7±4,7	34,7±0,8	38,4±0,9
		після	32,5±1,8 ^b	37,5±7,0	20,1±1,9 ^b	24,1±1,5 ^b
	ТП _у n _ч =18	до	59,7±2,7	50,0±4,3	40,5±0,7 ^a	45,3±0,6 ^a
		після	13,9±1,7 ^b	15,3±1,9 ^b	13,9±1,9 ^b	14,0±0,7 ^b
разом	ТП _{ст} n _ч =32	до	50,8±2,3	42,9±1,6	36,7±0,5	40,2±0,6
		після	32,0±1,2 ^b	29,3±2,0 ^b	20,1±0,6 ^b	23,3±0,4 ^b
	ТП _у n _ч =26	до	59,2±2,0	48,1±2,9	40,0±0,7	44,6±0,5
		після	16,9±1,5 ^b	15,3±1,7 ^b	13,8±0,7 ^b	14,6±0,6 ^b
разом	до	54,5±1,5	45,2±1,4	38,2±0,4	42,2±0,4	
	після	25,2±1,2 ^b	22,8±1,6 ^b	17,3±0,6 ^b	19,4±0,7 ^b	

Примітка: ^a – достовірна відмінність показника залежно від віку до лікування, при p<0,05; ^b – достовірна відмінність показника до та після лікування у відповідних вікових групах, ^c – достовірна відмінність показника у межах вікової групи залежно від застосованої терапії, при p<0,05; W – узагальнений індекс тяжкості остеоартрозу (бали).

Порівняльний аналіз результатів застосування ТП_{ст} та ТП_у серед 20 пацієнтів чоловічої статі у віці до 35-40 р. виявив, що достовірно (p<0,05) більш виразної клінічної ефективності за критеріями WOMAC досягнуто у разі застосування АЗТП; так, якщо при застосуванні ТП_{ст} узагальнений показник тяжкості захворювання зменшився на 42,3% (з 41,2±1,0 б. до 23,8±0,7 б.), то при ТП_у – на 70,5% (з 44,3±1,1 б. до 17,5±1,5 б.), тобто більше ніж в 1,7 разу. Зареєстровано, що достовірно зменшення узагальненого показника W при ТП_у відбувалося насамперед за рахунок

зменшення (в 2,3 разу) виразності больового синдрому (з 55,0±2,4 б. до 23,3±1,8 б.), тоді як у разі застосування ТП_{ст} виразність больового синдрому зменшилась лише в 1,5 разу (з 57,8±3,8 б. до 36,4±1,3 б.). Аналогічною тенденцією характеризувалася зміна показників скутості (при ТП_{ст} – на 37,4%, при ТП_у – на 73,5%) та активності (при ТП_{ст} – на 45,5%, при ТП_у – на 60,7%). Отже, не дивлячись на достовірно більш виразну тяжкість ОА до початку лікування у чоловіків до 35-40 р., яким застосовано АЗТП, досягнуто більш виразної ефективності щодо зменшення частоти

та клінічних проявів захворювання (табл. 2); I_{KE} склав: у разі застосування $TP_{CT} - I_{KE}=79,1\%$; у разі застосування $TP_Y - I_{KE}=94,5\%$.

Порівняльний аналіз результатів застосування TP_{CT} та TP_Y серед 24 пацієнтів чоловічої статі у віці понад 40 р. виявив, що достовірно ($p<0,05$) більш виразної клінічної ефективності за критеріями WOMAC досягнуто у разі застосування АЗТП; так, якщо при застосуванні TP_{CT} узагальнений показник тяжкості захворювання зменшився на 37,3% (з $38,4\pm 0,9$ б. до $24,1\pm 1,5$ б.), то при TP_Y – на 69,1% (з $45,3\pm 0,6$ б. до $14,0\pm 0,7$ б.), тобто більше ніж в 1,85 разу. Зареєстровано, що достовірно зменшення узагальненого показника W при TP_Y відбувалося насамперед за рахунок зменшення (в 4,3 разу) виразності больового синдрому (з $59,7\pm 2,7$ б. до $13,9\pm 1,7$ б.), тоді як у разі застосування TP_{CT} виразність больового синдрому зменшилась лише в 1,6 разу (з $50,8\pm 4,1$ б. до $32,5\pm 1,8$ б.). Аналогічною тенденцією характеризувалася зміна показників скутості (при TP_{CT} – на 14,2%, при TP_Y – на 69,4%) та активності (при TP_{CT} – на 32,1%, при TP_Y – на 65,7%). Отже, не дивлячись на достовірно більш виразну тяжкість ОА до початку лікування у чоловіків понад 40 р., яким застосовано АЗТП, досягнуто більш виразної ефективності щодо зменшення частоти та клінічних проявів захворювання (табл. 2); I_{KE} склав: у разі застосування $TP_{CT} - I_{KE}=68,3\%$; у разі застосування $TP_Y - I_{KE}=93,2\%$.

Висновки

1. За результатами тривалого клінічного моніторингу отримано показники порівняльної клінічної ефективності застосування АЗТП при лікуванні пацієнтів різного віку і статі з I-II стадіями ОА та доведено, що використання АЗТП достовірно більш ефективно впливає на клінічні прояви тяжкості захворювання.

2. Опрацьовано методику та розроблено новий інтегральний індекс для оцінки клінічної ефективності диференційованої терапії, включаючи і застосування АЗТП та доведено, що клінічна ефективність корекції альгофункціональних проявів, за однакового впливу інших факто-

рів, залежить від віку та статевої приналежності хворих на ОА.

3. Доведено, що залежно від віку та статі хворих, які лікуються за удосконаленою терапевтичною програмою з використанням АЗТП, вплив на структурні складові узагальненого показника WOMAC може істотно та значимо коливатись.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням кореляційних взаємозв'язків показників альгофункціональної активності та якості життя з показниками сполучнотканинного метаболізму залежно від давності клінічної маніфестації ОА.

Література

1. Виноградова Е.В. Механизмы деструкции и регенерации хряща коленного сустава при остеоартрозе / Е.В. Виноградова // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - № 2. - С. 97-98.
2. Данилюк С.В. Особливості ведення пацієнтів лікарями загальної практики в амбулаторних умовах / С.В. Данилюк, Л.В. Хіміон, О.Б. Ященко [та ін.] // Сімейна медицина. - 2013. - № 4. - С. 115-117.
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом // Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676.
4. Крочак С.П. Показники альгофункціональної активності та якості життя у жінок з гонартрозом залежно від структурно-функціонального стану кісткової тканини / С.П. Крочак, А.А. Ткачук, Н.В. Григор'єва [та ін.] // Ліки України плюс. - 2014. - № 1. - С. 19.
5. Лебець І.С. До питання формування дистрофічних змін у суглобах у підлітків / І. С. Лебець, Н. С. Шевченко // Врачебная практика. - 2007. - № 2. - С. 27-31.
6. Поворознюк В.В. Остеоартроз великих суглобів у людей старших вікових груп / В. В. Поворознюк, О. Б. Шеремет, Н. В. Григор'єва [та ін.] // Журн. практ. лікаря. - 2003. - № 3. - С. 20-26.
7. Пустовойт К.Б. Прогноз розвитку диспластичного гонартрозу у віковому аспекті / К. Б. Пустовойт, О. Д. Карпінська // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2012. - № 4. - С. 79-83.
8. Дядик А.И. Современные подходы к диагностике и лечению остеоартроза: Метод. рекомендації / А.И. Дядик, Н.И. Шпилева, И.И. Здиговская; Донец. гос. мед. ун-т им. М. Горького. - Донецк, 2005. - 32 с.
9. Пат. 109066 Україна, МПК А61К 35/16 (2015.01) Спосіб лікування хворих на гонартроз шляхом застосування аутологічно збагаченої тромбоцитарної плазми крові / Смоліна Людмила Олександрівна, Черкашина Лідія Володимирівна; власник: Харківська медична академія післядипломної освіти. - № у 2016 01350; заява 15.02.2016, опубл. 10.08.2016, Бюл. № 15.
10. Хіміон Л.В. Досвід застосування збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів / Л.В. Хіміон, О.А. Бур'янов, С.В. Данилюк [та ін.] // Здоров'я України. - 2014. - № 6(37). - С. 60-62.
11. Хіміон Л.В. Лікування остеоартрозу: нові можливості комплексної терапії / Л.В. Хіміон, О.Б. Ященко, С.В. Данилюк [та ін.] // Ліки України. - 2015. - № 1. - С. 49-52.

Реферат

КЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧЕСКИ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ
Смолина Л.А.

Ключевые слова: остеоартроз, коленные суставы, клинический мониторинг, семейная медицина, эффективность.

По результатам клинического мониторинга пациентов с остеоартрозом коленных суставов на начальных стадиях заболевания (88 – женщин и 58 мужчин) установлено, что использование аутологически обогащенной тромбоцитами плазмы (АОТП) достоверно более эффективно влияет на клинические проявления тяжести заболевания. Разработана методика и предложен новый интегральный индекс для оценки клинической эффективности дифференцированной терапии, включая и применение АОТП и доказано, что эффективность коррекции альгофункциональных проявлений, при прочих равных условиях, зависит от возраста и половой принадлежности больных остеоартрозом. Доказано, что в зависимости от возраста и пола пациентов, пролеченных с использованием АОТП, влияние на структурные составляющие обобщенного показателя тяжести WOMAC может значительно колебаться.

Summary

CLINICAL EFFECTIVENESS OF AUTOLOGOUS PLATELET RICH PLASMA IN THERAPY OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN EARLY STAGES

Smolina L. A.

Key words: osteoarthritis, knee joints, clinical monitoring, family medicine, efficiency.

The results of the clinical monitoring of patients with knee osteoarthritis in the initial stages of the disease (88 women and 58 men) demonstrated that autologous platelet-rich plasma injections (APRP) produced more significant effect on the clinical manifestations of the disease severity. The articles also described a new technique and implementation of a new integral index to assess the clinical efficacy of the differentiated therapy including the use of APRP and proved that the effectiveness of correcting algofunctional manifestations also depended on the age and sex of patients with osteoarthritis. It was proven that depending on the age and sex of patients who took the APRP course, the impact of a WOMAC index severity on the structural components can vary considerably.

УДК 616.62-003.7-089.879.

Стецишин Р.В.

ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ПОКАЗАНИЯ К ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМУ ДРЕНИРОВАНИЮ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СЛОЖНЫМИ КАМНЯМИ МОЧЕТОЧНИКА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала»

В клинике урологии ХМАПО на базе КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала» проведен анализ особенностей послеоперационного периода у пациентов со сложными конкрементами мочеочника, при этом отдельно мы рассматривали группы, где имели место неудачи операции, интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, а также случаи, когда данные проблемы сочетались. При этом, из 231 пациента со сложными камнями неудачи вследствие смещения камня в вышележащие, недоступные для уретероскопии и контактной литотрипсии почки и мочеочника отмечены у 40 (17,3%) пациентов, у 17 (7,4%) больных, несмотря на удаление камня из мочеочника, возникли интраоперационные осложнения. Послеоперационные осложнения после удаления камня из мочеочника имели место у 19 (8,2%) больных. У 32 (13,9%) пациентов сочетались интраоперационные и послеоперационные осложнения. У большинства, 139 (60,2%) пациентов со сложными камнями мочеочника отмечено сочетание неудач уретеролитотрипсии с интраоперационными и послеоперационными осложнениями. Неудачи и осложнения при лечении сложных камней мочеочника с использованием контактной ультразвуковой уретеролитотрипсии приводят к значительному утяжелению послеоперационного периода у данных пациентов. У них в послеоперационном периоде отмечается гипертермия, нарушение самочувствия, приступы почечной колики, болезненность в поясничной области. Эти больные нуждаются в длительном стентировании и дополнительной нефростомии.

Ключевые слова: камни мочеочника, контактная литотрипсия, интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Работа выполнялась в соответствии с планом исследовательских работ Харьковской медицинской академии последипломного образования и является фрагментом НИР «Разработка и усовершенствование эффективности диагностических и терапевтических технологий при хирургических заболеваниях почек и мочевыводящих путей и мужской репродуктивной системы», № гос. регистрации 0198U002627.

При лечении камней мочеочника, по мнению уролога, уретероскопия является успешной при отсутствии осложнений и достижении статуса «stone-free». По мнению пациента, ситуация может быть не такой благоприятной из-за сопутствующей боли, недомогания, потребности в послеоперационном уходе, проведении более или менее интенсивной послеоперационной терапии. Сама по себе процедура уретероскопии чаще всего сама по себе имеет небольшое влияние на качество жизни и самочувствие пациента после операции, но метод дренирования мочеочника после процедуры может нести значительный негативный эффект в плане течения раннего послеоперационного периода [1].

Основания для дренирования мочеочника после уретероскопии представляются очевидными: необходимость уменьшения риска болевого синдрома, колики, инфекционных осложнений. Стенты могут рассматриваться как разновидность страховки от послеоперационных осложнений, особенно тех, после которых требуется повторное вмешательство. Практика рутинного стентирования применяется в большинстве урологических центров в течение многих лет. Особенно это касается тех учреждений, где пациента выписывают на следующие сутки после операции. В то же время, более простые методы дренирования, например, с помощью уретерального катетера, имеют свои преимуще-

ства. Пациент может быть выписан домой при отсутствии необходимости длительного дренирования мочеточника, без инородного тела и без необходимости выполнения дополнительной инвазивной процедуры. Наконец, такая тактика является значительно более дешевой для пациента.

Несмотря на вышеизложенные соображения, стенты продолжают достаточно широко использовать в урологической практике. При опросе, проведенном в ряде урологических центров, было отмечено, что среди урологов, рутинно использующих уретероскопию, 2/3 из них используют стентирование более чем в 50% случаев, а 13% всегда устанавливают стент в мочеточник после операции [6].

Несмотря на значительное количество данных, демонстрирующих безопасность бездренажного ведения пациентов после уретероскопии, многие урологи по-прежнему рутинно устанавливают стенты у всех пациентов после большинства неосложненных случаев уретеролитотрипсии [7–9].

В связи с вышеизложенным представляется актуальным выявление контингента пациентов с уретеролитиазом, у которых выполнение «стандартной» ультразвуковой уретеролитотрипсии чревато значительным количеством осложнений и неудач и где дренирование верхних мочевых путей явилось бы обязательным условием безопасного послеоперационного периода.

Нами предложен термин «сложного камня» мочеточника. В это понятие мы вкладываем высокую вероятность развития осложнений и неудач при лечении камней мочеточника с использованием «стандартных» методов контактной уретеролитотрипсии, например, с использованием современных ультразвуковых литотрипторов.

При этом сложными камнями мы считаем конкременты любых размеров и плотности при локализации в верхней и средней трети мочеточника, камни любых размеров и локализации при плотности выше 1000 ед. Хаунсфилда, конкременты мочеточника любой плотности и локализации при размерах свыше 1 см.

Цель работы

Уточнение показаний к дренированию верхних мочевых путей при уретероскопическом лечении камней мочеточника.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ особенностей послеоперационного периода у пациентов со сложными конкрементами мочеточника, при этом отдельно мы рассматривали группы, где имели место неудачи операции, интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, а также случаи, когда данные проблемы сочетались. Необходимо отметить, что у всех пациентов со сложными камнями мочеточника подходы к по-

слеоперационному лечению и дальнейшей тактике по удалению конкрементов (если таковые оставались в просвете мочевыводящих путей) подбирались строго индивидуально. Рутинной практикой являлась установка JJ-стента для надежного дренирования верхних мочевых путей и сохранения пассажа мочи по мочеточнику.

При этом, из 231 пациента со сложными камнями неудачи вследствие смещения камня в вышележащие, недоступные для уретероскопии и контактной литотрипсии почки и мочеточника отмечены у 40 (17,3%) пациентов, у 17 (7,4%) больных, несмотря на удаление камня из мочеточника, возникли интраоперационные осложнения. Послеоперационные осложнения после удаления камня из мочеточника имели место у 19 (8,2%) больных. У 32 (13,9%) пациентов сочетались интраоперационные и послеоперационные осложнения. У большинства, 139 (60,2%) пациентов со сложными камнями мочеточника отмечено сочетание неудач уретеролитотрипсии с интраоперационными и послеоперационными осложнениями.

Результаты исследований и их обсуждение

Длительное стояние конкремента в мочеточнике (от 5 до 23 суток) с развитием нарушений почечного кровотока, выраженными нарушениями функций заблокированной почки явилось показанием к предварительному дренированию верхних мочевых путей у 7 (12,1%) больных. Еще у 7 (12,1%) пациентов со сложными камнями развившийся блок почки вызвал обострение сопутствующих заболеваний: кардиальной патологии, декомпенсацию сахарного диабета, неврологических заболеваний.

Олиго- и анурия вследствие блока единственной почки (3 больных), 2-х сторонней патологии (3 пациентов) и рефлекторного характера при одностороннем блоке явилась показанием к экстренной нефростомии у 11 (19,0%) пациентов. Необходимо отметить, что более чем у половины пациентов – 34 (58,6%) экстренная перкутанная нефростомия выполнена при сочетании нескольких из вышеперечисленных симптомов.

Операцию перкутанной нефростомии выполняли под местной анестезией в положении пациента на животе, иногда использовали валик, который подкладывали в области реберных дуг. Для нефростомии использовали коммерческий стандартный набор с диаметром нефростомического дренажа от 8 до 11 Фг. Пункцию во всех случаях выполняли под ультразвуковым контролем.

Следует заметить, что идеальной зоной доступа к собирательной системе почки считали точку, расположенную на задней подмышечной линии. Иглу проводили через паренхиму нижнего полюса почки в заднелатеральную чашечку и затем в средний отдел почечной лоханки. Данное направление пункции, по нашему мнению,

способствует стабилизации нефростомического тракта и предотвращает экстравазацию мочи в паранефральное пространство.

Критериями для продолжения хирургического лечения пациентов данной группы явились нормализация общего состояния, стабилизация артериального давления, температуры тела, положительная динамика биохимических показателей, анализов крови и мочи.

Использование перкутанной нефростомии под ультразвуковым контролем у пациентов со

сложными камнями мочеточника также способствовало оптимизации предоперационной подготовки к выполнению лазерной уретеролитотрипсии, явилось одним из факторов уменьшения количества интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, способствовало снижению риска выполнения оперативного вмешательства.

Особенности послеоперационного периода у больных со сложными камнями мочеточника представлены в таблице.

Таблица

Особенности раннего послеоперационного периода у пациентов со сложными камнями мочеточника

Показатель	Вид осложнения				
	Неудачи, n=23	Интраоперационные, n=17	Ранние послеоперационные, n=19	Сочетание интра- и послеоперационных, n=32	Сочетание неудач с интра- и послеоперационными, n=139
Гипертермия до 38°, абс./%	0	2/11,8	8/42,1	9/28,1	24/17,3
Гипертермия выше 38°, абс./%	0	0	6/31,5	16/50,0	27/19,4
Почечная колика, абс./%	0	0	2/10,5	9/28,1	60/43,2
Болезненность поясничной области, абс./%	0	16/94,1	12/63,2	11/34,4	76/54,7
Пиелозктазия, абс./%	0	2/11,8	4/21,1	6/18,8	42/30,2
Жидкость в забрюшинном пространстве, абс./%	0	4/23,5	0	8/25,0	32/23,0
Пункционная нефростомия	0	2/11,76	2/10,5	3/9,4	23/16,6
Гематурия, абс./%	0	4/23,53	0	28/87,5	25/17,9
Пиурия, абс./%	0	0	10/52,6	21/65,6	31/22,3
Ознобы, абс./%	0	0	6/31,6	14/43,8	16/11,5
«Каменная дорожка», абс./%	16/69,6	0	0	0	72/51,8
Повторные уретероскопии, абс./%	5/21,7	3/17,6	0	6/18,8	39/28,1
ЭУВЛ, абс./%	4/17,4	0	0	0	24/17,3
Спонтанная элиминация, абс./%	7/30,4	0	0	0	19/13,7

Анализ показателей течения послеоперационного периода выявил ряд особенностей у пациентов со сложными камнями мочеточника. У пациентов с неудачей при уретероскопическом лечении камня мочеточника мы не отмечали повышения температуры тела в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов с интраоперационными осложнениями повышения температуры тела выше 38°C не отмечено ни в одном из случаев, гипертермия же до 38°C имела место у 2 (11,8%) пациентов. У пациентов с ранними послеоперационными осложнениями субфебрильная лихорадка имела место в 8 (42,1%) случаях, а гипертермический синдром отмечен с частотой 31,6%, у 6 пациентов.

При сочетании интраоперационных и послеоперационных осложнений повышение температуры тела до субфебрильных цифр в послеоперационном периоде отмечено у 9 (28,1%) пациентов, а фебрильная лихорадка была у половины больных - 16 (50,0%) случаях. При сочетании неудач операции с интраоперационными и послеоперационными осложнениями субфебрильная лихорадка была выявлена у 24 (17,3%) больных, а фебрильная лихорадка – у 27 (19,4%) пациентов.

Почечная колика различной степени интенсивности в послеоперационном периоде, связанная с нарушением пассажа мочи вследствие

недостаточной эффективности стента имела место у 2 (10,5%) пациентов с послеоперационными осложнениями, данный симптом был также выявлен у 9 (28,1%) пациентов с сочетанием интра- и послеоперационных осложнений и в группе с сочетанием неудач оперативного лечения с интра- и послеоперационными осложнениями с частотой 43,2% - у 60 пациентов.

Болезненность поясничной области при пальпации и поколачивании в раннем послеоперационном периоде отмечена у 16 (94,1%) пациентов с интраоперационными осложнениями. У пациентов с ранними послеоперационными осложнениями данный симптом отмечен с частотой 63,2% (в 12 случаях). При комбинации интра- и послеоперационных осложнений болезненность поясничной области наблюдали примерно в 1/3 случаев – 34,4% или у 11 больных. При комбинации осложнений уретероскопического лечения камней мочеточника с неудачами такого лечения, данный симптом отмечен у 76 (54,7%) пациентов.

Пиелозктазия, причиной которой явились нарушения уродинамики мочевых путей, выявляемые при УЗИ в раннем послеоперационном периоде, несмотря на установку стента, также была отмечена у ряда пациентов со сложными камнями мочеточника. Так, при наличии интраоперационных осложнений, данный симптом был отмечен у 2 (11,8%) больных, а при наличии ранних

послеоперационных осложнений у 4 (21,1%) пациентов. При комбинации интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений пиелоктазия была выявлена в 6 (18,8%) случаев, а при комбинации осложнений с неудачами уретероскопии в 42 (30,2%) случаев.

Экстравазация жидкости в забрюшинном пространстве вследствие перфорации мочеточника во время уретероскопии и контактной литотрипсии отмечена у 4 (23,5%) больных с интраоперационными осложнениями, у 8 (25,0%) пациентов при комбинации интраоперационных и послеоперационных осложнений и в 32 (23,0%) случаях при сочетании осложнений с неудачами уретеролитотрипсии. Необходимо отметить, что на фоне адекватного дренирования верхних мочевых путей стентом с одновременной катетеризацией мочевого пузыря, затек жидкости в забрюшинном пространстве рассасывался в течение 2-3 суток, но в ряде случаев потребовалось дополнительное дренирование верхних мочевых путей с помощью пункционной нефростомии.

Показаниями к дополнительной пункционной нефростомии помимо вышеперечисленных явились все случаи неадекватного дренирования верхних мочевых путей с помощью стента – при сохраняющейся пиелоктазии, гипертермии, угрозе развития септических осложнений.

К пункционной нефростомии в раннем послеоперационном периоде нам пришлось прибегнуть у 2 (11,76%) пациентов с интраоперационными осложнениями, 2 (10,5%) пациентов с ранними послеоперационными осложнениями, 3 (9,4%) больных с комбинированными формами осложнений уретеролитотрипсии и у 23 (16,6%) пациентов при сочетании осложнений и неудач контактного дробления камней мочеточника.

Макрогематурия, явившаяся результатом травмы стенки мочеточника и длившаяся от 2 до 6 суток, отмечена у 4 (23,53%) больных с интраоперационными осложнениями, у 28 (27,5%) больных при комбинации интра- и послеоперационных осложнений, и у 25 (17,9%) пациентов при комбинации осложнений и неудач уретеролитотрипсии.

Пиурия вследствие обострения воспалительных изменений в почке, прогрессирования урогенальной инфекции имела место у 10 (52,6%) пациентов с послеоперационными осложнениями, у 21 (65,6%) лиц с сочетанием интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, и в 25 (17,9%) случаях сочетания осложнений с наличием резидуальных конкрементов в просвете мочевых путей.

Ознобы, как признак развивающегося тяжелого воспалительного процесса отмечены у 6 (31,6%) пациентов с послеоперационными осложнениями, в 14 (43,8%) случаях при комбинированных осложнениях и в 16 (11,5%) случаях при сочетании осложнений с неудачами уретеролитотрипсии.

«Каменная дорожка» в нижней 1/3 мочеточника как результат неполной экстракции фрагментов разрушенного при контактной литотрипсии конкремента отмечена у 16 (69,6%) пациентов с неудачами литотрипсии и у 72 (51,8%) больных при комбинации неудач с различными осложнениями операции.

Повторные уретероскопии прежде всего для удаления фрагментов конкремента, ликвидации «каменной дорожки», повторной контактной литотрипсии, экстракции конкремента, а также повторной установки стента при неэффективном его функционировании выполнены у 5 (21,7%) больных с неудачами уретероскопии и у 3 (17,6%) больных с интраоперационными осложнениями. Эти же операции выполнены у 6 (18,8%) больных с сочетанием интраоперационных и послеоперационных осложнений и у 39 (28,1%) при сочетании осложнений с неудачами уретеролитотрипсии.

ЭУВЛ для элиминации конкремента после неудачной уретероскопии была выполнена у 4 (17,4%) больных после неудач уретероскопии и у 24 (17,3%) пациентов при сочетании неудач операции с ее осложнениями. Еще у 7 (30,4%) пациентов отмечена спонтанная элиминация конкремента или его резидуальных фрагментов после неудачной уретеролитотрипсии и у 19 (13,7%) после комбинации неудач уретеролитотрипсии с ее осложнениями.

Выводы

Неудачи и осложнения при лечении сложных камней мочеточника с использованием контактной ультразвуковой уретеролитотрипсии приводят к значительному утяжелению послеоперационного периода у данных пациентов. У них в послеоперационном периоде отмечается гипертермия, нарушение самочувствия, приступы почечной колики, болезненность в поясничной области. Эти больные нуждаются в длительном стентировании, дополнительной нефростомии. Для элиминации конкрементов или их фрагментов больным приходится выполнять повторные уретеролитотрипсии или сеансы ЭУВЛ.

Длительное стентирование мочеточника у пациентов со сложными камнями и неудачами контактной уретеролитотрипсии, несомненно, является вынужденной мерой. Дренирование верхних мочевых путей стентом в этих случаях обосновано еще и тем, что довольно часто невозможно элиминировать все фрагменты разрушенного конкремента (из-за выраженного отека и воспалительных изменений в зоне его локализации), а использование для дренирования верхних мочевых путей стента обеспечивает адекватный отток мочи. За время нахождения его в мочеточнике стихают воспалительные изменения в месте локализации конкремента, наступает дилатация мочеточника, что облегчает последующее отхождение фрагментов конкремента или перемещение конкремента в нижние

отделы мочеточника, более удобные для повторной уретеролитотрипсии.

Наличие вышеперечисленных изменений мочеточника должно останавливать хирурга от попыток многократных литоэкстракций, во избежание ранения слизистой мочеточника, его отрыва. Мы считаем, что при наличии в мочеточнике многочисленных фрагментов разрушенного сложного конкремента целесообразнее установить стент.

По нашему мнению, стентирование мочеточников после контактной уретеролитотрипсии сложных камней является обязательной процедурой, значительно снижает риск развития обструктивного пиелонефрита и тяжесть его течения, способствует безоперационному закрытию перфораций мочеточника, заживлению ложных ходов, а также способствует профилактике развития стриктур мочеточника.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение особенностей раннего послеоперационного периода у пациентов со сложными камнями мочеточника после контактной уретеролитотрипсии позволит уменьшить количество осложнений, снизить риск развития инфекционно-

воспалительных заболеваний верхних мочевых путей. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее исследование влияния стентирования мочеточника на интра-, ранние послеоперационные и сочетание этих осложнений.

Литература

1. Боржівський А. Ц. Уретеролітіаз (урологічні спекти): [монографія] / А. Ц. Боржівський, С. О. Возіанов; Ін-т урології АМН України. - Л., 2007. - 263 с.
2. Мартов А.Г. Гольмиевая контактная литотрипсия в трансуретральном лечении камней верхних мочевыводящих путей / А.Г. Мартов, В.А. Максимов, Д.В. Ергаков [и др.] // Урология. - 2008. - № 5. - С. 24-28.
3. Auge B.K. Practice Patterns of Ureteral Stenting after Routine Ureteroscopic Stone Surgery: A Survey of Practicing Urologists / B.K. Auge, J.A. Sarvis, J.O. L'Esperance, G. Preminger // J. Endourol. - 2007. - Vol. 21. - P. 1287-1291.
4. Borboroglu P.G. Ureteral stenting after ureteroscopy for distal ureteral calculi: a multi-institutional prospective randomized controlled study assessing pain, out comes and complications / P.G. Borboroglu, C.L. Amling, N.S. Schenkman [et al.] // J Urol. - 2001. - Vol. 166. - P. 1651-1657.
5. Gerber G.S. Use of stents after ureteroscopies tone removal / G.S. Gerber, B.R. Stockton // J. Endourol. - 2006. - Vol. 20. - P. 383-385.
6. Haleblan G. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review / G. Haleblan, K. Kijvickain, J. de la Rosette, G. Preminger // J. Urol. - 2008. - Vol. 179. - P. 424-430.
7. Zimskind P.D. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically / P.D. Zimskind, T.R. Fetter, J.L. Wilkerson // J. Urol. - 1967. - Vol. 97. - P. 840-844.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ, Показання для передопераційного та післяопераційного ДРЕНУВАННЯ ВЕРХНІХ сечових шляхів при ендоскопічному ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СКЛАДНІ КАМЕНІ сечоводу

Стецишин Р.В.

Ключові слова: камені сечоводу, контактна літотрипсія, інтраопераційні та післяопераційні ускладнення

У клініці урології ХМАПО на базі КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала» проведено аналіз особливостей післяопераційного періоду у пацієнтів зі складними конкрементами сечоводу, при цьому окремо ми розглядали групи, де мали місце невдачі операції, інтраопераційні та ранні післяопераційні ускладнення, а також випадки, коли дані проблеми поєднувалися. При цьому, з 231 пацієнта зі складними каменями невдачі внаслідок зсуву каменю в вищележачі, недоступні для уретероскопії та контактної літотрипсії нирки і сечоводу відзначені у 40 (17,3%) пацієнтів, у 17 (7,4%) хворих, незважаючи на видалення каменя з сечоводу, виникли інтраопераційні ускладнення. Післяопераційні ускладнення після видалення каменя із сечоводу мали місце у 19 (8,2%) хворих. У 32 (13,9%) пацієнтів поєднувалися інтраопераційні та післяопераційні ускладнення. У більшості, 139 (60,2%) пацієнтів зі складними каменями сечоводу відзначено поєднання невдач уретеролитотрипсії з інтраопераційними та післяопераційними ускладненнями. Невдачі і ускладнення при лікуванні складних каменів сечоводу з використанням контактної ультразвукової уретеролитотрипсії призводять до значного обважнення післяопераційного періоду у даних пацієнтів. У них в післяопераційному періоді відзначається гіпертермія, порушення самопочуття, напади ниркової коліки, біль у поперековій ділянці. Ці хворі потребують тривалого стентування та додаткової нефростомії.

Summary

FEATURES postoperative period, indications for preoperative and postoperative drainage of the upper urinary tract endoscopic treatment DIFFICULT WITH STONES ureter

Stetsyshyn R.V.

Key words: ureteral stones, contact lithotripsy, intraoperative and postoperative complications

The assessment of the peculiarities of the postoperative period in patients with severe ureter concretions was carried out on the basis of Urology Clinic of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education and Regional Clinical Centre of Urology and Nephrology. Special attention was paid to the group of patients experienced intraoperative and early postoperative complications as well as to the cases where these problems were combined. Among 231 patients with complicated cases of ureter concretions shifting, 40 (17.3%) were diagnosed to have stones inaccessible for ureteroscopy and contact kidney lithotripsy, and ureter were observed in patients, 17 (7.4%) patients, despite the removal of ureteral stones developed some intraoperative complications. Postoperative complications after removal of ureteral stones occurred in 19 (8.2%) patients.

32 (13.9%) patients had combined intraoperative and postoperative complications. The majority, 139 (60.2%) patients with complex ureteral stones were observed to have combined intraoperative and postoperative complications. Failures and complications in the treatment of complicated ureteral stones by ultrasonic contact ureterolithotripsy lead to aggravating of postoperative period in these patients. They observed to have postoperative hyperthermia, attacks of renal colic, pain in the lumbar region. These patients require prolonged stenting and additional nephrotomy.

УДК 616.72 – 002 – 007.24 – 071/072: 575.174.015.3: 577.152.321

Терешкін К.І.

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЛАКТАЗИ

Харківський національний медичний університет

За результатами поглибленого клінічного обстеження 96 хворих з'ясовано, що переважають пацієнти – гетерозиготи (СТ) по гену лактази (51,0±5,1)%, тоді як гомозиготи з генотипом СС та генотипом ТТ виявлені відповідно у (39,6±5,0)% та (9,4±3,0)%. Відсутність порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини зареєстровано у (37,5±4,9)% обстежених з ОА, включаючи 23,7% гомозиготів СС, 66,7% – гомозиготів ТТ та 42,8% гетерозиготів, а наявність варіантів поліморфізму гену лактази СС та СТ збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща. Узагальнений показник тяжкості ОА та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену LCT достовірно не відрізняються, однак у гомозиготів СС достовірно переважає показник рівня скутості. Серед гомозигот СС мали критично надлишкову масу тіла або ОЖ 68,5%, серед гетерозигот – 89,8%, серед гомозигот ТТ – 88,1%, тоді як вміст апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу маси тіла та варіанту поліморфізму гену LCT характеризується тим, що у разі гомозиготності СС, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по ТТ при зростанні індексу МТ вміст апеліну зменшується. Взаємозв'язок між поліморфізмом гену LCT та стадією ОА характеризувався превалюванням у гомозиготних по алелі СС та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів дегенерації суглобового хряща.

Ключові слова: поліморфізм гену лактази, остеоартроз, ожиріння, апелін.

Дослідження виконано у межах НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України, зокрема кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (№ держ. реєстрації 0113U002270).

Вступ

Як відомо, остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне захворювання опорно-рухового апарату без системних проявів – є найбільш поширеною нозологічною формою ураження суглобів (70-80%); захворювання є однією з головних причин непрацездатності та інвалідизації населення, поступаючись лише ІХС [5]. ОА – гетерогенна група захворювань, спричинених (в різних співвідношеннях) віком, механічними навантаженнями, запаленням, гормональними зрушеннями та генетичною схильністю. Остеопороз (ОП) – одне з найбільш поширених метаболічних захворювань, що виявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищенням ризиком переломів. У всьому світі в структурі захворюваності і смертності остеопороз ОП займає провідне місце серед населення старших вікових груп. Однак в останні роки прояви остеопенії і остеопорозу зустрічаються і у молодих людей [4, 6, 7].

Термінологічні визначення – остеоартроз, артроз, остеоартрит, деформуючий артроз – в даний час в X Міжнародній класифікації хвороб представлені як синоніми [3].

За статистичними даними, на сьогодні в Україні вже зареєстровано 1 млн. 250 тисяч випадків ОА, згідно матеріалів Круглого стола, організованого редакцією журналу "Мистецтво лікування" (№8 (84) 2011), в якому взяли участь провідні фахівці з даної проблеми. Захворювання приводить до дегенерації суглобового хряща і як причина виходу на інвалідність займає перше місце серед захворювань кістково-м'язової системи [1, 2].

Медико-соціальні показники Європи і США засвідчують продовження процесу старіння населення та збільшення частки осіб віком понад 60 р., у 2020 р. питома вага населення цієї вікової групи збільшиться удвічі. У зв'язку з цим прогнозується збільшення захворюваності на ОА, особливо у працездатному віці, а також зростання захворюваності в дитячому і у підлітково-віці – "омолодження" ОА [1].

Згідно даним літератури, важливу роль в прогресуванні ОА відіграють порушення в метаболізмі та зниженні чутливості до вітаміну D [11, 12]. Дослідження поліморфізму -13910 C>T гену лактази (LPH, або LCT) має діагностичне і прогно-

тичне значення, що дає змогу визначити лактозну непереносимість (ЛН) і передбачити її розвиток [18]. Ген LPH (LCT) кодує амінокислотну послідовність ферменту лактази. Цей фермент виробляється в тонкому кишківнику і бере участь у розщепленні лактози. Поліморфізм цього гена впливає на вироблення лактази; при цьому нормальний варіант поліморфізму (С) пов'язаний зі зниженням синтезу лактази, а мутантний варіант (Т) – зі збереженням лактазної активності. Таким чином, гомозиготні носії варіанту С нездатні до засвоєння лактози (рівень синтезу мРНК гена лактази у них знижений до $2,0 \pm 22,0\%$); гомозиготні носії варіанту Т легко засвоюють лактозу [15].

Поширеність ЛН у дорослих варіює залежно від регіону: у Швеції та Данії – 3%, у Фінляндії та Швейцарії – 16%, у Німеччині – 18%, в Австрії – 20-25%, в Англії – 20-30%, Франції – 42%, 50-60% – у Греції, Іспанії та Італії, більше 75% – у Туреччині, в країнах Південно-Східної Азії, серед афроамериканців США – 80-100%, у Європейській частині Росії – 16-18%, ЛН у дорослих євреїв-ашкеназі – до 70-80% [17, 19, 21]. Тобто, чим південніше ареал проживання популяції, тим частіше зустрічається генетичний варіант СС поліморфізму – 13910 Т>С гена LCT, чим пояснюється відсутність в культурі харчування південних народів страв зі свіжого молока [10].

У 2010 р. Ну Р.Ф. досліджено взаємозв'язок ОА з активністю окремих гормонів жирової тканини, а саме апеліну; виявлено, що рівень апеліну в сироватці крові та синовіальній рідині корелює з тяжкістю ОА, а рівні рецепторів в хондроцитах значно вище, ніж у практично здорових [13]. Ці дані дозволяють припустити, що надлишок апеліну в сироватці крові може сприяти прогресуванню ОА [13]. Слід зазначити, що експресія одного з факторів ожиріння – апеліну – модулюється запальними медіаторами, такими як фактор некрозу пухлих (ФНП- α), інтерлейкін-6 та інтерферон, тобто рівень апеліну корелює з маркерами запалення; допускається, що зміни вмісту апеліну в крові є відповіддю на запалення та компенсаторним механізмом при дисметаболических порушеннях [20].

Мета дослідження

Вивчення особливостей клінічного перебігу остеоартрозу залежно від генотипу пацієнтів по гену лактази.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні задіяні 96 пацієнтів (23 чолові-

чої та 73 жіночої статі) у віці $46,9 \pm 0,9$ р. з верифікованим діагнозом ОА, які додатково обстежені для визначення поліморфізму гена LCT (виконано з використанням наборів фірми «Human» (Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням флуоресцентних міток на шестиканальному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Діагностику остеопенії та остеопорозу виконували за результатами рентгенологічної денситометрії на апараті «Explorer QDR W» (Hologic); критеріями оцінки були: показник відхилення кісткової маси (BMD), зокрема Т- та Z-критерії [9]. Оцінку тяжкості проявів ОА виконано за методикою WOMAC [8]. Оцінку критично надлишкової маси тала (кНМТ) та ступеня ожиріння виконано згідно клінічних рекомендацій з використанням зросто-вагового індексу Кетле [14]. Визначали вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові (з використанням наборів «Phoenix» (USA), методом імуноферментного аналізу). Оцінку стадії процесу виконано з використанням рентгенологічних критеріїв [16]. При узагальненні отриманих результатів використано методи клініко-статистичного аналізу та варіаційної статистики (розрахунок середніх величин, середніх похибок, одностороннього критерію достовірності Ст'юдента), а також елементи поліноміального аналізу і моделювання, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм варіаційної статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів переважали гетерозиготи (табл. 1), частота яких виявлена достовірно більш високою, ніж гомозиготів з генотипом СС та генотипом ТТ (відповідно $(51,0 \pm 5,1)\%$, $(39,6 \pm 5,0)\%$ та $(9,4 \pm 3,0)\%$, $p < 0,05$). При цьому зазначимо, що частота гомозиготів з генотипом СС достовірно (практично в 4 рази, $p < 0,001$) переважала частоту гомозиготів ТТ.

При аналізі частота та характеру денситометрично верифікованих порушень СФС КТ у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гена лактази з'ясовано (рис. 1), що остеопенія однаково часто мала місце серед пацієнтів з варіантами генотипу СС та СТ (відповідно $(44,2 \pm 7,6)\%$ та $(48,8 \pm 7,6)\%$, $p > 0,05$), на відміну від гомозиготів з варіантом поліморфізму ТТ (становила $(7,0 \pm 3,9)\%$).

Таблиця 1

Частота та характер денситометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену лактази (LCT)

Варіанти генотипу LCT		Частота поліморфізму		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними денситометрії					
				порушений				не порушений	
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
C-13910T	CC	38	39,6±5,0 ^a	19	44,2±7,6 ^a	10	58,8±11,9	9	25,0±7,2
	CT	49	51,0±5,1 ^a	21	48,8±7,6	7	41,2±11,9	21	58,3±8,3 ^b
	TT	9	9,4±3,0 ^c	3	7,0±3,9 ^c	0	-	6	16,7±6,2 ^c
	Всього	96	100,0	43	44,8±5,1	17	18,3±4,0	36	37,5±4,9

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$.

Більш виразні порушення СФС КТ у вигляді остеопорозу діагностовані у (58,8±11,9)% гомозиготів CC та (41,2±11,9)% гетерозиготів. В цілому, відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у (37,5±4,9)% обстежених з ОА, включаючи 23,7% гомозиготів CC, 66,7% - гомозиготів TT та

42,8% гетерозиготів.

Отже, частота та характер порушень СФС КТ у хворих на ОА визначалась варіантом поліморфізму гену лактази та найбільш виразно проявлялась за наявності алелі С в генотипі.

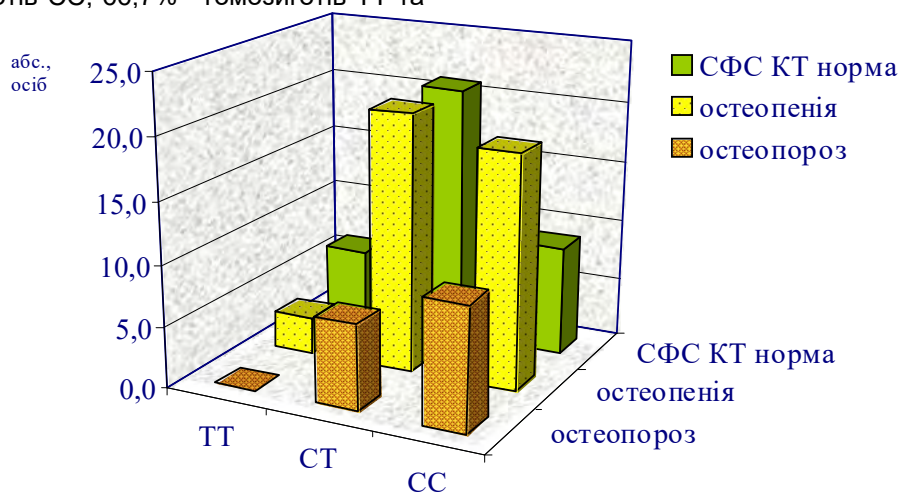


Рис. 1. Розподіл хворих на остеоартроз за частотою та тяжкістю порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при різних варіантах поліморфізму гену лактази

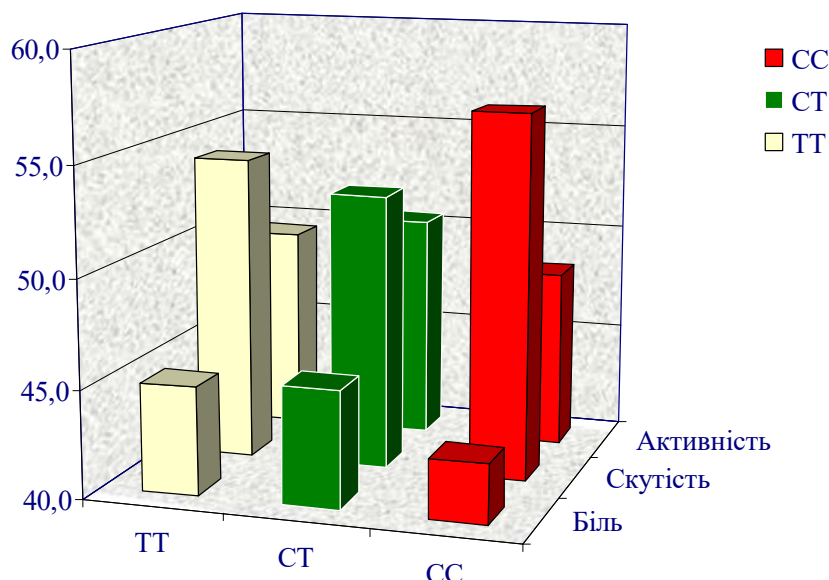


Рис. 2. Компоненти узагальненого індексу тяжкості клінічних проявів остеоартрозу (за методикою WOMAC) у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази.

Узагальнений аналіз показника тяжкості остеоартрозу (W, %) та його складових у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену лактази виявив достовірно більш високий рівень проявів скутості при порівнянні з виразністю болю та обмеженнями функціональної активності хворих на ОА з СС гомозиготним варіантом поліморфізму (відповідно (56,9±3,9)% та (42,7±4,1)%, $p < 0,05$; табл. 2).

В цілому, узагальнений індекс альгофункціональної активності достовірно в групах пацієнтів

з різними варіантами поліморфізму становив (48,8±1,8)%, з тенденцією до переваги в структурі тяжкості проявів скутості (рис. 2).

Аналіз розподілу обстежених хворих на ОА з різними рівнями зросто-вагового індексу Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену LCT (табл. 3) виявив, що лише (18,8±4,0)% осіб не мали надлишкової маси, тоді як переважали хворі з критичною надлишковою масою тіла (кНМТ) та ожирінням (ОЖ) різного ступеня.

Таблиця 3
Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індексу Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену лактази LCT

Варіанти генотипу LCT		Інтервали значень зросто-вагового індексу Кетле									
		<25,0		25-30		30-35		35-40		>40	
код	алелі	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%	абс.	P±m,%
C-13910T	СС	12	12,5±3,4 ^a	17	17,7±3,9 ^a	8	8,3±2,8	0	-	1	1,0±1,0
	СТ	5	5,2±2,3 ^a	14	14,6±3,6	16	16,7±3,8 ^b	10	10,4±3,1	4	4,2±2,0
	ТТ	1	1,0±1,0	3	3,1±1,8 ^c	3	3,1±1,8 ^c	1	1,0±1,0 ^c	1	1,0±1,0
Всього		18	18,8±4,0	34	35,4±4,9	27	28,1±4,6	11	11,5±3,3	6	6,3±2,5

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$.

Звертає на себе увагу (рис. 3), що серед гомозигот СС мали кНМТ або ОЖ 68,5%, серед гетерозигот – 89,8%, серед гомозигот ТТ – 88,1%,

що визначило потребу у більш детальному вивченні взаємозв'язків між МТ та вмістом гормону апеліну у сироватці крові.

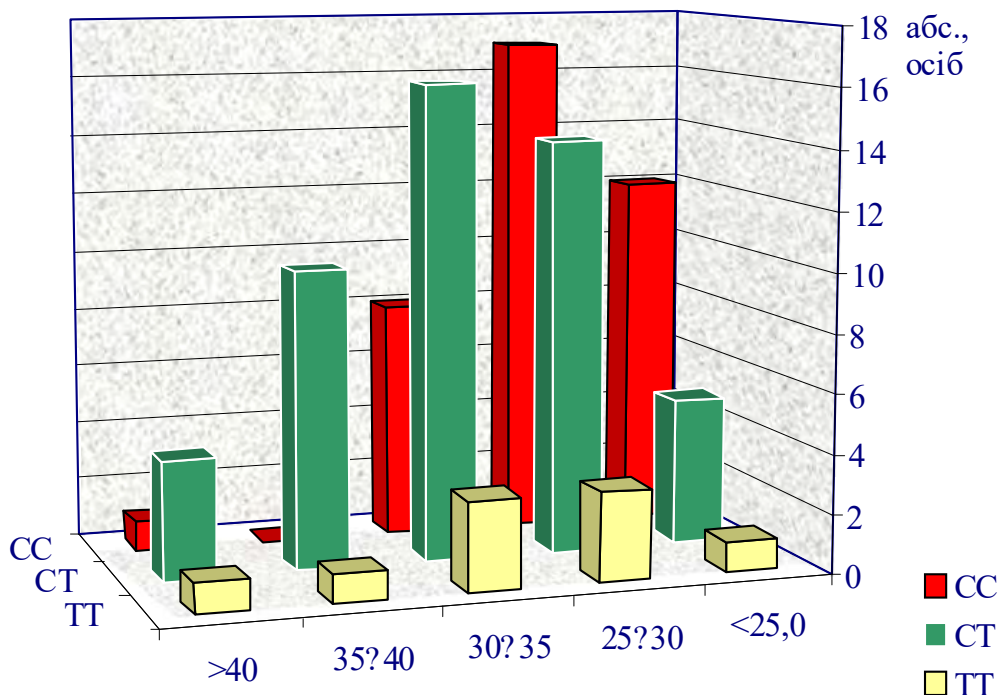


Рис. 3. Розподіл хворих на остеоартроз з різними рівнями зросто-вагового індексу Кетле залежно від варіантів поліморфізму гену лактази LCT.

Аналіз результатів вивчення вмісту апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіантів поліморфізму гену LCT виявив (табл. 4), що в середньому цей рівень становив (70,2±4,0) пг/мл та, достовірно

коливався залежно від варіанту поліморфізму (від 50,5±7,2 пг/мл до 74,1±7,2 пг/мл) та індексу МТ (від 62,5±8,4 пг/мл до 76,6±4,8 пг/мл).

Таблиця 4
Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену лактази

Варіанти генотипу LCT		Інтервали значень індексу Кетле					всього
код	алелі	<25,0	25±30	30±35	35±40	>40	
C-13910T	CC	59,4±4,7	81,0±6,5 ^a	65,1±7,7 ^a	-	47,2	69,9±5,8 ^a
	CT	93,3±6,2 ^b	56,4±4,8 ^b	87,8±5,3 ^b	65,6±6,1	78,1±7,4	74,1±7,2
	TT	81,7	53,0±8,4	47,4±7,9 ^c	31,5	39,9	50,5±7,2 ^c
Всього		70,0±7,2	68,4±5,9	76,6±4,8	62,5±8,4	66,6±8,7	70,2±4,0

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$.

Так, у гомозиготів CC найбільший вміст апеліну зареєстровано у пацієнтів з кНМТ, тоді як у пацієнтів з індексом МТ, меншим 25, вміст апеліну

був достовірно нижчим (відповідно (81,0±6,5) пг/мл та (59,4±4,7) пг/мл, $p < 0,001$).

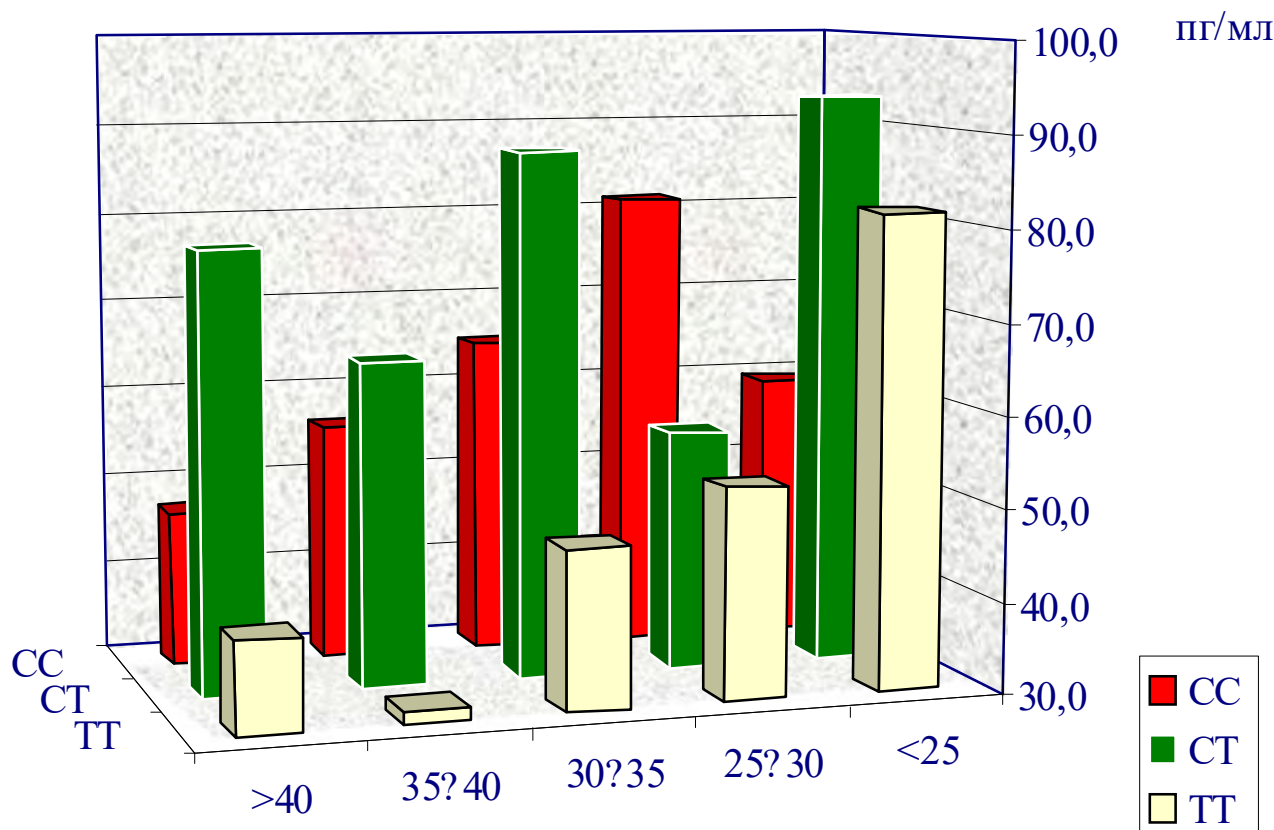


Рис. 4. Вміст апеліну (пг/мл) у сироватці крові хворих на остеоартроз залежно від індексу маси тіла та варіантів поліморфізму гену лактази.

Дещо іншою закономірністю характеризувалися хворі на ОА з гомозиготним варіантом TT поліморфізму: на відміну від варіанту поліморфізму CC, при кНМТ вміст апеліну був достовірно та значимо меншим (при CC (81,5±6,5) пг/мл, при TT (53,0±8,4) пг/мл, $p < 0,05$), а при ОЖ I ст. – також достовірно зменшувався (при CC – (65,1±7,1) пг/мл, при TT – (47,4±7,9) пг/мл, $p < 0,01$). Загальні закономірності вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МП та варіанту поліморфізму гена лактази

(рис. 4, 5) характеризуються тим, що у разі гомозиготності CC, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по TT при зростанні індексу МП – вміст апеліну зменшується; водночас пацієнти – гетерозиготи по гену LCT характеризуються найвищим вмістом апеліну при «нормальних» значеннях індексу МП, а у разі його зростання (при формування ОЖ I ст.) – збереженням високих рівнів вмісту апеліну.

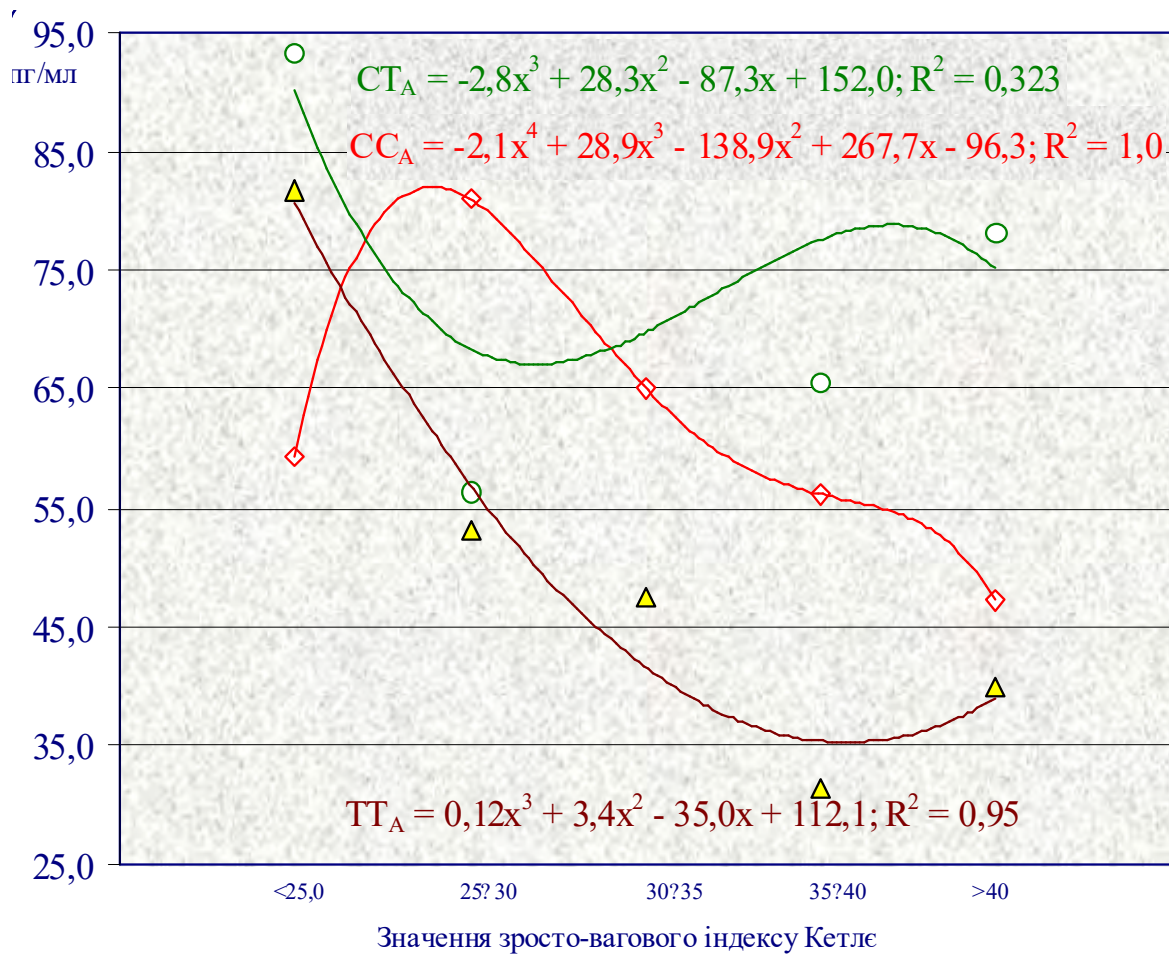


Рис. 5. Залежність змін вмісту апеліну від ступеня ожиріння хворих на остеоартроз з різними варіантами поліморфізму гену лактази (CC, CT, TT – зиготність по гену, x – ступінь ожиріння).

Для відображення закономірностей вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гену лактази нами виконано клініко-статистичне моделювання (поліноміальний аналіз) і отримані залежності з високим ступенем достовірності ($R > 0,95$, $p < 0,05$) для гомозигот по 1-й (CC) та другій (TT) алелям. Використання наведених статистичних моделей дозволяє прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну у хворих на ОА залежно від зміни індексу МТ.

Взаємозв'язок між поліморфізмом гену LCT

та стадією ОА (як рентгенологічний еквівалент тяжкості процесу) характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі CC та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща. Так, питома вага клінічних варіантів з II-ю рентгенологічною стадією – найбільш висока у разі гомозиготного варіанту CC та гетерозиготного варіанту генотипу (відповідно $(16,7 \pm 3,8)\%$ та $(19,8 \pm 4,1)\%$), тоді як при гомозиготних варіантах TT – достовірно ($p < 0,001$) менша – становить $(4,2 \pm 2,0)\%$ (табл. 5).

Таблиця 5

Частота діагностування рентгенологічних стадій остеоартрозу у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену LCT

Варіанти генотипу LCT		Рентгенологічні стадії остеоартрозу							
		I		II		III		IV	
код	алелі	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$
C-13910T	CC	8	$8,3 \pm 2,8^a$	16	$16,7 \pm 3,8^a$	7	$7,3 \pm 2,7$	7	$7,3 \pm 2,7$
	CT	9	$9,4 \pm 3,0$	19	$19,8 \pm 4,1$	12	$12,5 \pm 3,4$	9	$9,4 \pm 3,0$
	TT	1	$1,0 \pm 1,0^c$	4	$4,2 \pm 2,0^c$	4	$4,2 \pm 2,0^c$	0	-
Разом		18	$18,8 \pm 4,0$	39	$40,6 \pm 5,0$	23	$24,0 \pm 4,4$	16	$16,7 \pm 3,8$

Примітка: ^a – достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-й алелі та гомозиготами по 2-й алелі; ^b – між гомозиготами по 1-й алелі та гетерозиготами; ^c – між гомозиготами по 2-й алелі та гетерозиготами, на рівні не менше $p < 0,05$.

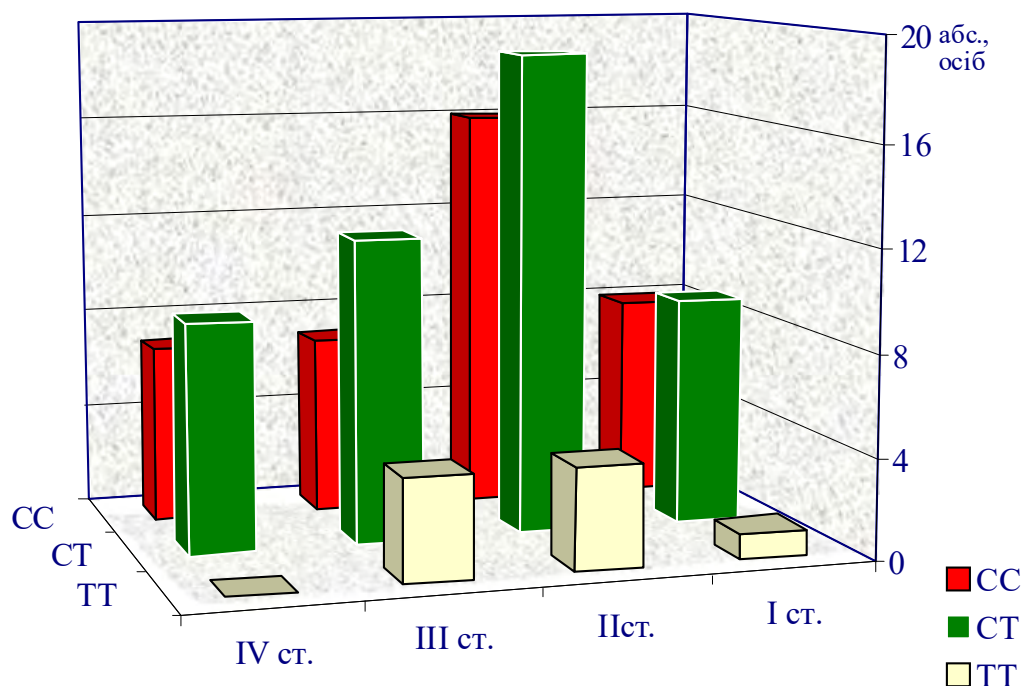


Рис. 6. Розподіл хворих за рентгенологічними стадіями остеоартрозу залежно від варіантів поліморфізму гену лактази LCT

В узагальненому вигляді (рис. 6) можна констатувати, що у хворих на ОА наявність варіантів поліморфізму гену лактази СС та СТ збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща, що проявляється більшою частотою пізніх рентгенологічних стадій ОА.

Висновки

1. Серед хворих на ОА переважають пацієнти – гетерозиготи (СТ) по гену лактази (51,0±5,1)%, тоді як гомозиготи з генотипом СС та генотипом ТТ виявлені відповідно у (39,6±5,0)% та (9,4±3,0)%. Відсутність порушень СФС КТ зареєстровано у (37,5±4,9)% обстежених з ОА, включаючи 23,7% гомозиготів СС, 66,7% - гомозиготів ТТ та 42,8% гетерозиготів, а наявність варіантів поліморфізму гену лактази СС та СТ збільшує відносний ризик формування більш виразного ураження суглобового хряща.

2. Узагальнений альгофункціональний показник тяжкості ОА та його складові у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гену LCT достовірно не відрізняються, однак у гомозиготів СС достовірно переважає показник рівня скутості.

3. Серед гомозиготів СС мали кНМТ або ожиріння 68,5%, серед гетерозиготів – 89,8%, серед гомозиготів ТТ – 88,1%, тоді як вмісту апеліну у сироватці крові хворих на ОА залежно від індексу МТ та варіанту поліморфізму гена LCT характеризуються тим, що у разі гомозиготності СС, при наростанні маси тіла, вміст апеліну зростає, тоді як при гомозиготності по ТТ при зростанні індексу МТ – вміст апеліну зменшується.

4. Взаємозв'язок між поліморфізмом гена LCT та стадією ОА (як рентгенологічний еквіва-

лент тяжкості процесу) характеризувався переважанням у гомозиготних по алелі СС та гетерозиготних пацієнтів більш тяжких рентгенологічних проявів деградації суглобового хряща.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з клінічним вивченням особливостей перебігу ОА під впливом поліморфізму інших генів задля розробки системи прогнозування захворювання.

Література

1. Бур'янов О. А. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко // Здоров'я України. - 2011. - № 2. - С. 12-14.
2. Григор'єва Н.В. Лікувальна фізкультура в комплексному лікуванні остеоартрозу колінних суглобів / Н.В. Григор'єва, В.В. Поворознюк, Р.О. Баннікова // Практична медицина. - 2011. - № 2 (2). - С. 42-49.
3. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів / за ред. Г.Г. Голка, О.А. Бур'янова, В.Г. Климовицький // Розділ підручника Травматологія та ортопедія. - Вінниця : Нова книга, 2014. - 255 с.
4. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. В. В. Поворознюка, П. Плудовські. — Донецьк : Заславський О. Ю., 2014. - 262 с.
5. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. акад. Е.Л. Насонова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - С. 326–345.
6. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика і лічення / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков : Золотые страницы, 2002. - 648 с.
7. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Перинатологія та педіатрія. - 2012. - № 3. - С. 117-120.
8. Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 288 с.
9. Радченко В. А. Костная денситометрия в клинической практике / В.А. Радченко, С.Б. Костерин, Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2015. - № 2. - С. 100-108.
10. Хавкин А.И. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / А.И. Хавкин, Ю.Г. Мухина, С.В. Бельмер; Под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. – Москва : Медпрактика-М, 2008. - 776 с.
11. Felson D. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies / D. Felson, J. Niu // Arthritis Rheum. - 2007. - Vol. 56, № 1. - P. 129–136.

12. Glowacki J. Osteoporosis and vitamin D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty / J. Glowacki, S. Hurwitz, T. Thornhill // *J. Bone Joint Surg. Am.* - 2003. - Vol. 85. - P. 2371-2377.
13. Hu P.F. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients / P.F. Hu, J.L. Tang, W.P. Chen, J.P. Bao, L.D. Wu // *Int. Orthop.* - 2011. - Vol. 35 (9). - P. 1421-1426.
14. James W.P. Appropriate body mass indices? / W.P. James, C. Chen, S. Inoue // *Obesity Review.* - 2002. - Vol. 3. - 139 p.
15. Krawczyk M. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre / M. Krawczyk, M. Wolska, S. Schwartz // *J. Gastrointest. Liver Dis.* - 2008. - Vol. 17. - P. 135-139.
16. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthritis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* - 1957. - Vol. 16 (4). - P. 494-502.
17. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, D.F. de Campos Mazo, F.J. Carrilho // *Clin. Exp. Gastroenterol.* - 2012. - Vol. 5. - P. 113-121.
18. Pohl D. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment / D. Pohl, E. Savarino, M. Hersberger // *Br. J. Nutr.* - 2010. - Vol. 104. - P. 900-907.
19. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance / D.M. Swallow // *Ann. Rev. Genet.* - 2003. - Vol. 37. - P. 197-219.
20. Rai M.F. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus / M.F. Rai, L.J. Sandell, J.M. Cheverud, R.H. Brophy // *Int. J. Obes. (Lond.)* - 2013. - Vol. 37 (9). - P. 1238-1246.
21. Usai-Satta P. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management / P. Usai-Satta, M. Scarpa, F. Oppia, F. Cabras // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 3 (3). - P. 29-33.

Реферат

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЛАКТАЗЫ

Терешкин К.И.

Ключевые слова: полиморфизм гена лактазы, остеоартроз, ожирение, апелин.

По результатам углубленного клинического обследования 96 больных остеоартрозом выявлено, что преобладают гетерозиготы (СТ) по гену лактазы (51,0±5,1)%, тогда как гомозиготы с генотипом СС и генотипом ТТ выявлены соответственно в (39,6±5,0)% и (9,4±3,0)%. Отсутствие нарушений структурно-функционального состояния костной ткани зарегистрировано у (37,5±4,9)% обследованных, в том числе среди 23,7% гомозигот СС, 66,7% – гомозигот ТТ и 42,8% гетерозигот, а наличие вариантов полиморфизма гена лактазы СС та СТ повышает относительный риск формирования более выраженного поражения суставного хряща. Обобщенный показатель тяжести ОА и его компоненты у пациентов с разными вариантами полиморфизма гена LCT достоверно не отличались, однако у гомозигот СС достоверно преобладал показатель уровня скованности. Среди гомозигот СС имели критический избыточный вес или ожирение 68,5%, среди гетерозигот – 89,8%, среди гомозигот ТТ – 88,1%, тогда как содержание апелина в плазме крови зависело от индекса массы тела и варианта полиморфизма гена LCT: в случае гомозиготности СС, при увеличении массы тела, содержание апелина возрастало, тогда как при гомозиготности ТТ при увеличении индекса массы тела – содержание апелина уменьшалось. Взаимосвязь между полиморфизмом гена LCT и рентгенологической стадией ОА характеризовалась превалированием у гомозиготных по аллели СС и гетерозиготных пациентов более тяжелых рентгенологических проявлений дегенерации суставного хряща.

Summary

CLINICAL AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH VARIOUS LACTASE GENE POLYMORPHISMS

Tereshkin K. I.

Key words: gene polymorphism, lactase, osteoarthritis, obesity, apelin.

According to the results of in-depth clinical examination of 96 patients with osteoarthritis the predominance of heterozygotes (CT) gene lactase (51,0 ± 5,1)% has been found out, while the homozygote with genotype CC and CT genotypes have been identified respectively in 39,6 ± 5,0% and 9,4 ± 3,0%. The absence of impairment of structural and functional state of the bone tissue was reported in (37,5 ± 4,9)% individuals surveyed, including 23.7% of homozygotes CC, in 66.7% with TT homozygotes, and in 42.8% of heterozygotes. The presence of variants CC and CN lactase gene polymorphism increases the relative risk of a more pronounced destruction of the articular cartilage. The general index of osteoarthritis severity and its components in patients with different types of polymorphism of LCT gene were not significantly different, but the CC homozygotes were significantly predominant indicator of stiffness. Among the CC homozygotes, 68.5% individuals were overweight or obese, among heterozygotes – 89.8%, and among TT homozygotes – 88.1%, while the content of apelin plasma depended on the body mass index and the variant gene polymorphism LCT: in the case of homozygosity CC, with an increase in body weight, apelin also increased, whereas in cases of homozygosity TT with increasing body mass index the apelin content decreased. The relationship between polymorphism of LCT gene and radiographic OA stage is characterized by predominance of homozygous CC alleles and in heterozygous patients with more severe radiographic manifestations of articular cartilage degradation.

УДК 616.447-008.61-089

Ткаченко Р. П., Курик О. Г., Денисенко А. І., Губар О. С.

ВТОРИННИЙ ТА ТРЕТИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ: ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ

У статті розглянуті питання етіології та патогенезу вторинного і третинного гіперпаратиреозу, клінічні прояви, методи лабораторної та інструментальної діагностики та хірургічного лікування. Запропонований метод диференційної діагностики вторинної та третинної форми гіперпаратиреозу за допомогою радіоізотопної сцинтиграфії з $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, який дозволяє об'єктивізувати абсолютні показання до операції, покращити топічну діагностику, зокрема при атипичному розташуванні прищитоподібних залоз. Представлені власні результати оперативного втручання у 31 пацієнта з вторинним і третинним гіперпаратиреозом з подальшим патоморфологічним дослідженням операційного матеріалу. Встановлено, що більшість прищитоподібних залоз, видалених під час операцій з приводу важких форм вторинного гіперпаратиреозу ренального генезу, мають ознаки мікро- та макроаденоматозу, причому в 2/3 випадків спостерігаються макроаденоми, що свідчить про перехід вторинного гіперпаратиреозу до третинного. Доведено, що хірургічна операція при вторинному і третинному гіперпаратиреозі є високоефективним та безпечним методом лікування, який швидко нормалізує лабораторні показники, поліпшує клінічну симптоматику і покращує якість життя пацієнтів. Операцією вибору є субтотальна паратиреоїдектомія після обов'язкової ідентифікації щонайменше чотирьох прищитоподібних залоз.

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, третинний гіперпаратиреоз, радіоізотопна сцинтиграфія, субтотальна паратиреоїдектомія, морфологічне дослідження.

Вступ

Гіперпаратиреоз як ендокринний розлад, що характеризується підвищеною секрецією паратиреоїдного гормону (ПГ), поділяється на первинну, вторинну та третинну форми.

На відміну від первинного гіперпаратиреозу (ГПТ), де гіперфункція прищитоподібних залоз (ПЩЗ) обумовлена початковим переважно пухлинним збільшенням однієї чи кількох ПЩЗ, вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) розвивається внаслідок хронічної стимуляції паратиреоцитів зовнішніми факторами. Основні компоненти патогенезу – гіпокальціємія, гіперфосфатемія та зменшення синтезу активного 1,25-дігидроксिवітаміну D_3 – є наслідками низки патофізіологічних подій, пов'язаних з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), переважно в її термінальній стадії.

При прогресуванні ХНН, особливо з початком лікування гемодіалізом, механізми компенсації порушеного гомеостазу стають неефективними та поглиблюють патологічні зміни. Канальцеві механізми регуляції не спроможні відновити баланс кальцію та фосфору в крові через різке зниження фільтрації. Нирки не здатні до синтезу активного вітаміну D_3 , що підтримує гіпокальціємію та гіперплазію ПЩЗ. Резорбція кісток під дією надлишку ПГ призводить до утворення малорозчинних кальцій-фосфатних сполук та відкладання їх в стінці судин, міокарді, м'яких тканинах, що викликає незворотні ішемічні зміни органів і тканин, збільшуючи в багато разів ризик смерті пацієнтів [6,10,13,23]. Прогресуючі остеодистрофічні зміни у кістяку спричиняють біль у кістках та суглобах, деформацію кінцівок, спонтанні переломи, нестерпний свербіж шкіри. Ла-

бораторна діагностика ВГПТ ускладнюється багатофакторним механізмом порушення мінерального та білкового обміну при ХНН.

Тривале стимулювання паратиреоцитів призводить до автономізації їх функції та некерованого пухлинного росту в ПЩЗ з розвитком одиночних чи множинних аденом. Такий стан, який називають третинним гіперпаратиреозом (ТГПТ), прогресує навіть при зникненні першопричин ВГПТ, наприклад після трансплантації нирки [11, 16].

Зараз в Україні лікується хронічним гемодіалізом близько 1500 осіб, потребують такої допомоги не менше 25000 пацієнтів (в США та Західній Європі – 900 на 1 млн. населення). Підвищення якості гемодіалізу забезпечує 70% 5-річне виживання пацієнтів з тенденцією до його подовження [17,25]. Це основний спосіб підтримання життя хворих з ХНН з погляду на те, що можливості трансплантації нирки в Україні задовольняють потребу в ній менш, ніж на 5% щорічно.

До проблеми ВГПТ і ТГПТ прикута увага численних дослідників в багатьох країнах, в тому числі розвинутих, де трансплантація нирки є рутинною процедурою. Найгострішими аспектами є визначення найбільш ефективних методів терапевтичного лікування, діагностичних та прогностичних критеріїв, показань до операції, її обсягу та методів уникнення рецидивів.

Лабораторна діагностика вторинного та третинного гіперпаратиреозу. Основним показником гіперфункції ПЩЗ (гіперпаратиреоїдизму) є підвищений рівень ПГ. Особливо високий рівень ПГ визначається у хворих з ХНН, що відмічається вже на ранніх стадіях ХНН (фільтрація 60 мл/хв і нижче). Гіперпаратиринемія при цьому обумов-

лена частково порушенням процесів метаболізму і екскреції ПГ. При ХНН основна частина циркулюючого ПГ (до 80%) представлена С-ПГ [18].

В клінічній практиці з діагностичною метою найбільш широко використовується визначення саме С-термінального фрагменту ПГ, оскільки його молярна концентрація при інтактній нирковій функції відповідає концентрації ПГ, і він є більш триваложиттєвим, ніж біологічно активний амінотермінальний ПГ (N-ПГ). Підвищений рівень С-ПГ вважається характерним параметром хронічної гіперфункції ПЩЗ. З метою виявлення вторинного ГПТ у хворих з ХНН найбільш інформативно визначати не С-ПГ, а N-ПГ чи інтактний 1-84-ПГ. Так, якщо рівень С-ПГ збільшений в десятки разів, то рівень N-ПГ - в 2-3 рази [34].

Особливе місце в діагностиці ГПТ займає визначення концентрації загального кальцію в сироватці крові. Гіперкальціємія відома як характерний біохімічний симптом ПГПТ. В діагностиці ВГПТ слід пам'ятати, що цей стан розвивається як компенсаторна реакція на тривалу гіпокальціємію. У хворих з явищами ВГПТ значення кальцію в сироватці не однакові. У більшості частини хворих виявляється нормокальціємія, у деяких хворих – гіпокальціємія, і лише в спостереженнях ТГПТ, морфологічно основою якого є розвиток аденоматозу гіперплазованих ПЩЗ з автономною (не контрольованою рівнем кальцію) секрецією ПГ, розвивається гіперкальціємія [19].

Особливе значення при оцінці справжнього стану кальцієвого гомеостазу має визначення концентрації Ca^{++} в сироватці крові, оскільки ця фракція являється активною [15]. Крім того, оскільки ВГПТ є ускладненням тяжких патологічних станів, перебіг яких супроводжується порушенням білкового обміну, концентрація загального Са не завжди корелює з рівнем Ca^{++} . Гіпопротеїнемія і, особливо, гіпоальбумінемія нерідко у хворих з ХНН, гепатопатіями та кишковою патологією можуть призвести до зміни співвідношення Са та Ca^{++} [12].

Розвиток стійкої гіперкальціємії характерний для критичної гіперфункції ПЩЗ, коли остання стає автономною [7]. При ХНН може спостерігатися дисоціація між рівнем загального Са та Ca^{++} . Нерідко при нормальних показниках рівню загального Са рівень Ca^{++} буває як зниженим, так і підвищеним. Тому для виявлення істинної гіпо- або гіперкальціємії більш важливо визначення рівню Ca^{++} [21]. Гіперкальціємія також може бути наслідком передозування препаратів вітаміну D. У хворих з ВГПТ ниркового генезу часто виявляється гіперфосфатемія [9]. В основі розвитку гіперфосфатемії при ХНН лежить порушення процесів екскреції фосфатів нирками, коли клубочкова фільтрація складає 25% від норми і менше. Розвиток гіперфосфатемії також обумовлений інтенсифікацією процесів катабо-

лізму білків [28]. На рівень сироваткового фосфору впливає використання препаратів для корекції гіперфосфатемії, які блокують його всмоктування в кишечнику.

Останні роки в якості маркера обмінних процесів в кістковій тканині визначається остеокальцин – білок з високим вмістом карбоксиглутамінової кислоти, який синтезується остеобластами. Остеокальцин є відмінним показником функції остеобластів, однак у хворих з ХНН визначення остеокальцину як маркера остеодистрофії недостовірно в зв'язку порушенням його ниркового кліренсу [30].

Методи інструментальної діагностики вторинного гіперпаратиреозу. Ультразвукове дослідження (УЗД) ПЩЗ є найбільш поширеним та доступним методом, з високим рівнем роздільної здатності, однак анатомічні особливості розташування ПЩЗ (задня поверхня щитоподібної залози), їх невеликі розміри знижують діагностичну цінність цього метода. Використання доплерографії з кольоровим картуванням не покращує показники. На думку багатьох фахівців, можлива більш-менш достовірна візуалізація аденом ПЩЗ розмірами від 1,0 см в діаметрі та більше. Гіперплазія ПЩЗ та аденоми ПЩЗ меншого розміру достовірно не візуалізуються. При дистопічно розташованих аденомах ПЩЗ методи черезшкірної УЗД є неінформативними. Існують так звані "мертві" зони – передньо-верхнє середостіння та трахео-стравохідна борозна, де черезшкірне УЗД практично неінформативне.

В останнє десятиріччя все більшого значення набувають методи радіоізотопної двофазної сцинтиграфії ПЩЗ технецієм ^{99m}Tc -MIBI. За даними зчислених іноземних дослідників, цей метод є найбільш інформативним і дозволяє діагностувати не тільки аденоми ПЩЗ, але й гіперплазовані ПЩЗ. Визначення діагностичної спроможності Tc 99m -MIBI дозволили зробити наступні висновки: діагностична чутливість методу коливається від 47% до 59%, а діагностична специфічність складає 100% [27].

Черезшкірна тонкоіголова пункційна біопсія проводиться під контролем УЗД, КТ з імунохімічним дослідженням ПГ в цитологічних препаратах та використовується переважно для диференціації з вузлами ПЩЗ, особливо перед повторним хірургічним втручанням.

Рентгенографічні та денситометричні методи дослідження є ефективними та інформативними засобами визначення важкості процесу. При ГПТ у всіх хворих, незалежно від клінічного варіанту перебігу захворювання, вражається кісткова тканина з розвитком паратиреоїдної остеодистрофії різного ступеня вираженості. Класичне ураження кісток – фіброзно-кістозний остеїт зустрічається за наявності тривалого процесу та

діагностується рентгенологічно на стадії уремичної остеодистрофії [14].

Рентгенологічні ознаки фіброзного остейту: субпериостальні та субхондральні ерозії, розволокнення коркового шару у п'яних кістках, надлишок трабекулярності губчатої речовини, кістозні зміни або остеокластичні осередки, звапніння м'яких тканин. Типова локалізація субпериостальних ерозій: променеувий бік середньої фаланги II та III верхніх кінцівок, латеральний та дистальний відділ ключиць, склепіння черепа, задньо-верхня поверхня ребер, великий та малий вертели стегна, лонне з'єднання. Рентгенологічні ознаки остеопорозу не можна вважати ранніми, оскільки доведено, що вони візуалізуються при втраті кісткової маси понад 25-30%. Патологічні переломи, кістоподібна перебудова структури кісток, «бурі» пухлини трубчатих кісток також засвідчують за давнений процес [23].

Остеопороз є єдиним проявом ГПТ, який діагностується при безсимптомних чи малосимптомних формах захворювання. Проте в усіх формах з гіперфункцією ПЩЗ залоз констатується зниження мінеральної щільності кісткової маси, а у 72% хворих визначається остеопороз. Разом з тим, маніфестація ВГПТ характеризує за давнену його фазу, оскільки на цей момент в органах і системах відбуваються незворотні зміни, що призводять до тяжкої інвалідизації і, часом, смерті хворого. Тому виникає проблема раннього виявлення гіперфункції ПАЩЗ, що ґрунтується не стільки на клінічних симптомах, скільки на лабораторних показниках захворювання. Таким підґрунтям може стати рання діагностика порушень мінеральної щільності кісткової тканини та діагностика прискореної втрати кісткової маси з використанням методу денситометрії.

КТ та МРТ використовуються як методи топічної діагностики атипично розташованих аденом ПЩЗ. Як самостійні методи вони мають недостатню діагностичну чутливість, крім випадків розташування аденом ПЩЗ більш за 1,0 см у верхньому середостінні. Інформативність методу значно підвищується при поєднанні досліджень за допомогою КТ чи МРТ та сцинтиграфії ПЩЗ з Тс 99m-MIBI [33].

Хірургічне лікування вторинного та третинного гіперпаратиреозу. На даний час не вирішено остаточно, в якому обсязі слід проводити хірургічне лікування ВГПТ. Приблизники субтотальної паратиреоїдектомії вважають її більш фізіологічною, ніж тотальну, яка часом призводить до стійкого гіпаратиреоїдизму [24,31]. Прихильники тотальної паратиреоїдектомії мотивують свій вибір високою частотою рецидивів захворювання після неповного видалення тканини ПЩЗ (до 10-70%), складністю повторних втручань [8]. Навіть тотальна паратиреоїдектомія у 5-10% випадків супроводжується рецидивом

хвороби через можливість існування більш ніж 4 ПЩЗ (трапляється у 13% людей), або їх ектопічного чи атипичного розташування (головним чином у тимусі) [2].

Альтернативою цим двом підходам є тотальна паратиреоїдектомія з автотрансплантацією частини однієї ПЩЗ у м'язи або підшкірну клітковину передпліччя, шиї чи в іншому місці. Цей метод став останнім часом найбільш популярним через виключення випадків важкого ГПТ та можливість легкого контролю за гіперплазією трансплантата. Випадки рецидиву захворювання внаслідок розростання ауто трансплантата пов'язують з недостатньо ретельним морфологічним виключенням вузликової гіперплазії тканини ПЩЗ, що відповідає наявності поліаденоматозу та автономії паратиреоїдної тканини [32]. Пропонується також підшкірне розміщення трансплантата (престернально) або введення його шляхом пункції з метою зменшення травматизації. Враховуючи важкий загальний стан хворих на ХНН та складність виконання їм будь-яких відкритих хірургічних втручань, останнім часом обговорюється можливість ендоскопічного видалення ПЩЗ або деструкції збільшених ПЩЗ чи їх аденом етиловим спиртом шляхом черезшкірної пункції під контролем УЗД [1].

Інтегрована оцінка підходів до хірургічного лікування свідчить, що основними об'єктивними показаннями до операції при ВГПТ є: 1) наявність важких остеодистрофічних змін (системний остеопороз, кістозна остеодистрофія, патологічні переломи, «коричневі» пухлини тощо); 2) стійкий больовий синдром у кістках, суглобах, хребті, свербіж шкіри; 3) неефективність контролю рівня кальцію, фосфору, ПГ крові консервативними заходами – терапією препаратами кальцію, вітаміну D₃; 4) дуже високий рівень ПГ (більш ніж 5-7-кратне перевищення норми, або вище 400-500 пг/мл); 5) підвищення до критичного рівня добутку загальний кальцій × фосфор у крові (>5,65 ммоль²/л²); 6) ознаки переходу ВГПТ у ТГПТ – підвищення рівня кальцію крові, відсутність ефекту терапії, розмір ПЩЗ за даними УЗД більше 1 см у діаметрі, або 500 мг ваги; 7) наявність прогресуючої анемії, рефрактерної до терапії еритропоетинами [26].

Переважаюча більшість пацієнтів перебувають на хронічному програмованому гемодіалізі. Сеанси гемодіалізу повторюються тричі на тиждень. Тому хірургічне втручання повинно бути виконане в проміжний між сеансами гемодіалізу день з тим, щоб наступного дня пацієнт зміг без ризику хірургічних ускладнень (кровотеча, інфікування рани) продовжити лікування ХНН [5]. Загальна ослабленість пацієнтів, хронічна анемія, зміни в згортальній системі крові в бік зменшення згортальної активності, послаблення імунітету та вразливість до інфекції в сукупності накладають

велику відповідальність на хірургів та вимагають забезпечення виконання хірургічного втручання з максимальною обережністю, атравматично, безкровно, з надійним гемостазом, швидко (мінімум медикаментозного навантаження та внутрішньовенних інфузій) та з урахуванням можливих специфічних ускладнень при операціях в зоні щитоподібної залози (ушкодження гортанних нервів та інших важливих анатомічних структур).

З іншого боку, незважаючи на зазначені вище вимоги, операція повинна бути дуже ретельною для досягнення радикалізму (тобто надійно позбавити пацієнта гіперплазованої паратиреоїдної тканини та надлишку ПГ в крові) з одночасним збереженням мінімальної кількості функціонуючої тканини ПЩЗ для попередження стійкої гіпокальціємії [29].

Радикалізм операції може бути досягнутий тільки шляхом виявлення та ідентифікації всіх ПЩЗ. Але крім типової кількості залоз (чотири - по дві з кожного боку) та типового розташування (по задній поверхні щитоподібної залози чи в безпосередній близькості до неї) в 5-10% випадків можливе існування надлишкових ПЩЗ (переважно до 5-6, рідко – 10-12) з атипичним їх розташуванням відповідно до особливостей ембріогенезу чи міграції донизу гіперплазованих залоз під дією сили тяжіння та присмокування легеньми.

Тому першим обов'язковим моментом операції є викриття всіх (щонайменше 4-х) ПЩЗ з ревізією зон їх можливого атипичного розташування. Крім інтраопераційної ретельної дисекції шиї та ревізії ПЩЗ суттєво допомагає виявленню медіастінально розташованих залоз виконання доопераційних візуалізаційних досліджень. До них відносяться неспецифічні (УЗД, КТ) та специфічні, такі як радіоізотопна сцинтиграфія з ^{99m}Tc-MIBI.

Іншим не менш важливим компонентом успішної операції є вирішення питання про її обсяг. Об'єм видалення (та відповідно – об'єм залишеної частки ПЩЗ) коливається, за даними літератури, від субтотальної резекції ПЩЗ із залишенням в природному місці васкуляризованого залишку не більше за 70-80 мг (або розміром з нормальну ПЩЗ) до тотальної паратиреоїдектомії з трансплантацією частини тканини ПЩЗ (80-120 мг) або навіть без ауто трансплантації [22].

Морфологічна діагностика вторинного та третинного гіперпаратиреозу. Морфологічні методи діагностики у хворих з ВГПТ та ТГПТ мають дуже важливе значення, як на інтраопераційному, так і післяопераційному етапах. Врешті решт, тільки гістологічне дослідження здатне викрити мікро- та макроаденоматоз ПЩЗ, що характерний для третинної форми ГПТ.

Інтраопераційне дослідження заморожених зрізів дозволяє встановити відповідність тієї чи іншої схожої за зовнішніми макроскопічними ознаками структури (ПЩЗ, ЩЗ, лімфатичний ву-

зол, жирова клітковина, тимус) саме паратиреоїдної тканини. Поруч з цим діагностична цінність пункційної біопсії та цитологічних методів діагностики, на відміну від захворювань щитоподібної залози, досить низька та має обмежене застосування.

Якщо розглядати можливості та цінність морфологічних методів діагностики у хронологічній послідовності, з моменту доопераційного обстеження, то першим методом буде цитоморфологічне дослідження. Але реально в клінічних умовах цитологічні методи дослідження препаратів, отриманих під час пункційної аспіраційної біопсії утворень на шиї в проекції щитоподібної залози можуть бути використані лише з метою диференційної діагностики, але не для підтвердження наявності гіперпаратиреозу чи його форм.

Розміри ПЩЗ мають важливе значення в плануванні тактики лікування та визначенні показань до операції. З погляду на це важливо напевне знати, чи утворення, що візуалізовано за допомогою УЗД є ПЩЗ, чи часточкою щитоподібної залози або лімфатичним вузлом. Тільки такою необхідністю може бути виправданим пункція ПЩЗ, оскільки можливість розсіяння паратиреоцитів після пошкодження капсули ПЩЗ пункційною голкою є цілком вірогідною та це може стати причиною рецидивів ГПТ після операції. До того ж, тільки вельми досвідчений цитолог здатен розрізнити тиреоїдний епітелій від пунктату ПЩЗ чи лімфовузлів. Проведення імуноцитохімічного дослідження з використанням антитіл до тиреоглобуліну збільшує точність диференційної діагностики, але не виключає труднощі в розмежуванні лімфовузлів та паратиреоїдної тканини. Імуноцитохімічне визначення ПГ в клітинах пунктату є безумовно цінним методом диференціювання, але висока вартість такого дослідження не дозволяє очікувати його широкого впровадження у практику. Таким чином рутинне використання цитологічної діагностики у хворих на ВГПТ з метою підтвердження діагнозу або визначення ступеню важкості процесу недоцільне.

Інтраопераційний етап морфологічної діагностики є більш актуальним та має за мету наступне: 1) підтвердження того, що знайдене паренхіматозне утворення є збільшеною ПЩЗ; 2) впевненість у тому, що протягом операції та ревізії були виявлені щонайменше 4 ПЩЗ, бо в іншому разі операція буде нерадикальною, а рецидив захворювання – неминучим; 3) вибір найменш зміненої ПЩЗ для залишення її частини при субтотальній паратиреоїдектомії або для ауто трансплантації при тотальній паратиреоїдектомії (вкрай небажаним є залишення паратиреоїдної тканини з ознаками мікроаденоматозу, що призведе до швидкого рецидиву в залишеній залозі, або розростання трансплантату) [20].

Необхідність застосування морфологічних

методів верифікації препарату ПЩЗ зумовлена тим, що при ВГПТ гіперплазована паратиреоїдна тканина містить велику кількість жирових клітин, а залозистий епітелій представлений переважно світлими чи оксифільними клітинами. Це створює труднощі у візуальній оцінці препарату тому, що колір ПЩЗ, який в нормі та при первинних аденомах коливається від жовтувато-коричневатого до сіро-коричневатого, стає при дифузній або вузлуватій гіперплазії ПЩЗ більш блідим, сірувато-жовтуватим, та мало відрізняється від тканини лімфатичних вузлів, клітковини, тимусу. Тому будь-які сумніви у належності виявлених в типових місцях розташування ПЩЗ анатомічних структур паратиреоїдній тканині повинні перевірятись досвідченим гістологом шляхом проведення заморожувальної експрес-біопсії.

Іншою причиною застосування експрес-гістологічного інтраопераційного дослідження тканини ПЩЗ є визначення характеру їх збільшення – гіперплазія чи аденоматоз. В останньому разі залишати навіть частину такої залози не можна через високий ризик рецидиву. Не завжди найменша за розмірами ПЩЗ відповідає і найменшим патоморфологічним змінам в ній. Так сферична форма ПЩЗ навіть при невеликих розмірах останньої (5-7 мм) вказує на наявність аденоматозних змін у залозі, так само, як і нерівномірне потовщення паренхіми, її «вузлуватість», на відміну від гіперплазії, яка зазвичай супроводжується подовженням ПЩЗ донизу, збереженням більш плоскої форми їх та гомогенної структури на розрізі. Однак ці критерії є доволі суб'єктивними та потребують гістологічного підтвердження. Крім первинної макроскопічної оцінки та опису препаратів слід приділяти увагу непошкодженості капсули ПЩЗ та її вазі.

Кінцевий етап морфологічної діагностики полягає у заключному патогістологічному дослідженні видалених препаратів ПЩЗ, встановлення діагнозу – дифузна гіперплазія, мікроаденоматоз (вузликова гіперплазія з розміром аденом 1-4 мм) чи аденома (аденоми) ПЩЗ (діаметром 5 мм та більше) для кожної з представлених залоз [4]. Разом з клініко-лабораторною характеристикою захворювання це робить максимально коректним заключний діагноз пацієнта (ВГПТ чи ТГПТ) та впливає на подальшу оцінку прогнозу захворювання та тактики лікування.

Результати власних досліджень

Клініко-лабораторні та інструментальні дослідження були проведені у 128 хворих з ХНН, що

перебували на програмованому хронічному гемодіалізі. Перехід ВГПТ до ТГПТ робить безперспективним консервативне лікування та збільшує ризик серцево-судинних та метаболічних ускладнень ХНН. ТГПТ розвивається у 25-30% пацієнтів вже через 3-5 років гемодіалізу. Разом з цим в літературі відсутні об'єктивні критерії доопераційної діагностики ТГПТ.

У всіх пацієнтів визначали рівень ПГ крові, Са та Са⁺⁺, Р, лужної фосфатази крові, СахР у крові, а також проводили інструментальні дослідження. УЗД щитоподібної та ПЩЗ виконували на сучасному апараті Philips EnVisor з лінійним датчиком 7,5 МГц з високою роздільною здатністю. При цьому намагались визначити ступінь збільшення ПЩЗ у двох вимірах. Крім цього визначали наявність гіперфункції ПЩЗ за допомогою радіоізотопної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-метоксиізобутилзонітрилом (MIBI), яка проводилась за двохетапною методикою на 10 та на 120 хвилинах після внутрішньовенної ін'єкції препарату.

Застосовуючи цей метод дослідження, ми виходили з припущення, що при ренальному ГПТ буде спостерігатися специфічне накопичення ізотопу у пухлинах ПЩЗ (аденоми чи поліаденоматоз) та відсутнє накопичення РФП прищитоподібними залозами при їх дифузній чи дрібновузликовій гіперплазії, як це було доведено у випадку ПГПТ. Позитивним ми вважали зображення, на якому візуалізувалась ділянка патологічної гіперфіксації РФП на 10 та/або на 120 хвилинах після ін'єкції ^{99m}Tc-MIBI, тобто, це вогнище зберігалось впродовж всього часу обстеження (з щитоподібної залози РФП вимивається набагато швидше та зникає через 30-40 хв.). В іншому разі зображення розцінювалось як негативне.

За даними літератури, застосування сцинтиграфії ПЩЗ з ^{99m}Tc-MIBI при ВГПТ обмежувалось лише випадками візуалізації паратиреоїдної тканини при рецидиві захворювання після субтотальної чи тотальної паратиреоїдектомії. Ми запропонували метод диференційної діагностики ВГПТ та ТГПТ, за яким наявність сцинтиграфічних вогнищ накопичення ^{99m}Tc-MIBI свідчить на користь розвитку ТГПТ. Відсутність вогнищ накопичення РФП за наявності клініко-лабораторних симптомів ГПТ свідчить на користь ВГПТ [33].

Оперативне втручання було проведено у 31 пацієнта, яким виконана субтотальна чи тотальна паратиреоїдектомія за показаннями, які представлені в таблиці 1.

Таблиця 1
Показання до операції у хворих з ВГПТ та ТГПТ на тлі ХНН

Визначальні показники	Показання до операції		
	відносні	абсолютні	життєві
Пацієнтів (n)	10	20	1
Рівень ПГ	> 300 пг/мл	>600 пг/мл	>600 пг/мл
Клінічні симптоми	– неефективність терапії; – біль у кістках; – нестерпний свербіж шкіри; – м'язова слабкість; – стійка анемія	– стійкий больовий синдром; – деформація кісток; – спонтанні переломи кісток; – підшкірні кальцифікати	– клініка кальційфілаксії; – поява виразок на шкірі без ознак загоєння; – множинні позасудинні кальцифікати
Лабораторні симптоми	неможливість підтримувати рівень Са×Р < 4,4 ммоль ² /л ²	– Са×Р = 4,4-5,8 ммоль ² /л ² – Са > 2,5 ммоль/л (Са ⁺⁺ > 1,25 ммоль/л)	Са×Р > 5,8 ммоль ² /л ²
Інструментально-діагностичні критерії	– виразний остеопороз за даними денситометрії; – рентгенологічні ознаки остеодистрофії	– розмір ПЦЗ при УЗД > 1 см; – позитивний результат скінтіграфії з ^{99m} Tc-MIBI; – рентгенологічні ознаки важкої остеодистрофії	рентгенологічні ознаки системної кальцифікації судин та м'яких тканин

Пацієнти не відрізнялись суттєво за віком та статевим розподілом. Клінічна симптоматика також була схожа в обох групах та характеризувалась болем у кістках та суглобах, свербіжем шкіри, загальною слабкістю, швидким виснаженням, атрофією м'язів, зниженням маси тіла, погіршенням пам'яті, підвищенням артеріального тиску.

При патоморфологічному дослідженні виявлено, що картина гіперплазії ПЦЗ при ВГПТ характеризувалась наступними складовими. З пос-

туповим розвитком гіперплазії ПЦЗ відбувалось послідовне зменшення кількості жирових клітин строми та дифузна проліферація головних клітин, яка могла набувати форми окремих вогнищ, тяжів або формувати ацинарні структури. З прогресом захворювання проліферація головних та онкоцитарних клітин набувала нодулярного типу (вузликова гіперплазія або мікроаденоматоз) (рис. 1), поширювались зміни у вигляді ділянок фіброзу (рис. 2), крововиливів (рис. 3) та кістоутворення (рис. 4).

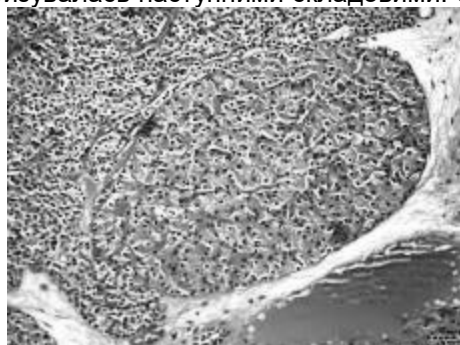


Рис. 1. ПЦЗ - мікроаденоматоз (формування мікроаденоми з оксифільних клітин). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. х100.

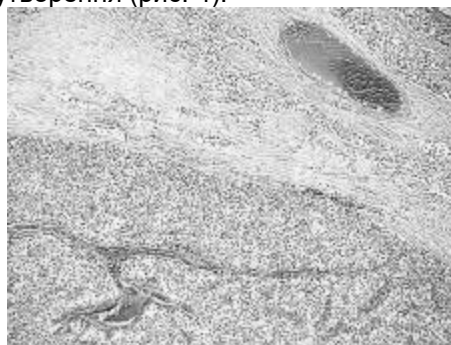


Рис. 2. ПЦЗ - ділянки вираженого фіброзу. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. х100.

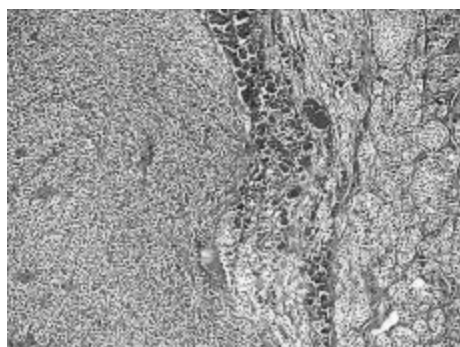


Рис. 3. ПЦЗ - оксифільні клітини; крововиливи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. х 200.



Рис. 4. ПЦЗ - кисти в зоні головних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. х200.

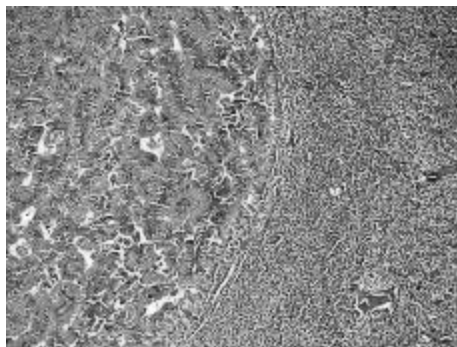


Рис. 5. ПЩЗ - формування мікроаденоматозу з оксифільних (онкоцитарних) клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. x 200.

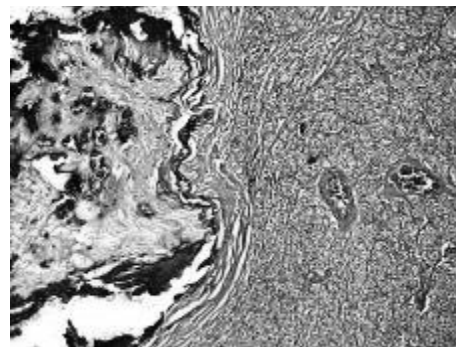


Рис. 6. ПЩЗ – фіброз і відкладання солей кальцію. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. x 200.

Типовими клітинами стають вакуолізовані головні паратиреоцити з маленьким ексцентричним ядром. Поступово збільшується частка онкоцитарних клітин. Проліферація клітин набуває більш вогнищового характеру з формуванням множинних чи поодиноких макроаденом діаметром 5 мм та більше. Гістологічна картина мікроаденоматозу, або вузликової гіперплазії ПЩЗ, яка загалом відповідає поступовому формуванню стану автономізації паратиреоїдної функції при ТГПТ, характеризувалась наступними складовими. Формування окремих вузлів проліферації головних та онкоцитарних клітин стає очевидним (рис. 5). Типовими є фокуси фіброзу, каль-

цифікації та відкладання депозитів заліза (рис. 6). Паренхіма залози між вузлами відповідає ознакам дифузної гіперплазії.

При розвитку аденом в одній чи кількох ПЩЗ на тлі тривало існуючого ВГПТ з гіперплазією та мікроаденоматозом ПЩЗ гістологічна картина такої пухлини буде залежати від того, з яких клітин складається аденома – головних (рис. 7) чи оксифільних (рис. 8). У більшості випадків аденом, які виявлено у 20 (65%) з 31 прооперованого пацієнта, 16 (52%) пухлин були побудовані з головних клітин, решта 4 (13%) – з онкоцитарних.

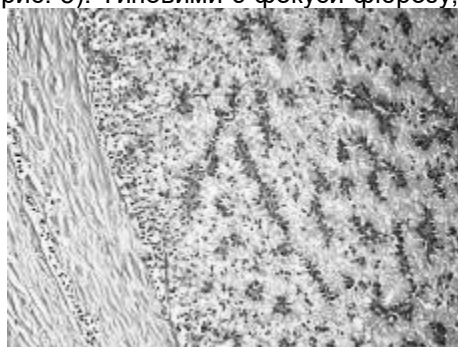


Рис. 7. ПЩЗ - аденома з головних клітин з вираженою фіброзною капсулою. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. x100.

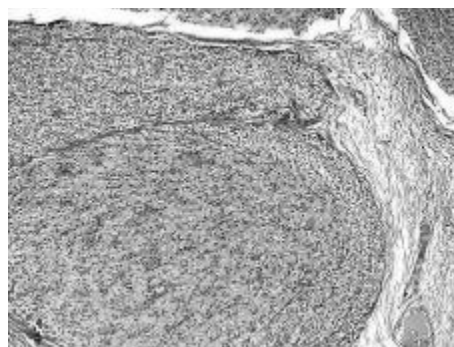


Рис. 8. ПЩЗ - аденома з оксифільних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. x100.

Отже, гістологічно були встановлені діагнози – дифузна гіперплазія – 4 (13%) випадки, мікроаденоматоз (вузликова гіперплазія з розміром аденом 1-4 мм) - 7 (22%) випадків і аденоми ПЩЗ (діаметром 5 мм та більше) - 20 (65%) випадків.

Таким чином, переважна більшість препаратів ПЩЗ, видалених під час операцій з приводу важких форм ВГПТ ренального ґенезу, демонструвала наявність аденоматозних змін залози паренхіми у вигляді макро- та мікроаденоматозу. При цьому в 20 (65%) випадках спостерігались очевидні макроаденоми ПЩЗ. Поява макроаденом свідчить про перехід ВГПТ до ТГПТ з автономізацією синтезу паратгормону та безперспективність консервативного лікування. Вели-

кою виявилась частка випадків ТГПТ за даними заключного патогістологічного дослідження вказує на занедбаність досліджуваної категорії пацієнтів, недооцінку лікарями грубих ендокринологічних порушень у хворих з ХНН. До цього треба додати ще більше - 7 (22%) хворих з мікроаденоматозом (вузликовою гіперплазією) ПЩЗ, які складають пограничну групу пацієнтів з морфологічними передумовами для розвитку автономізації паратиреоїдної функції та переходу ВГПТ у ТГПТ.

Оскільки лише 31 (24%) хворим з ВГПТ на фоні ХНН в нашому дослідженні було виконано операцію, ми мали можливість порівняти динаміку стану пацієнтів після хірургічного втручання та протягом продовження консервативної терапії

під наглядом нефрологів.

Для створення групи контролю, яка відповідала би за комплексом вихідних даних групі оперованих пацієнтів, ми відібрали з числа неоперованих хворих 32 пацієнти, які мали приблизно однакову важкість ВГПТ (до обох груп входили тільки хворі з важким та помірним гіпе-

рпаратиреозом), тривалість перебування на гемодіалізі, вікові та статеві співвідношення.

Комплексний аналіз найбільш вагомих лабораторних та інструментально-діагностичних показників у динаміці після операції та протягом традиційної консервативної терапії наведено у таблиці 2.

Таблиця 2
Динаміка лабораторних та інструментально-діагностичних параметрів у групі оперованих (I) та групі неоперованих (II) пацієнтів

Лабораторні показники	Групи	Термін спостереження (міс.)			
		До опер.	1	6	12
ПГ крові (пг/мл)	I (31)	688±27	18±7,0*	34±12*	51±9,0*
	II (32)	612±24	634±25	665±27	681±27
Са _{заг} крові (ммоль/л)	I (31)	2,21±0,13	1,89±0,11	1,96±0,12	2,01±0,08
	II (32)	2,07±0,12	2,11±0,13	2,29±0,11	2,21±0,15
Р крові (ммоль/л)	I (31)	2,07±0,11	1,97±0,12	1,81±0,11	1,83±0,14
	II (32)	1,98±0,14	1,93±0,13	2,08±0,16	2,09±0,15
Са×Р крові (ммоль/л) ²	I (31)	4,49±0,17	3,47±0,13*	3,65±0,16*	3,81±0,15*
	II (32)	4,29±0,14	4,31±0,17	4,56±0,18	4,48±0,17
Лужна фосфатаза крові (МОД/л)	I (31)	492±39	431±30	320±22*	192±15*
	II (32)	357±27	389±32	396±27	382±24

Примітка: * - відмінність між групами достовірна (P<0,05).

При проведенні оцінки динаміки показників, наведених у таблиці 2, можна чітко визначити загальну тенденцію до більш чи менш швидких позитивних змін у групі оперованих пацієнтів та майже незмінну або таку, що повільно погіршується, картину в групі хворих, яких лікували консервативно. При цьому найбільш швидко реагували на проведення операції такі показники, як рівень ПГ крові та рівень Са×Р крові.

Висновки

1. У пацієнтів, які перебувають на лікуванні гемодіалізом більше 3 років, зростання паратгормону вище 800 пг/мл, тенденція до підвищення рівня кальцію крові та кальцій-фосфорного добутку вище 5,2 ммоль²/л², а також збільшення розміру ПЦЗ більше 1 см за даними УЗД, вказують на розвиток автономних паратиреоаденом з формуванням ТГПТ, який може бути вилікований тільки хірургічним шляхом.

2. Розроблений метод диференційної діагностики вторинної та третинної форми гіперпаратиреозу за допомогою радіоізотопної скінтіграфії з ^{99m}Tc-MIBI дозволяє об'єктивізувати абсолютні показання до операції, суттєво покращити топічну діагностику, в тому числі при атиповому розташуванні прищитоподібних залоз.

3. Хірургічна операція при ВГПТ та ТГПТ є високоефективним та безпечним методом лікування, який швидко нормалізує лабораторні показники та значно поліпшує клінічну симптоматику у пацієнтів, покращує якість їх життя та створює умови для успішної трансплантації нирки. Операцію вибору є субтотальна паратиреоїдектомія після обов'язкової ідентифікації щонайменше 4 ПЦЗ, видаленням верхніх полюсів тимусу та формуванням васкуляризованого залишку з 60-80 мг найменш зміненої залози.

Література

1. Егштян Л.В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, полу-

чающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом / Л.В. Егштян // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. - № 3. – С. 25-34.

2. Ларін О.С. Помилки та ризик у хірургічному лікуванні вторинного гіперпаратиреозу / О.С. Ларін, С.М. Черенько, Р.П. Ткаченко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. - № 1. – С. 10-12.

3. Ткаченко Р.П. Вторинний гіперпаратиреоз та ренальна остео-дистрофія у хворих з хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на лікуванні програмним та перитонеальним діалізом / Р.П. Ткаченко, І.О. Дудар, А.І. Денисенко, О.С. Губар // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. - Т 1, № 4. - С. 209-212.

4. Ткаченко Р.П. Патоморфологічні зміни у прищитоподібних залозах при вторинному і третинному гіперпаратиреозі / Р.П. Ткаченко, О.Г. Курик, О.С. Губар, Н.І. Белемець // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 67-71.

5. Address D.L. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease / D.L. Address, D.W. Coyne, K. Kalantar-Zadeh [et al.] // Endocr. Pract. - 2008. – Vol.14(1). – P. 18-27.

6. Daniel W.T. Prospective analysis of coronary calcium in patients on dialysis undergoing a near-total parathyroidectomy / W.T. Daniel, C. Weber, J.A. Bailey [et al.] // Surgery. – 2013. – Vol. 154 (6). – P. 1315-21; doi: 10.1016/j.surg.2013.06.030.

7. Dewberry L.C. Predictors of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? / L.C. Dewberry, S. Tata, S. Graves [et al.] // Surgery. – 2014. – Vol. 156 (6). – P. 1631-1636; discussion 1636-1637.

8. Dewberry L.K. Near total parathyroidectomy is effective therapy for tertiary hyperparathyroidism / L.K. Dewberry, C. Weber, J. Sharma // Am. Surg. – 2014. – Vol. 80 (7). – P. 646-651.

9. Evenepoel P. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study / P. Evenepoel, B. Sprangers, E. Lerut [et al.] // Clin. Transplant. – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 393-402.

10. Gao M.F. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in a patient with hyperparathyroidism undergoing long-term haemodialysis: a case report and literature review / M.F. Gao, H.L. Yang, W.D. Shi // J. Int. Med. Res. – 2013. – Vol. 41 (4). – P. 1378-1383. doi: 10.1177/0300060513490616.

11. Gioviiale M.C. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism / M.C. Gioviiale, M. Bellavia, G. Damiano [et al.] // Ann. Transplant. – 2012. - Vol. 17 (3). – P. 111-119.

12. Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of fracture and need for parathyroidectomy in CKD / D. Goldsmith, P. Kothawala, A. Chalian [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53 (6). – P. 1002-1013.

13. Ito Y. Early calcification of bioprosthetic valve in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism; report of a case / Y. Ito, S. Ohuchi, T. Okubo [et al.] // Kyobu Geka. – 2013. - Vol. 66 (9). – P. 833-836.

14. Jamal S.A. Secondary and tertiary hyperparathyroidism / S.A. Jamal, P.D. Miller // J. Clin. Densitom. - 2013. – Vol. 16 (1). - P. 64-68.

15. Lee Y.T. Comparison between calcitriol and calcitriol plus low-dose cinacalcet for the treatment of moderate to severe secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients / Y.T. Lee, H.Y.

- Ng, C.C. Kuo [et al.] // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 95 (4). – P. 1336-48.
16. Messa P. Current indications to parathyroidectomy in CKD patients before and after renal transplantation / P. Messa, A. Regalia, C.M. Alfieri [et al.] // *J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 26 (6). – P. 1025-1032. doi: 10.5301/jn.5000277.
 17. Messa P. Parathyroidectomy and patient survival in CKD patients / P. Messa // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30 (12). – P. 1944-1946.
 18. Michels T.C. Parathyroid disorders / T.C. Michels, K.M. Kelly // *Am. Fam. Physician.* - 2013. - Vol. 88 (4). - P. 249-257.
 19. Nakamura M. Clinicopathological analysis of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism after kidney transplantation in long-term dialysis patients / M. Nakamura, K. Tanaka, Y. Marui [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2013. – Vol. 17 (5). – P. 551-556.
 20. Ohe M.N. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism / M.N. Ohe, R.O. Santos, I.S. Kunii [et al.] // *Braz. J Otorhinolaryngol.* – 2013 - Vol. 79 (4). –P. 494-499. doi: 10.5935/1808-8694.20130088.
 21. Palmer S.C. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials / S.C. Palmer, I. Nistor, J.C. Craig [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10 (4). – P. e1001436.
 22. Ramakant P. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters: surgical management of tertiary hyperparathyroidism: an enigma / P. Ramakant, G. Agarwal // *World J. Surg.* - 2008. - Vol. 32 (8). - P. 1894.
 23. Rao N. Images in clinical medicine. Metastatic calcification and long-term hemodialysis / N. Rao, S. Craik // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (25). – P. 2415. doi: 10.1056/NEJMc1202544.
 24. Rayes N. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients / N. Rayes, D. Seehofer, R. Schindler [et al.] // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143 (8). – P. 756-761.
 25. Sharma J. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy / J. Sharma, P. Raggi, N. Kutner [et al.] // *Am. Coll. Surg.* – 2012. – Vol. 214 (4). – P. 400-407.
 26. Shen W.T. Two hundred and two consecutive operations for secondary hyperparathyroidism: has medical management changed the profiles of patients requiring parathyroidectomy? / W.T. Shen, E. Kebebew, I. Suh [et al.] // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146 (2). – P. 296-299.
 27. Sommerauer M. Sensitivity and Specificity of Dual-Isotope 99mTc-Tetrofosmin and 123I Sodium Iodide Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in Hyperparathyroidism / M. Sommerauer, C. Graf, N. Schäfer [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (6). – P. e0129194.
 28. Sumida K. Cinacalcet upregulates calcium-sensing receptors of parathyroid glands in hemodialysis patients / K. Sumida, M. Nakamura, Y. Ubara [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 37 (5). – P. 405-12.
 29. Torregrosa J.V. Management of hypercalcemia after renal transplantation / J.V. Torregrosa, X. Barros // *Nefrologia.* – 2013. – Vol. 33 (6). – P. 751-757. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11888.
 30. Torun D. The effects of cinacalcet treatment on bone mineral metabolism, anemia parameters, left ventricular mass index and parathyroid gland volume in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism / D. Torun, I. Yildiz, H. Micozkadioglu [et al.] // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2016. - Vol. 27 (1). – P. 15-22. doi: 10.4103/1319-2442.174053.
 31. Triponez F. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation / F. Triponez, D. Dosseh, M. Hazzan [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92 (10). – P. 1282-1287.
 32. Yang R.L. Tertiary hyperparathyroidism: choosing an appropriate treatment-an enigma / R.L. Yang, R.R. Kelz, A. Doyle // *Transplantation.* – 2012. – Vol. 94 (11). –P. 64-65.
 33. Yang J. Value of dual-phase (99m)Tc-sestamibi scintigraphy with neck and thoracic SPECT/CT in secondary hyperparathyroidism / J. Yang, R. Hao, L. Yuan [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2014. - Vol. 202 (1). – P. 180-84. doi: 10.2214/AJR.13.11053.
 34. Zhu X. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism / X. Zhu, C. Shan, Q. Zhu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7 (12). – P. 5445-5452.

Реферат

ВТОРИЧНИЙ І ТРЕТИЧНИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПУТИ РЕШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Ткаченко Р. П., Курик Е.Г., Денисенко А.И., Губарь А.С.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, радиоизотопная скintiграфия, субтотальная паратиреоидектомия, морфологическое исследование.

В статье рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза вторичного и третичного гиперпаратиреоза, клинические проявления, методы лабораторной и инструментальной диагностики и методы хирургического лечения. Предложен метод дифференциальной диагностики вторичной и третичной формы гиперпаратиреоза с помощью радиоизотопной скintiграфии с 99mTc-MIBI, который позволяет объективизировать абсолютные показания к операции, улучшить топическую диагностику, в частности при атипичном расположении парашитовидных желез. Представлены собственные результаты оперативного вмешательства у 31 пациента с вторичным и третичным гиперпаратиреозом с последующим патоморфологическим исследованием операционного материала. Установлено, что большинство парашитовидных желез, удаленных во время операций по поводу тяжелых форм вторичного гиперпаратиреоза ренального генеза, имеют признаки микро- и макроаденоматоза, причем в 2/3 случаев наблюдаются макроаденомы, что свидетельствует о переходе вторичного гиперпаратиреоза в третичный. Доказано, что хирургическая операция при вторичном и третичном гиперпаратиреозе является высокоэффективным и безопасным методом лечения, который быстро нормализует лабораторные показатели, улучшает клиническую симптоматику и повышает качество жизни пациентов. Операцией выбора является субтотальная паратиреоидектомия после обязательной идентификации не менее четырех парашитовидных желез.

Summary

SECONDARY AND TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM: WAYS OF SOLVING PROBLEM

Tkachenko R.P., Kuryk O.G., Denysenko A.I., Hubar A.S.

Key words: secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, radionuclide scintigraphy, subtotal parathyroidectomy, morphological study.

The article discusses the questions on the etiology and pathogenesis of secondary and tertiary hyperparathyroidism, their clinical manifestations, laboratory and instrumental methods of diagnosis and the approaches of surgical treatment. We proposed the method of radionuclide scintigraphy with 99mTc-MIBI for differential diagnosis of secondary and tertiary hyperparathyroidism. This method allows us to objectify the absolute indications for surgery, to improve topical diagnosis, especially in atypical location of the parathyroid glands. We presented the results of surgery in 31 patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism with pathological examination of surgical material. It was found that in the most of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism we found the adenomatous changes of gland as micro- and macroadenomato-

sis. Macroadenomas were observed in 2/3 cases that testifies to passing of secondary hyperparathyroidism to tertiary hyperparathyroidism. It is proved that surgery at the secondary and tertiary hyperparathyroidism is highly effective and safe method of treatment that is rapidly normalizes laboratory parameters, improves clinical symptoms and improves the quality of life of patients. Surgery of choice is subtotal parathyroidectomy following the identification of at least four parathyroid glands.

УДК 616-366-002+616.12-001.46]-036.1-06:616.839

Трефаненко І.В., Гречко С.І., Соловійова О.В., Рева Т.В.

ВЕГЕТАТИВНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ З СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Обираючи тактику лікування хворих старших вікових груп, необхідно враховувати поліморбідність, тобто наявність одночасно кількох захворювань, а також вікові структурно-функціональні зміни органів і систем, що призводять до порушень фармакодинаміки і фармакокінетики ліків; соціально-економічний статус пацієнта. Поліморбідність є важливою характеристикою захворюваності людей середнього та літнього віку. Якщо розглянути структури поширеності різних нозологічних форм, то насамперед виступають захворювання серцево-судинної системи у осіб похилого віку та шлунково-кишкового тракту у осіб середньої вікової групи. Тому досить часто зустрічається поєднання патологій цих систем. Так, нами проаналізовані зміни вегетативного статусу у хворих з поєднаним перебігом хронічного некаменевого холецистити та серцевої недостатності. Отримані данні свідчать про те, що у хворих на хронічний некаменевий холецистит з супутньою серцевою недостатністю частіше має місце субелікардіальна ішемія міокарда. У хворих при поєднаному перебігу хронічного некаменевого холецистити та серцевій недостатності відбуваються зміни вегетативного статусу у вигляді збільшення тону симпатичного відділу нервової системи на відміну від переважання парасимпатичної нервової системи при ізольованому хронічному некаменевому холециститі.

Ключові слова: хронічний некаменевий холецистит, серцева недостатність, вегетативний статус.

Дана робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № держ. реєстрації 0114U002475.

Вступ

Відповідно різним статистичним даним, хронічна серцева недостатність (ХСН) становить 2-10 випадків на 1000 населення, а щорічна захворюваність - близько 300 на 100000 населення. З віком частота розвитку ХСН, як і смертність від неї, зростають, особливо після 65 років [4]. Захворюваність жовчовивідних протоків (ЖВП) – холецистити, холангіти, дискінезії ЖВП та жовчнокам'яна хвороба – найбільш розповсюджені захворювання травного тракту останніх десятиліть, їх виявляють у 50-60% випадків дорослого населення. Максимальна кількість хворих на хронічний холецистит (ХХ) припадає на вік 45–60 років [5]. В патогенезі обох захворювань значне місце відводиться дисбалансу вегетативної нервової системи (ВНС). Відомо, що остання складається з двох відділів: симпатичної та парасимпатичної ділянки. ВНС з фізіологічної точки зору являється регулятором діяльності внутрішніх органів та обміну речовин. Більшість органів та тканин іннервуються одночасно симпатичними та парасимпатичними нервами, тобто мають подвійну іннервацію [1,3]. При цьому симпатична та парасимпатична нервові системи функціонують частіше, як антагоністи, якщо один з цих відділів вегетативної нервової системи збуджує орган до діяльності, то інший гальмує його.

Мета дослідження

Комплексна оцінка клінічних проявів та змін вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) з супутньою серцевою недостатністю (СН).

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 67 хворих на ХНХ з супутньою СН. Для оцінки вегетативного статусу хворі було розподілені на дві групи: першу групу склали 29 (43%) хворих на ХНХ. Середній вік пацієнтів склав 47,4±5,9 року. Друга група - 38 (57%) пацієнтів, із ХНХ та супутньою СН II А ст. 2 ф.кл., зі збереженою фракцією викиду. Середній вік пацієнтів - 53,3±8,1 року. Діагноз встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1979 р.). За статевим співвідношенням групи обстежених не відрізнялись.

Стан вегетативного гомеостазу оцінювали згідно опитувальнику, розробленому Ушаковим Г.К. (1972) у модифікації Соловійової А.Д. [4]. Результати оцінювалися згідно бальної системи з урахуванням переважання симпатичної (Сс) або парасимпатичної (Пс) системи. Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначали непрямим методом Лільє-Штрандера та Цандера, частоту серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ) – методом Короткова. Динаміку серцево-судинної реакції оцінювали за допомогою навантажувальних

проб за вегетативним індексом (ІК) запропонованим І. Кердо (1957) для визначення стану вегетативного тону. Також вивчали індекс хвилинного об'єму (ІХО), коефіцієнт Хільдебранта (КХ). Проводили аналіз динаміки показників ішемії міокарда при проведенні ЕКГ [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз змін ЕКГ у хворих з поєднаним перебігом ХНХ та СН при поступленні виявив наступні особливості: частіше спостерігався негативний зубець Т (53% хворих), на відміну від «коронарного» зубця Т (14% хворих), елевація сегменту ST (43% хворих) переважала над депресією сегменту ST (24% хворих). Враховуючи вищевказані зміни, слід зазначити, що при одночасному перебігу ХНХ та СН ішемічні зміни виникають переважно субепікардіально.

Важливо відзначити, що сума негативного зубця Т складала $6,3 \pm 0,45$ мм, кількості відведень з негативним зубцем Т - $2,7 \pm 0,6$ відведень, середнє значення негативного зубця Т - $2,5 \pm 0,3$ мм/відведення. Також, величина середньої депресії сегменту ST становила $2,2 \pm 0,5$ мм, кількість відведень з депресією ST - $6,8 \pm 0,8$ відведень, середня депресія сегменту ST - $1,4 \pm 0,4$ мм/відведення.

У хворих 1-ї групи виявлено переважання парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (Пс $65,2 \pm 6,6$ балів), яке вірогідно відрізняється від аналогічної величини у хворих 2-ї групи (Пс $39,6 \pm 3,0$ балів, $p < 0,001$). Переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи чітко простежується у хворих 2-ї групи (Сс $60,5 \pm 3,2$ балів) на відміну від пацієнтів 1-ї групи (Сс $35,2 \pm 4,5$ балів, $p < 0,001$). Величина ХОК була максимальною в II групі - $5,07 \pm 0,33$ л, при суттєвому зниженні даного показника у I групі - $3,96 \pm 0,23$ л ($p < 0,001$). Показник ІХО був достовірною вищим у II групі - $1,64 \pm 0,12$, на відміну від відповідного показника в I групі - $0,75 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

Таким чином підтверджується переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих 2-ї групи. Звертає на себе увагу те, що показники ІК та КХ також достовірно від-

різнялись в II групі, відповідно $0,59 \pm 0,16$ та $4,2 \pm 0,18$, в порівнянні з I групою - $0,4 \pm 0,19$ ($p < 0,001$) та $3,8 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). Переважання симпатичної нервової системи достовірно виявлена у хворих з одночасним перебігом ХНХ та СН.

Висновки

1. У хворих на хронічний некаменевий холецистит з супутньою серцевою недостатністю частіше має місце субепікардіальна ішемія міокарда.

2. У хворих при поєднаному перебігу хронічного некаменевого холециститу та серцевої недостатності відбуваються зміни вегетативного статусу у вигляді збільшення тону симпатичного відділу нервової системи на відміну від переважання парасимпатичної нервової системи при ізольованому хронічному некаменевому холециститі.

Перспективи подальших досліджень

Обираючи тактику лікування хворих старших вікових груп, необхідно враховувати поліморбідність, яка змінює загальну клінічну картину у хворого. Отже, в подальшому треба дослідити патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поліморбідністю.

Література

1. Бурков С.Г. Функционально-структурное состояние желчевыделительной системы у больных пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца / С.Г. Бурков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1996. - № 4. - С. 44-47.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Александр Моисеевич Вейн. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.
3. Зыгало Э.В. Сравнительная характеристика вегетативных показателей сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанием гастроэнтерологических заболеваний / Э.В. Зыгало // Лікарська справа. - 1999. - № 7-8. - С. 90-92.
4. Крюков Н.Н. Ишемична хвороба серця (сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування, профілактики, медичної реабілітації, експертизи): монографія / Н.Н. Крюков, О.М. Миколаївський, В.П. Поляков. - Київ, 2010. - Режим доступу http://medu.pp.ua/kardiologiya_729/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-sovremennyye.html.
5. Філіпов Ю.О. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків / Ю.О. Філіпов, З.М. Шмігель, Г.П. Котельникова // Гастроентерологія - 2001. - Вип. 32. - С. 3-6.

Реферат

ВЕГЕТАТИВНИЙ СТАТУС У БОЛЬНИХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Трефаненко И.В., Гречко С.И., Соловьева О.В., Рева Т.В.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, сердечная недостаточность, вегетативный статус.

Выбирая тактику лечения больных старших возрастных групп, необходимо учитывать полиморбидность, то есть наличие одновременно нескольких заболеваний, а также возрастные структурно-функциональные изменения органов и систем, приводящие к нарушениям фармакодинамики и фармакокинетики лекарств; социально-экономический статус пациента. Полиморбидность является важной характеристикой заболеваемости людей среднего и пожилого возраста. Если рассмотреть структуру распространенности различных нозологических форм, то в первую очередь выступают заболевания сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста и желудочно-кишечного тракта у лиц средней возрастной группы. Поэтому достаточно часто встречается сочетание патологий этих систем. Так, нами проанализированы изменения вегетативного статуса у больных с сочетанным течением хронического некалькулезного холецистита и сердечной недостаточности. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных хроническим некалькулезным холециститом с сопутствующей

сердечної недостаточністю чаще имеет место субэпикардальная ишемия миокарда. У больных при сочетании течения хронического некалькулезного холецистита и сердечной недостаточности происходят изменения вегетативного статуса в виде увеличения тонуса симпатического отдела нервной системы, в отличие от преобладания парасимпатической нервной системы при хроническом некалькулезном холецистите.

Summary

VEGETATIVE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS AND CONCOMITANT CARDIAC FAILURE

Trefanenko I.V., Grechko S.I., Soloviova O.V., Reva T.V.

Key words: chronic acalculous cholecystitis, cardiac failure, vegetative status.

Choosing treatment for elderly patients it is important to consider polymorbidities, i.e. the presence of several diseases, as well as age-related structural and functional changes in organs and systems that lead to affection of pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs, and socioeconomic status of the patient. Polymorbidity is an important characteristic of diseases of middle-aged people and older. If we consider the prevalence of the nosological forms, the conclusion can be drawn that cardiovascular diseases prevail in the aged patients while gastrointestinal disorders are more typical for patients of middle age group. The combinations of these pathologies are quite common. Thus we have analyzed changes in vegetative status of patients with acalculous chronic cholecystitis and comorbid cardiac failure. The data obtained indicate that patients with chronic acalculous cholecystitis and cardiac failure more often suffer from subepicardial myocardium ischemia. The patients with chronic acalculous cholecystitis and comorbid cardiac failure demonstrates the changes in vegetative status in the form of increased sympathetic tone of nervous system as opposed to the dominance of the parasympathetic nervous stimulation in the patients with isolated chronic acalculous cholecystitis.

УДК 616.12 – 008.331.1 – 06: 616.379 – 008.64] – 056.7 – 008.9 – 092: 612.13

Шалімова А.С., Біловол О.М., Боброннікова Л.Р., Кочуєва М.М.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Мета роботи полягала в розробці диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і супутнім цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2т) з урахуванням генетичного поліморфізму. Обстежено 320 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня у сполученні з ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим. Встановлено, що комплекс генетичних поліморфізмів AGTR1, PPAR₂, IRS-1 і TCF7L2 асоціюється з розвитком коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т. Виділені несприятливі генетичні поліморфізми щодо розвитку ГХ і супутнього ЦД 2т. Розроблено алгоритм диференційованої медикаментозної терапії пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т з урахуванням перехрестів несприятливих генетичних поліморфізмів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, коморбідність, генетичний поліморфізм.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології ХМАПО «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (№ держ. реєстрації 0111U003579) та науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології ХНМУ «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (№ держ. реєстрації 0114U003386).

Вступ

Проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т) – одних з найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб – пов'язане з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами [3]. ГХ і ЦД 2т мають багато спільних патогенетичних механізмів, які впливають на розвиток і перебіг коморбідності. На думку багатьох науковців, найбільш значущими серед предикторів ГХ і ЦД 2т є саме спадкові фактори ризику, вивчення яких потребує досліджень [4]. Зокрема, у ряді робіт встановлено, що поліморфізм гену рецепторів ангіоте-

нзину II типу 1 (AGTR1) може призводити до змін у регуляції судинного тону та проліферації елементів судинної стінки [2, 13]. В останні роки активно досліджуються пероксисомальні проліфератор-активуючі рецептори (PPAR) – транскрипційні фактори, які управляють активністю багатьох генів, регулюють розвиток і диференціювання жирової тканини, ліпідний та вуглеводний обмін [12]. Встановлено, що генетичний поліморфізм PPAR₂, представлений майже виключно у жировій тканині, відрізняється в окремих популяціях, а дані щодо його впливу на розвиток інсулінорезистентності (ІР) є досить суперечливими. Доведено, що більшість біологічних ефектів інсуліну опосередковуються через перші два варіанти субстрату інсулінового рецептора (ІРС),

тому генетичні дефекти на зазначеному рівні призводять до формування ІР за рахунок рецепторного рівня порушень [5]. Одним з найбільш значущих генів, який відповідає за формування дисфункції β -клітин підшлункової залози, є ген транскрипційного фактору-7 (TCF7L2), що впливає на активацію Wnt-сигнального шляху, відповідального за диференціювання і розвиток клітин [10, 11]. У багатьох популяціях поліморфні маркери гена TCF7L2 показали найбільший зв'язок з розвитком ЦД 2т [15, 16].

Наявність у хворих ГХ і супутнього ЦД 2т потребує призначення ефективною комплексної антигіпертензивної, цукрознижуючої та гіполіпідемічної терапії. На сучасному етапі терапія пацієнтам з ГХ і ЦД 2т призначається на підставі клінічних протоколів – рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013 р. з лікування ГХ та Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 [6, 17]. Згідно зазначених рекомендацій, першочерговими антигіпертензивними препаратами пацієнтів з ГХ і ЦД 2т є інгібітори ангіотензиперетворюючого ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), які окрім антигіпертензивної мають також кардіо- та ренопротекторну дію. Пріоритет серед цукрознижуючих препаратів мають засоби з мінімальним ризиком гіпоглікемії, у першу чергу метформін, а в якості комбінованої терапії найчастіше застосовується поєднання метформіну і препарату сульфонілсечовини. Одним із напрямів патогенетичної терапії пацієнтів з ГХ і ЦД 2т є застосування у комплексному лікуванні препаратів, що коригують порушення внутрішньоклітинного метаболізму, зокрема парціальних інгібіторів окислення жирних кислот, яким, зокрема, є мельдоній; він зменшує пошкодження клітинних мембран, нормалізує судинний тонус та знижує агрегацію тромбоцитів [7]. Іншим препаратом з доведеним впливом на окислювальний стрес, є α -ліпоєва кислота (α -ЛК), механізм дії якої пов'язаний з впливом на біоенергетичні реакції в мітохондріях за рахунок блокування активних форм кисню і скорочення кількості окислених форм інших антиоксидантів [14].

Існують дані про те, що ефективність призначеного лікування пацієнтів з ГХ і ЦД 2т залежить, зокрема, від поліморфізму генів [1, 8]. При цьому роботи у зазначеному напрямку досить суперечливі, та наведені в них асоціації генетичних поліморфізмів з ефективністю терапії істотно відрізняються у різних популяціях.

Враховуючи роль генетичних порушень у формуванні та прогресуванні коморбідності, проведено дослідження, мета якого полягала в розробці диференційованого лікування пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т з урахуванням генетичного поліморфізму.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження

Обстежено 320 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 сту-

пеня у сполученні з ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим у віці 45–60 років. Застосовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, статистичні. Особливої уваги потребували молекулярно-генетичні методи дослідження з визначенням наступних генетичних поліморфізмів: Pro12Ala PPAR γ ₂, A1166C гена AGTR1, rs1801278 гена IRS-1 та rs7903146 гена TCF7L2.

На етапі першочергового обстеження пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т виділені несприятливі генетичні поліморфізми, які асоціюються з розвитком зазначеної коморбідності: A/C і C/C генотипи гена AGTR1, Pro/Pro генотип PPAR γ ₂, Arg/Arg і Gly/Arg генотипи гена IRS-1, T/T і C/T генотипи гена TCF7L2. Зокрема, було встановлено, що для генотипів A/C і C/C гена AGTR1 характерні достовірно вищі рівні артеріального тиску (АТ), більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця і судин, ніж для A/A генотипу. Наявність у пацієнтів Pro/Pro генотипу PPAR γ ₂ асоціювалася з більш вираженими гемодинамічними і метаболічними порушеннями, ніж при генотипі Pro12Ala/Ala12Ala, що проявлялося достовірно вищими рівнями загального холестерину (ХС), вищими значеннями товщини інтима-медії (ТІМ) і швидкості пальсової хвилі у сонній артерії (ШПХ СА), вищим індексом НОМА (НОМА-ІР) при достовірно нижчих ступенях ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД). Генотипи Arg/Arg і Gly/Arg гена IRS-1 пов'язані з підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїдів і більш вираженою ІР. Пацієнти з генотипом T/T і C/T гена TCF7L2 мали більш виражені порушення вуглеводного і ліпідного спектрів, ніж пацієнти з генотипом C/C.

Оскільки у дослідженні було доведено, що пацієнти із зазначеними несприятливими генетичними поліморфізмами мали більш виражені порушення показників, ніж хворі з іншими генотипами генів AGTR1, PPAR γ ₂, IRS-1 і TCF7L2, медикаментозна терапія пацієнтам з ГХ і супутнім ЦД 2т призначалася з урахуванням генетичного поліморфізму.

Лікування пацієнтів починалося з дієтотерапії, спрямованої на зниження АТ до цільових рівнів, нормалізацію глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і глюкози крові, корекцію маси тіла, зниження рівнів тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

У якості антигіпертензивних препаратів пацієнти отримували ІАПФ раміприл (препарат з доведеними органопротективними властивостями, тривалою дією і подвійним шляхом виведення) або АРА II телмісартан (препарат з кардіо- і ренопротекторною дією, помірний агоніст PPAR γ) у режимі титрування, з урахуванням переносимості препаратів та досягненням цільових рівнів АТ. Оскільки всі пацієнти мали ГХ 2 ступеню, вони отримували комбінацію ІАПФ з індапамідом або АРА II з індапамідом. Хворим, яким зазначе-

ні комбінації не призводили до досягнення цільових рівнів АТ, додатково застосовували антагоніст кальцію лерканідипін. В якості цукрознижуючої терапії пацієнти отримували комбінацію метформіну і гліклазиду. З урахуванням важливості корекції ліпідного профілю та адекватної антиагрегантної терапії, пацієнти отримували аторвастатин і ацетилсаліцилову кислоту.

Першочерговий розподіл пацієнтів на групи лікування відбувався в залежності від кількості у них несприятливих варіантів генетичного поліморфізму. Виділені групи лікування з 1-2 (151 пацієнт) та з 3-4 (169 пацієнтів) перехрестами несприятливих генетичних поліморфізмів (рис. 1). Група з 1-2 перехрестами несприятливих поліморфізмів поділена на підгрупи в залежності від генотипу AGTR1: перша підгрупа – 97 пацієн-

тів з A/A генотипом AGTR1, друга підгрупа – 54 пацієнти з A/C+C/C генотипом AGTR1. В обох підгрупах були представлені 2 варіанти терапії в залежності від антигіпертензивного препарату: ІАПФ раміприл у комбінації з індапамідом у комплексній терапії (48 пацієнтів першої підгрупи і 27 пацієнтів другої підгрупи) та АРА II телмісартан у комбінації з індапамідом (49 пацієнтів першої підгрупи і 27 пацієнтів другої підгрупи). У межах групи з 3-4 перехрестами несприятливих поліморфізмів виділені підгрупи в залежності від вибору антигіпертензивного препарату (ІАПФ або сартану). Кожна із зазначених підгруп була додатково поділена на 4 групи: пацієнти, які отримували базисну терапію; хворі, які додатково отримували мельдоній; пацієнти, які додатково отримували α-ЛК; хворі.

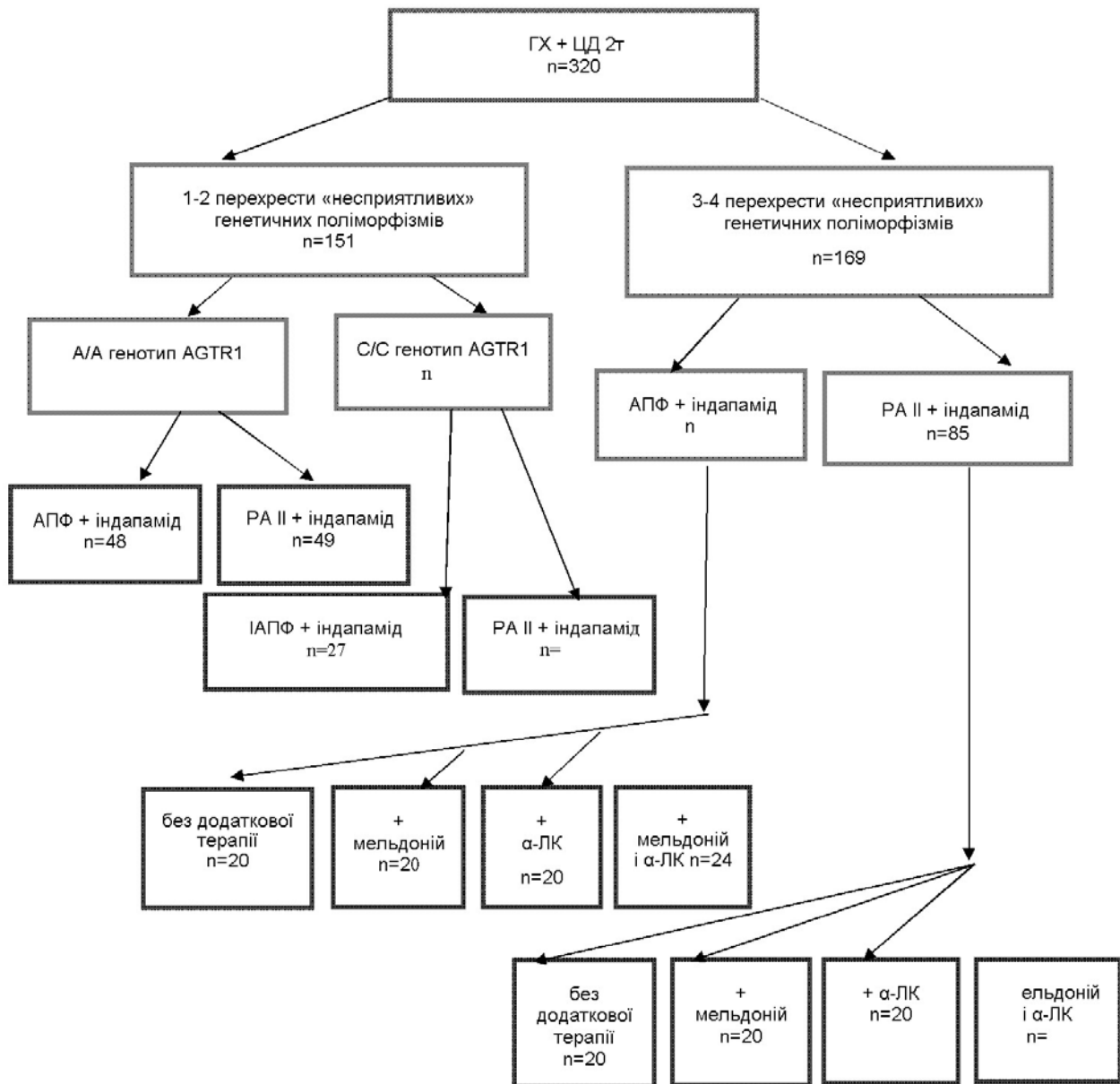


Рис. 1. Дизайн лікування.

Додавання до комплексної базисної терапії зазначених препаратів було обумовлено тим, що пацієнти з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів мали виражені антропометричні і гемодинамічні відхилення, порушення функції ендотелію, дисбаланс адипокінів і прозапальних цитокінів. Тому виникла необхідність оцінити, яким чином препарати, що мають впливати на зазначені порушення, діють у складі комплексного лікування ГХ і супутнього ЦД 2т.

Результати досліджень та їх обговорення

Оцінка динаміки показників пацієнтів з 1-2 перехрестами несприятливих генетичних поліморфізмів показала, що при наявності A/A генотипу AGTR1 відзначалося достовірне ($p < 0,001$) зниження АТ при обох варіантах антигіпертензивної терапії при відсутності різниць ефективності лікування ІАПФ або АРА II. При цьому додаткового застосування лерканідіпіну потребувало 6 пацієнтів (12,5%), які в якості антигіпертензивного препарату отримували ІАПФ з індапамідом, та 5 пацієнтів (10,2%), які отримували АРА II з індапамідом. У пацієнтів, які отримували ІАПФ, перерозподіл функціональних класів (ФК) серцевої недостатності (СН) відбувався за рахунок зростання відсотка хворих з ФК 0 (з 58,33 до 77,08%, $p < 0,01$) та зниження кількості хворих з I і II ФК СН. Подібний перерозподіл ФК СН був притаманний і пацієнтам, які отримували АРА II: кількість хворих з ФК 0 зросла з 61,22 до 81,63% при зменшенні кількості пацієнтів з ФК I і II, $p < 0,01$. При цьому ефективність застосування ІАПФ і сартанів була зіставленою. У зазначених пацієнтів відбулося достовірне ($p < 0,01$) зниження індексу маси тіла (ІМТ) при відсутності достовірних відмінностей у призначенні ІАПФ або сартану. Аналіз динаміки ехокардіографічних показників показав, що під впливом лікування в обох групах пацієнтів з A/A генотипом AGTR1 відбулося достовірне ($p < 0,01$) зменшення діаметрів аорти і лівого передсердя (ЛП), а також об'ємів передсердь при відсутності різниць у застосуванні ІАПФ або сартану. При цьому в обох групах хворих достовірно ($p < 0,01$) знизився кінцево-сistolічний діаметр (КСД) при недостовірному зниженні кінцево-діастолічного діаметру (КДД). Основний показник систолічної функції – фракція викиду (ФВ) дещо збільшилася, проте недостовірно. Це можна пояснити тим, що в дослідження були включені пацієнти зі збереженою ФВ, тому зазначений показник не мав суттєвих змін при лікуванні. В той же час, ступінь і швидкість передньо-заднього вкорочення волокон міокарда, які також відображують стан скоротливої функції серця, у процесі лікування достовірно ($p < 0,01$) збільшувалися. Встановлено також достовірне ($p < 0,01$) зниження відносної товщини стінки (ВТС) при відсутності різниць у зміні інде-

ксу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) в обох групах пацієнтів. Аналіз динаміки показників діастолічної функції показав достовірне ($p < 0,01$) збільшення швидкостей раннього наповнення ЛШ, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень. При цьому в обох групах знизилися ($p < 0,001$) час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) та час ізвольюмічного розслаблення (IVRT). Крім того, відзначено достовірне ($p < 0,001$) зниження інтегрального показника діастолічної функції E/e, що є свідченням зменшення вираженості діастолічної дисфункції. Порівняльна оцінка динаміки ехокардіографічних показників у групах хворих, які приймали ІАПФ, та хворих, яким був призначений АРА II, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії. Аналіз показників структурно-функціонального стану судин показав, що під впливом проведеної терапії відбулося достовірне ($p < 0,001$) зниження ШПХ СА, а також зростання ступеню ЕЗВД, що свідчить про зниження ендотеліальної дисфункції (ЕД). При цьому ефективність призначення ІАПФ і АРА II була співставленою. Під впливом проведеної терапії відбулося достовірне ($p < 0,001$) зниження показників окислювального стресу при зростанні рівнів показників антиоксидантного захисту при відсутності різниці динаміки при застосуванні ІАПФ або АРА II. Під впливом лікування в обох групах пацієнтів з A/A генотипом AGTR1 відбулися суттєві зміни біохімічних показників: достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів ХС, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ. Аналіз показників вуглеводного профілю показав достовірне ($p < 0,001$) зниження глюкози крові натще, НbA1с та інсуліну, а також вираженості ІР, про що свідчило зниження НОМА-ІR. Оцінка динаміки рівнів адипокінів показала, що при обох варіантах терапії відзначалося достовірне ($p < 0,01$) зростання адипонектину і зниження лептину, що свідчить про покращення стану жирової тканини, зниження ІР та лептинорезистентності. При цьому відбулося також достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6).

Таким чином, аналіз динаміки показників пацієнтів з A/A генотипом AGTR1 показав, що під впливом комплексної терапії відбулося поліпшення клінічної картини, геодинамічних, метаболічних і ехокардіографічних показників. При цьому у хворих з A/A генотипом AGTR1 не було відзначено достовірної різниці змін показників при застосуванні ІАПФ або АРА II.

Оцінка динаміки показників у пацієнтів з A/C + C/C генотипом AGTR1 показала, що подібно до пацієнтів з A/A генотипом AGTR1, комплексна терапія позитивно впливала на динаміку показників. Проте у пацієнтів, які отримували АРА II,

систоличний АТ (САТ) знизився достовірно ($p < 0,001$) більшою мірою порівняно з хворими, які отримували ІАПФ (зсув рівнів САТ склав $-41,741 \pm 0,693$ і $-36,407 \pm 0,779$ мм рт. ст. відповідно). Для досягнення цільових рівнів АТ лише трьом пацієнтам (11,1%) при лікуванні АРА II знадобилося додаткове призначення лерканідипіну, тоді як при терапії ІАПФ шести хворим (22,2%) був додатково призначений антагоніст кальцію ($p < 0,05$). Різниця в ефективності призначення ІАПФ і АРА II у пацієнтів з А/С + С/С генотипом AGTR1 була встановлена також за динамікою зниження лептину: в обох групах після проведеного лікування відбулося зниження лептину ($p < 0,001$), проте при лікуванні АРА II динаміка зниження лептину була більш вираженою ($p < 0,01$), що можна пояснити тим, що телмісартан впливає на активність PPAR γ , які виконують функції регуляторів жирового обміну.

Встановлено, що при проведенні комплексної терапії пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів без додавання мельдонію і α -ЛК дія ІАПФ і АРА II була зіставленою за більшістю показників. При цьому додаткове призначення мельдонію, α -ЛК або їх комбінації до базисної терапії з ІАПФ або АРА II сприяло більш вираженому впливу на динаміку антропометричних, ехокардіографічних і біохімічних показників пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів, ніж базисна терапія ІАПФ або АРА II. Додавання мельдонію до базисної терапії з ІАПФ або АРА II більше впливало на ознаки ХСН ($p < 0,01$) та активність прозапальних цитокінів ($p < 0,001$). Більший вплив мельдонію на зниження ознак СН можна пояснити його цитопротекторною дією, а більш виражене зниження рівнів ФНП- α та ІЛ-6 – зменшенням експресії цитокінів під впливом зазначеного препарату. В той же час призначення α -ЛК сприяло більш вираженому впливу на ЕД, що підтверджували більші ступені ЕЗВД ($p < 0,001$) та вищі рівні показників антиоксидантної системи при пригніченні показників окислювального стресу ($p < 0,001$), що можна пояснити стимуляцією активності антиоксидантних ферментів, які забезпечують стійкість до шкідливого впливу гіпоксії при її застосуванні. Додаткове призначення α -ЛК також більше поліпшувало функціонування жирової тканини (більш виражене зниження ($p < 0,001$) лептину та зростання ($p < 0,01$) адипонектину), порівняно з базисною терапією і додаванням мельдонію. Це можна пояснити тим, що α -ЛК є подвійним агоністом рецепторів PPAR α і PPAR γ , а також α -ЛК індукує диференціювання і дозрівання преадипоцитів, що є кардинальним властивістю агоністів PPAR γ .

Найбільш позитивна динаміка антропометричних, біохімічних і кардіогемодинамічних показників пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятли-

вих генотипів досягалася при додаванні до базисної терапії комбінації мельдонію і α -ЛК, що підтверджувалося достовірністю різниць динаміки показників у групах лікування.

Після того, як був оцінений внесок додаткового призначення мельдонію, α -ЛК та їх комбінації до комплексної терапії пацієнтів з 3-4 перехрестами несприятливих генотипів, виникла необхідність оцінити зіставленість ефектів ІАПФ і АРА II у хворих з коморбідністю ГХ і ЦД 2т. Слід відзначити, що вибір в якості антигіпертензивного препарату ІАПФ або АРА II по-різному впливав на додавання мельдонію, α -ЛК або їх комбінацій до комплексної терапії. На підставі даних дисперсійного аналізу встановлена залежність САТ від вибору терапевтичної стратегії ($F=13,139$ при $p < 0,001$). При цьому найсуттєвіше САТ знижувалося при лікуванні комбінацією «АРА II + мельдоній + α -ЛК». Найменш ефективними у зниженні САТ були групи пацієнтів, які отримували лише базисну терапію ІАПФ або АРА II. Додавання мельдонію, α -ЛК або їх комбінацій до комплексної терапії на тлі АРА II більше впливало також на динаміку метаболічних показників, показників серцево-судинного ремоделювання ($p < 0,01$) і прозапальних цитокінів ($p < 0,001$), ніж при додаванні зазначених препаратів до базисної терапії з ІАПФ. Більш виражений вплив АРА II на динаміку зазначених показників можна пояснити тим, що телмісартан є помірним агоністом PPAR γ , важлива роль яких у розвитку коморбідності була описана вище.

На підставі одержаних даних, пацієнтам з ГХ II стадії, 2 ступеню у сполученні з ЦД 2т, середньої важкості, субкомпенсованим був запропонований алгоритм лікування (рис. 2).

Згідно алгоритму, при 1-2 перехрестах несприятливих генетичних поліморфізмів та наявності А/А генотипу AGTR1 слід призначити раміприл у комбінації з індапамідом або телмісартан у комбінації з індапамідом (при недостатньому зниженні АТ додати лерканідипін), метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту; при 1-2 перехрестах несприятливих генетичних поліморфізмів та наявності А/С + С/С генотипу AGTR1 – телмісартан у комбінації з індапамідом (при недостатньому зниженні АТ додати лерканідипін), метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту; при 3-4 перехрестах несприятливих генетичних поліморфізмів як найбільш ефективну комбінацію – телмісартан з індапамідом, метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту, α -ЛК, мельдоній (альтернативна комбінація – раміприл з індапамідом, метформін, гліклазид, аторвастатин, ацетилсаліцилова кислота, α -ЛК, мельдоній) (рис. 2).

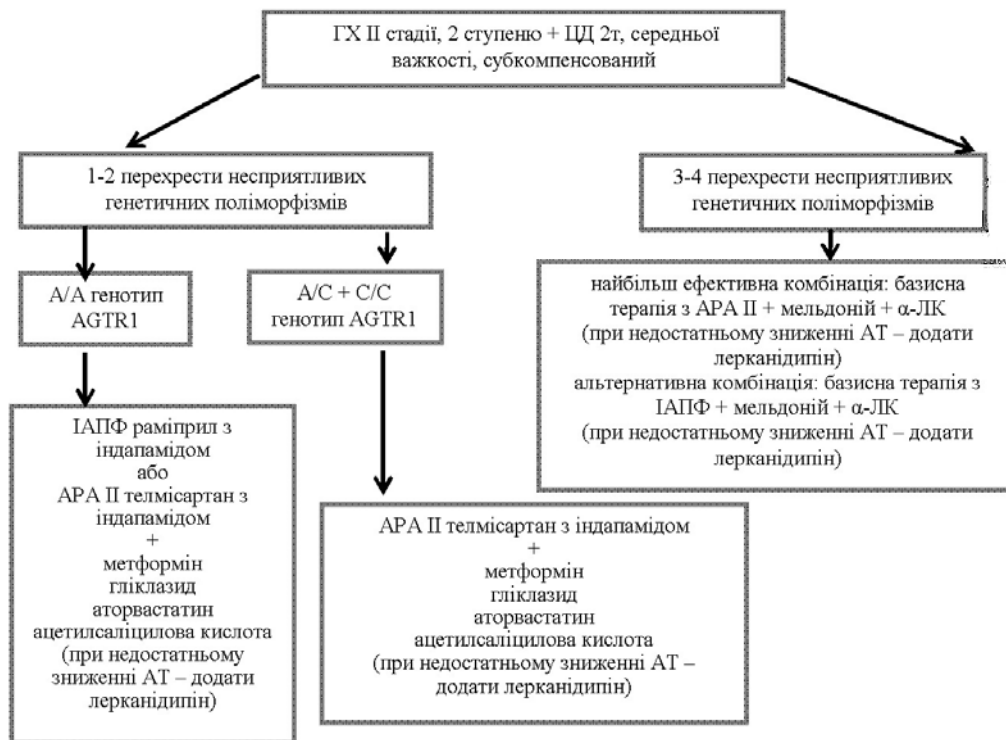


Рис. 2. Алгоритм лікування пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеню у сполученні з ЦД 2т, середньої важкості, субкомпенсованим.

Висновки

1. Встановлено, що комплекс генетичних поліморфізмів AGTR1, PPARγ₂, IRS-1 і TCF7L2 асоціюється з розвитком коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т.
2. Виділені несприятливі генетичні поліморфізми щодо розвитку ГХ і супутнього ЦД 2т (A/C і C/C генотипи AGTR1, Pro/Pro генотип PPARγ₂, Arg/Arg і Gly/Arg генотипи IRS-1, T/T і C/T генотипи TCF7L2).
3. Розроблено алгоритм диференційованої медикаментозної терапії пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т з урахуванням перехрестів несприятливих генетичних поліморфізмів щодо розвитку коморбідності.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення генетичного поліморфізму ключових компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, поліморфізму адипокінів і адипоцитокінів з подальшою індивідуалізацією терапії з урахуванням генетичного поліморфізму, тобто фармакогенетичного аспекту.

Література

1. Шевченко О.В. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О.В. Шевченко, О.В. Решетько, А.Р. Киселев [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 8. – С. 598–600.
2. Жебель В.М. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, Ю.О. Гефтер [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1. – С. 24–29.

3. Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – С. 74–75.
4. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 37–43.
5. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2 : пособие для врачей / под ред. М. И. Балаболкина. – Москва, 2007. – 36 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»: Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118. – 118 с.
7. Кочуев Г.И. Цитопротекторные и гемодинамические эффекты Милдроната GX у больных ИБС на фоне полиморбидности / Г.И. Кочуев, М.Н. Кочуева, А.Н. Корж [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 6 (450). – С. 3–6.
8. Martínez-Gómez L.E. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico / L.E. Martínez-Gómez, M. Cruz, G.A. Martínez-Nava [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 75. – P. 612–620.
9. Ridker P.M. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial / P.M. Ridker, A. Pradhan, J.G. MacFadyen [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 565–571.
10. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2 / J.C. Florez // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – Vol. 10 (4). – P. 391–396.
11. Færch K. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele / K. Færch, K. Pilgaard, F.K. Knop [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 91–95.
12. Chen Z. Insulin resistance and metabolic derangements in obese mice are ameliorated by a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ-sparing thiazolidinedione / Z. Chen, P. A. Vigueira, K. T. Chambers [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, N 28. – P. 23537–23548.
13. Kalina A. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin converting enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension / A. Kalina, F. Alwazir, P. Volf [et al.] // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25, (suppl. 2). – P. 17–27.
14. De Oliveira A.M. The effects of lipoic acid and α-tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-

- controlled trial / A.M. De Oliveira, P.H. Rondó, L.A. Luzia [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 92, N 2. – P. 253–260.
15. Lukacs K. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study / K. Lukacs, N. Hosszufalusi, E. Dinya [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 689–693.
16. Grant S.F. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S.F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 320–323.
17. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.

Реферат

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Шалимова А.С., Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., Кочуева М.Н.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, коморбидность, генетический полиморфизм.

Цель работы заключалась в разработке дифференцированного лечения пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2т) с учетом генетического полиморфизма. Обследовано 320 пациентов с ГБ II стадии, 2 степени в сочетании с СД 2т средней тяжести, субкомпенсированным. Установлено, что комплекс генетических полиморфизмов AGTR1, PPAR γ 2, IRS-1 и TCF7L2 ассоциируется с развитием коморбидной патологии – ГБ и СД 2т. Выделены неблагоприятные генетические полиморфизмы по развитию ГБ и сопутствующего СД 2т. Разработан алгоритм дифференцированной медикаментозной терапии пациентов с ГБ и сопутствующим СД 2т с учетом перекрестков неблагоприятных генетических полиморфизмов.

Summary

DIFFERENTIATED TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

Shalimova A.S., Bilovol O.M., Bobronnikova L.R., Kochuyeva M.M.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes, comorbidity, genetic polymorphism.

The aim of the study was to develop a differentiated treatment of patients with essential hypertension (EH) and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM2) based on genetic polymorphism. We examined 320 patients with EH stage II, grade 2 and DM2 moderate, subcompensated. It was established that the complex of genetic polymorphisms of AGTR1, PPAR γ 2, IRS-1 and TCF7L2 is associated with the development of comorbidity of EH and DM2. Unfavourable genetic polymorphisms to the development of EH and related DM2 were established. We designed the algorithm of differentiated therapy for patients with EH and concomitant DM2 based on crossed unfavourable genetic polymorphisms.

УДК 616-001.37-089.844

Шапринський Є.В.

СТАН МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТОГЛОТКИ ТА СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ НА СТЕНОЗУЮЧІ ЗАХВОРЮВАННЯ СТРАВОХОДУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Стаття присвячена дослідженню стану мікрофлори порожнини ротоглотки та стравоходу у хворих на стенозуючі захворювання стравоходу. Проведено бактеріологічні дослідження порожнини ротоглотки та супрастенотичного відділу стравоходу у 112 хворих. У хворих з агресивною мікрофлорою з метою деконтамінації в передопераційному періоді проводили санацію ротоглотки 50 мл 0,01 % розчином мірамістину. Встановлено, що застосування запропонованого способу деконтамінації порожнини ротоглотки і стравоходу розчином мірамістину призвело до достовірного зниження ($p < 0,05$) рівня умовно-патогенних мікроорганізмів, та в подальшому - до зменшення неспроможності швів стравохідно-органичних анастомозів з 14,00 % до 5,19 % ($p < 0,05$).

Ключові слова: стенозуючі захворювання стравоходу, мікрофлора, ротоглотка, стравохід.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Розробка та удосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини», № державної реєстрації 0113U007692 по спеціальності 14.01.03 – хірургія.

Вступ

Стенозуючі захворювання стравоходу (СЗС) представляють собою одну із складних для вирішення проблем хірургії та включають в себе комплекс захворювань, які порушують прохідність стравоходу. До них ми відносимо: післяопікові рубцеві стриктури, післяопераційні рубцеві стриктури, стриктури на тлі рефлюкс-езофагіта, рак стравоходу, стриктури після променевої те-

рапії, склерозування варикозно розширених вен стравоходу, після мікозів, перенесених інфекційних хвороб та ін. [2, 3, 7]. Одними із найтяжчих ускладнень при оперативному лікуванні даної категорії пацієнтів є інфекційні, а саме: пневмонії, емпієма плеври, медіастиніт, перитоніт, що обумовлює високу післяопераційну летальність, яка при різних видах езофагопластик сягає 15 % [1, 4, 5, 6, 8, 10]. З огляду на це особлива увага у патогенезі їх виникнення має приділятися дослі-

дження мікрофлори порожнини ротоглотки та супрастенотичного відділу стравоходу. Взагалі мікробні асоціації в порожнині ротоглотки та стравоходу утворюють аутохтонні і алохтонні мікроорганізми. Аутохтонну мікрофлору утворюють резидентні мікроорганізми. Алохтонні мікроорганізми потрапляють в порожнину ротоглотки та стравоходу з інших мікробних біотопів (наприклад, з дистальних відділів шлунково-кишкового тракту) [9]. Ці мікроорганізми не вегетують на слизовій, а швидко видаляються з неї.

Мета дослідження

Покращення результатів оперативного лікування хворих на стенозуючі захворювання стравоходу шляхом дослідження стану мікрофлори порожнини ротоглотки та стравоходу та застосування в передопераційному періоді антисептики мірамістину.

Об'єкт і методи дослідження

Для визначення стану мікрофлори проводили бактеріологічні дослідження напередодні майбутнього оперативного втручання. У пацієнтів напередодні операції здійснювали санацію порожнини ротоглотки 0,01 % розчином антисептика мірамістину та проводили бактеріологічні дослідження в динаміці. Контрольні посіви з ротоглотки та стравоходу проводили напередодні операції, перед введенням антибіотиків, а також з рани на шиї при виникненні неспроможності швів стравохідно-органичних анастомозів. Дані бактеріологічні дослідження проводились на кафедрі мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Всього посіви зі слизової ротоглотки та супрастенотичного відділу стравоходу були взяті у 112 хворих. Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях. В результаті прове-

деного бактеріологічного дослідження до оперативного лікування у хворих на СЗС були виявлені наступні явища.

Результати досліджень та їх обговорення

У 29 (25,89%) хворих були виявлені умовно-патогенні мікроорганізми. Це були нейсерії: *N. sicca* та *N. perflava*; стрептококи: *S. saguis*, *S. mutans*, які мають здатність розкласти вуглеводи, викликаючи закиснення рН та утворення полісахаридів. При запальних процесах та незадовільній гігієні порожнини ротоглотки кількість їх збільшується, але значення в розвитку патологічних станів названі мікроорганізми не мають. Наявність даних умовно-патогенних мікроорганізмів на слизовій ротоглотки та стравоходу є фізіологічною нормою та не потребує профілактичних чи лікувальних заходів.

У 83 (74,11%) хворих була виявлена умовно-патогенна мікрофлора при висіванні та ідентифікації збудників із слизової ротоглотки та стравоходу. З них у 22 (26,51%) хворих це були гриби роду *Candida* у кількості $4,2 \pm 0,25$ Іг КУО/мл в асоціації з грамнегативними та грампозитивними бактеріями у 61 (73,49 %) (табл. 1).

Серед бактерій переважали грамнегативні у 47 (77,05%) випадків, а саме: *E. coli* – у 16 (26,23 %); сім штамів кишкових паличок продукували гемолізін, що свідчить про їх агресивність; *P. aeruginosa* – у 10 (16,39%), *K. pneumonia* у 16 (26,23%) та *A. baumani* – у 5 (8,20%). З грампозитивних бактерій ідентифіковано *S. aureus* у 14 (22,95%) пацієнтів.

У хворих з агресивною мікрофлорою (гемолітичні ешеріхії, псевдомонади, клебсієли, золотистий стафілокок) з метою деконтамінації в передопераційному періоді – 3 доби, та в післяопераційному періоді протягом 7 діб тричі на добу проводили санацію ротоглотки 50 мл 0,01 % розчином мірамістину (табл. 1).

З даної групи пацієнтів у 48 (42,86 %) випадках був проведений огляд стоматологом та виконані його рекомендації.

Таблиця 1
Результати посівів до операції та після санації порожнини ротоглотки антисептиком, Іг КУО/мл, М±m

Мікроорганізми	До санації		Після санації	
	Кількість спостережень, n	Концентрація в Іг КУО/мл	Кількість спостережень, n	Концентрація в Іг КУО/мл
<i>E. coli</i>	16	$7,1 \pm 0,35$	8	$4,3 \pm 0,27^{**}$
<i>S. aureus</i>	14	$3,4 \pm 0,29$	6	$1,5 \pm 0,18^{**}$
<i>K. pneumonia</i>	16	$7,5 \pm 0,34$	8	$4,95 \pm 0,2^{**}$
<i>P. aeruginosa</i>	10	$6,9 \pm 0,24$	5	$3,19 \pm 0,22^{**}$
<i>A. baumani</i>	5	$4,5 \pm 0,35$	2	$2,7 \pm 0,18^{**}$
Гриби роду <i>Candida</i>	22	$4,2 \pm 0,25$	11	$2,4 \pm 0,56^{**}$

Примітка: * – $p > 0,05$ – різниця недостовірною; ** – $p < 0,05$ – різниця достовірною.

У 83 хворих з виявленою умовно-патогенною мікрофлорою після санації порожнини ротоглотки розчином мірамістину проводили контрольні бактеріологічні дослідження. Отримані наступні результати: у 16 випадках, де була виявлена *E.*

coli, в 4 (25,0 %) при повторних посівах *E. coli* не виділялась, в 8 (50,0 %) – відмічене її кількісне зниження (до $4,3 \pm 0,27$ Іг КУО/мл).

Серед 14 хворих, у посівах яких був виявлений *S. aureus*, у 6 (42,86 %) повторно цей вид

бактерій не виділявся, ще у 6 (42,86 %) відмічене кількісне зниження (до $1,5 \pm 0,18 \lg$ КУО/мл).

Серед 16 пацієнтів, у яких була визначена *K. pneumoniae*, у 4 (25,00 %) її при повторних бактеріологічних дослідженнях не було, у 8 (50,00 %) спостерігалось значне її зниження, в одного (6,25 %) з'явилася *E. coli*.

З 10 хворих, в яких була висіяна *P. aeruginosa*, у 2 – було досягнуто санації, у 5 – спостерігалось кількісне зниження, у 3 – даний мікроорганізм виділявся у тій же кількості.

Серед 5 пацієнтів, в яких були висіяні *A.*

baumani, у 2 – в контролі вони більше не виділялись, ще у 2 – відмічене значне їх кількісне зниження, а в одного пацієнта він був виявлений повторно.

У 22 пацієнтів, у яких в результаті бактеріологічного дослідження були виявлені гриби роду *Candida*, у 7 (31,82 %) – вони більше не виділялись, у 11 (50,00 %) – відмічалось значне кількісне зниження, у 4-х (18,18 %) гриби *Candida* були виявлені у тій же кількості (табл. 2).

Таблиця 2
Результати контрольних посівів у хворих, яким проводилась санація ротоглотки антисептиком

Мікроорганізми	Кількість								
	Всього	умовно-патогенна мікрофлора не виявлена		відзначено кількісне зниження		виявлено нові штами		виявлені у тій же кількості	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>E. coli</i>	16	4	25,0	8	50,0	3	18,75	1	12,50
<i>S. aureus</i>	14	6	42,86	6	42,86	1	7,14	1	7,14
<i>K. pneumoniae</i>	16	4	25,00	8	50,00	1	6,25	3	18,75
<i>P. aeruginosa</i>	10	2	20,0	5	50,00	-	-	3	30,00
<i>A. baumani</i>	5	2	40,00	2	40,00	-	-	1	20,00
Гриби роду <i>Candida</i>	22	7	31,82	11	50,00	-	-	4	18,18

Таким чином, з 83 пацієнтів з виявленою умовно-патогенною мікрофлорою, яким виконувалась санація порожнини ротоглотки розчином антисептика, при контрольних бактеріологічних дослідженнях напередодні оперативних втручань у 25 (30,12 %) піогенна флора була відсутня, у 40 (48,19 %) відбулося значне її кількісне зниження, у 5 (6,02 %) – змінився мікробний пейзаж, у 13 (15,66 %) мікроорганізми висівалися у тих же кількостях. Це вказує на те, що при застосуванні даної методики деконтамінації, у достовірно більшої кількості хворих ($p < 0,05$) вдалося домогтися кількісного зниження небезпечних мікроорганізмів. Тобто, після проведеної деконтамінації у 25 хворих не було піогенної мікрофлори, у 48,19 % відбулося кількісне зниження умовно-патогенних мікроорганізмів.

Висновки

Основною причиною виникнення гнійно-септичних ускладнень є мікрофлора порожнини ротоглотки та супрастенотичного відділу стравоходу при СЗС.

Розроблення і впровадження запропонованого способу деконтамінації порожнини ротоглотки і стравоходу розчином мірамістину призвело до достовірного зниження ($p < 0,05$) рівня умовно-патогенних мікроорганізмів, що мало значення для зменшення ризику виникнення неспроможності швів стравохідно-органичних анастомозів з 14,00 % до 5,19 % ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

На нашу думку, в подальшому є доцільним вивчення деконтамінації порожнини ротоглотки іншими антисептиками та порівняння їх ефективності.

Література

- Багіров М. М. Применение тотальной и субтотальной эзофагопластики в лечении рубцового стеноза пищевода / М. М. Багіров, Р. И. Верещако // Клінічна хірургія. – 2008. – № 8. – С. 11-15.
- Бакиров А. А. Тотальная пластика пищевода при его стриктурах / А. А. Бакиров // Вестник хирургии. – 2001. – № 1. – С. 53-57.
- Білоконь О. Ю. Хірургічне лікування післяопікових рубцевих стриктур стравоходу і шлунку із застосуванням малоінвазивних методів : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / Олександр Юрійович Білоконь. – Сімферополь, 2004. – 20, [1] с.
- Бойко В. В. Опыт эзофагопластики при рубцовой стриктуре и раке пищевода / В.В. Бойко, В.П. Далавурак, С.А. Савви // Клінічна хірургія – Київ. – 2007. – № 2-3. – С. 43.
- Велигоцкий Н. Н. Выполнение "высокой" эзофагогастропластики при поражении средне- и верхнегрудных отделов пищевода / Н. Н. Велигоцкий, И. А. Винниченко, И. В. Тесленко // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5-6. – С. 7-8.
- Макаров А. В. Шийний анастомоз при колоезофагопластичі: оптимізація формування, профілактика ускладнень / А.В. Макаров, В.Г. Гетьман, С.С. Ксенофонтов // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 42-47.
- Черноусов А. Ф. Пластика пищевода толстой кишкой у больных с ожоговыми стриктурами пищевода / А. Ф. Черноусов, В. А. Андрианов, А. И. Чернооков [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 7. – С. 50-54.
- Саенко В. Ф. Восстановленные операции по поводу рубцовой послеожоговой стриктуры пищевода / В. Ф. Саенко, С. А. Андреещев, П. Н. Кондратенко, С. Д. Мясоедов // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5-6. - С. 4.
- Янковский Д. С. Микрофлора и здоровье человека / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. – Киев : ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с. – ISBN 966-8607-08-02.
- Maish M.S. Indications and technique of colon and jejunal interposition for esophageal disease / M.S. Maish, C. Denschamps // Surg. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 85, № 3. – P. 505-514.

Реферат

СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РОТОГЛОТКИ И ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА

Шапринский Е.В.

Ключевые слова: стенозирующие заболевания пищевода, микрофлора, ротоглотка, пищевод.

Статья посвящена исследованию состояния микрофлоры полости ротоглотки и пищевода у больных со стенозирующими заболеваниями пищевода. Проведены бактериологические исследования полости ротоглотки и супрастенотического отдела пищевода у 112 больных. У больных с агрессивной микрофлорой с целью деконтаминации в передоперационном периоде проводили санацию ротоглотки 50 мл 0,01 % раствором мирамистина. Установлено, что применение предложенного способа деконтаминации полости ротоглотки и пищевода раствором мирамистина привело к достоверному снижению ($p < 0,05$) уровня условно-патогенных микроорганизмов, и в дальнейшем - к уменьшению несостоятельности швов пищеводно-органных анастомозов с 14,00 % до 5,19 % ($p < 0,05$).

Summary

STATE OF OROPHARYNGEAL AND ESOPHAGEAL BIOTA IN PATIENTS WITH STENOSING ESOPHAGEAL DISEASE

Shaprynskiy Ye. V.

Key words: stenosing esophageal disease, biota, oropharynx, esophagus.

The article is devoted to the investigation of the state of the oropharyngeal and esophageal in patients with stenosing esophageal disease. 112 patients were subjected to bacteriological investigation of oropharynx and suprastenotic department of esophagus. Sanation of the oropharynx for decontamination by 50 ml of 0,01 % of miramistin solution in the peredoperative period was carried out in patients with aggressive biota. It was established that the proposed method of decontamination of the oropharynx and esophagus with miramistin solution led to reliable depression ($p < 0,05$) of opportunistic microorganisms and subsequently to reduce failure-organ sutures of esophageal anastomosis from 14,00 % to 5,19 % ($p < 0,05$).

УДК 616-053.2: 614.2

Шипко А.Ф.

ПРОГРАМА КОРЕКЦІЇ ФАКТОРІВ АНТЕНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ ЯК МЕДИЧНА СКЛАДОВА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ДОПОМОГИ ДІТЯМ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ: БАГАТОФАКТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

На основі вивчення окремих генеалогічних та антенатальних факторів та їх впливу на стан здоров'я дитячого населення визначені очікувані показники патогенного та саногенного впливу найбільш значимих факторів ризику диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи серед дитячого населення. Обґрунтовані моделі кінцевих результатів щодо модифікації факторів ризику та очікувана ефективність N-факторної програми первинної профілактики за комплексом генеалогічних та антенатальних факторів. Визначені пріоритетні напрямки реалізації програм профілактики ДЗП БЛГ за рахунок впливу на керовані антенатальні на генеалогічні фактори. Наведено приклад розрахунку очікуваної ефективності управління здоров'ям дитячого населення за рахунок елімінації цих факторів.

Ключові слова: соціальна медицина, здоров'я дитячого населення, профілактика, фактори ризику, оцінка ефективності.

Дослідження виконано у межах міжкафедральної НДР Харківського національного медичного університету (ректор – членкор. НАМН України, професор В.М. Лісовий) «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0111U001400) та регіональних (Дніпропетровська та Харківська області) медико-соціальних програм, спрямованих на збереження і зміцнення здоров'я населення.

Вступ

Одним із проблемних питань сучасної медицини профілактичної та медицини соціальної є комплексне урахування можливих факторів ризику бронхолегеневої дисплазії (БЛД) та диспластикозалежної патології (ДЗП) бронхолегеневої системи (БЛС) у дітей з метою розробки стратегії і тактики можливого попередження цих захворювань [1,3]. Складність проблеми полягає також у тому, що розвиток та накопичення знань щодо патогенетичних аспектів цих захворювань

актуалізує потребу розробки та удосконалення медико-організаційного супроводу і адаптацію (доорганізацію) існуючих моделей надання допомоги сім'ям, жінкам, новонародженим, дітям старшого віку [8,9,10]. Виключно велика складність проблеми визначення впливу різноманітних факторів на стан здоров'я дітей пояснює її відносно слабку методологічну опрацьованість. Важливе значення у вирішенні цієї проблеми повинен відіграти розвиток методології популяційного аналізу здоров'я, санологічний та па-

тометричний підхід до індивідуальних оцінок рівня здоров'я [4,5,6,7]. У кількісному плані індивідуальні оцінки повинні подаватися у вигляді одного інтегрального показника, який би відображав різні грані індивідуального та суспільного здоров'я. Тобто, комплексність показників здоров'я дітей, умов та факторів які його визначають детермінують синтетичний характер індивідуальних та популяційних оцінок рівня здоров'я [4,5,6,7].

Таким чином, сучасні уявлення про комплексні оцінки рівня здоров'я базуються на синтетичних (комплексних, інтегральних, багатовимірних) показниках, вимогою до яких є потреба врахування різноманітних (за походженням та методами одержання) показників здоров'я чи «нездоров'я» як на індивідуальному, так і на популяційному, регіональному рівнях [7].

За останні роки опрацьовано багато методичних способів одержання комплексної якісно-кількісної оцінки стану індивідуального здоров'я. Не дивлячись на це, єдиний універсальний підхід до розв'язання проблеми відсутній. Одержання узагальненої якісно-кількісної оцінки залишається найважливішим методичним завданням сучасної теоретичної та практичної медицини [1-2, 4-7].

Мета дослідження

Розробка методології обґрунтування програм профілактики та алгоритму оцінки їх ефективності на прикладі диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи з використанням інформативності антенатальних та генеалогічних факторів.

Об'єкт і методи дослідження

Комплекс антенатальних та генеалогічних факторів ризику БЛД та ДЗП бронхолегеневої системи дослідження шляхом порівняльного аналізу їх частоти в групах дітей (252 особи - з БЛД та 252 осіб - без БЛД) з подальшим визначенням інформативності кожного із факторів та їх прогностичної цінності щодо використання в системі популяційної оцінки рівня ризику. Виконано персоніфікований аналіз наявних факторів антенатального періоду та генеалогічних в 116 дітей з БЛД та 136 ДЗП ЛДС двох адміністративних областей України (СПГ₁ - перша стратифікована популяційна група), 252 здорових дитини (СПГ₂ - друга стратифікована популяційна група. При вивченні антенатальних та генеалогічних факторів в групах здорових та хворих використано спеціально складену картку експертної оцінки, що заповнена на кожну дитину і містить дані щодо наявності БЛД чи ДЗП БЛС, а також інформацію (отримана від батьків шляхом документованого інтерв'ю з використанням анкети за-

критого типу) щодо досліджуваних факторів. При розробці та обґрунтуванні популяційних моделей управління здоров'ям: ранньої діагностики та первинної профілактики нами використано методи системного популяційного моделювання. В основі цієї методології – розгляд здоров'я (в даному випадку дитячого населення), як багатфакторної системи, що може перебувати у різних станах організованості (ентропії) чи дезорганізації (неентропії) під впливом, зокрема, антенатальних та генеалогічних факторів. Проведений нами логічний аналіз методології кількісно-якісного визначення стану здоров'я, а також накопичений у цій галузі знань досвід враховані при розробці популяційних моделей профілактичного впливу, концепція яких збудована на багатфакторному патометричному / санологічному підході до одержання показників здоров'я дітей на основі теорії інформації (закон інформаційності патології за Е.В. Гублером) [1, 2].

Результати досліджень та їх обговорення

Практична реалізація ІЕА для характеристики стану здоров'я дітей базується на концепції інформаційно-патометричних оцінок індивідуального та популяційного здоров'я. Для одержання таких оцінок нами проведено клініко-популяційний аналіз можливих факторів формування здоров'я дітей та ризику розвитку ДЗП та БЛД. Для кожного із значимих факторів визначено силу впливу, інформативність. Тобто, із значної кількості популяційних ознак ризику БЛД визначено найбільш патометрично та санологічно цінні, які в подальшому складають основу багатовимірної оцінки та аналізу чинників здоров'я здорових та хворих дітей. Це дозволило визначити прогностичні показники патогенного та саногенного впливу найбільш значимих генеалогічних та антенатальних факторів диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи серед дитячого населення (рис.1).

Розглядаючи популяційне здоров'я у якості багаточинникового показника (N - факторна модель), виникає потреба у використанні значної кількості різних за походженням факторів (наприклад факторів антенатального періоду розвитку, конституційно-біологічних, генеалогічних) [4-7] (табл.).

Виходячи із концепції факторів ризику, нами виконано вивчення прогностичних показників патогенного та саногенного впливу (рис. 1) і визначені найбільш впливові (при $p < 0,05$) антенатальні та генеалогічні фактори, зменшення впливу яких здатне значимо впливати на ризик формування ДЗП бронхолегеневої системи у дитячому віці.

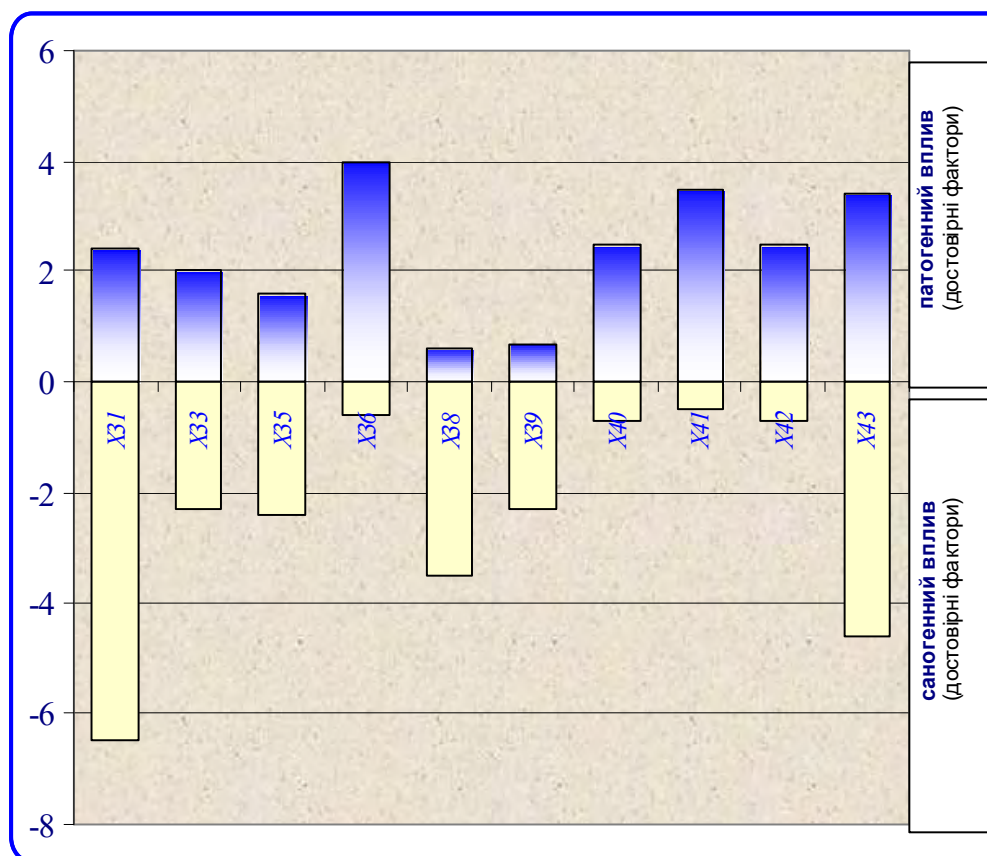


Рис. 1. Прогнозні показники (пат) патогенного та саногенного впливу найбільш значимих генеалогічних та антенатальних факторів диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи серед дитячого населення

Таблиця
Абсолютна ентропія (біт) здоров'я дітей у популяції та диференційований профілактичний потенціал за рахунок елімінації впливу найбільш інформативних генеалогічних та антенатальних факторів

Аналізовані ознаки (фактори)	хворі		здорові		ПП _{хв}	ПП _{зд}
	[*] H _{хв}	H _{хв}	[*] H _{зд}	H _{зд}		
Паління цигарок матір'ю у стартовому періоді (X ₃₆)	0,473	0,298	0,269	0,115	0,175	0,154
Патологія сполучної тканини у матері (X ₃₇)	0,500	0,352	0,311	0,151	0,148	0,160
Серцево-судинні захворювання у матері (X ₄₂)	0,490	0,384	0,295	0,176	0,106	0,119
Патологія сполучної тканини у батька (X ₄₀)	0,520	0,431	0,358	0,220	0,089	0,139
Захворювання травної системи у матері (X ₄₅)	0,519	0,498	0,355	0,307	0,022	0,047
Паління цигарок батьком (X ₄₇)	0,524	0,530	0,462	0,431	0,006	0,030
Переривання попередніх вагітностей (X ₃₃)	0,393	0,525	0,529	0,456	0,132	0,072
Наявність раннього або пізнього гестозу (X ₃₅)	0,342	0,502	0,515	0,498	0,160	0,016
Ускладнений перебіг попередніх вагітностей (X ₃₁)	0,151	0,498	0,352	0,502	0,347	0,150
Характер вигодовування (X ₄₃)	0,485	0,403	0,286	0,530	0,082	0,244
Середня ентропія (n _х =10)	0,440	0,442	0,373	0,339	0,127	0,113
Загальна ентропія (n _х =10)	+0,039	+0,27	+0,32	+0,54	±0,032	±0,024
Загальна ентропія (n _х =10)	4,397	4,421	3,732	3,386	1,267	1,131

Примітка: ПП_{хв} - профілактичний потенціал хворих з ДЗП БЛС; ПП_{зд} – профілактичний потенціал здорових дітей; по відношенню до фактору врахована його дихотомічна частота (наявність / відсутність) [10-12].

Відомо [10], що генеалогічна зумовленість низки захворювань, патологічних станів та донозологічних розладів залежить від кількох провідних факторів, які мають з одного боку – патогенний вплив, з іншого (у разі відсутності чи його модифікації) – саногенний.

Традиційно, вивчаючи вплив антенатальних та генеалогічних факторів, дослідники акцентують на їх негативному (патогенному впливі), тоді як відсутні роботи в яких на основі вивчення саногенного впливу факторів обґрунтовуються ре-

гіональні програми профілактики, у нашому випадку – БЛД.

Маючи на меті саме обґрунтування таких програм, нами використано методологію оцінки впорядкованості – інформаційної ентропії багатфакторної системи формування здоров'я хворих дітей у разі наявності у них факторів ризику (^{*}H_{хв}), хворих дітей у разі відсутності у них факторів ризику (H_{хв}), здорових дітей з наявними у них факторами ризику (^{*}H_{зд}) та здорових дітей за відсутності у них факторів ризику (H_{зд}).

Це дозволило з позицій теорії інформації та за допомогою інформаційного моделювання визначити закономірності формування рівня популяційного здоров'я перелічених вище чотирьох груп дітей та, в подальшому, прогнозувати ефективність програм профілактики ДЗП бронхолегеневої системи у дитячому віці, спрямованих на елімінацію впливу цих факторів та обґрунтування пріоритетних напрямків програм, зокрема це стосується сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, педіатрів та, звичайно у частині поведінкової корекції, майбутніх батьків.

Аналіз інформаційно-ентропійної моделі впливу антенатальних та генеалогічних факторів на здоров'я дітей у популяції дозволяє розрахувати внесок кожного із аналізованих факторів (рис. 2) у загальний показник дезорганізації сис-

теми популяційного здоров'я та, базуючись на цьому, дозволяє визначити очікувану ефективність (прогнозувати) державних, регіональних та комунальних програм популяційної (власне, первинної) профілактики ДЗП бронхолегеневої системи серед дитячого населення.

У N - факторній моделі первинної профілактики ДЗП (рис. 3) враховано не негативний вплив факторів, а їх саногенний вплив (профілактичний потенціал фактора) з відповідним ранговим розташуванням, залежно від показників профілактичного потенціалу відповідних факторів ризику ($H_{зд}$). Використання N – факторного плану первинної профілактики передбачає урахування ступеня керованості тих чи інших факторів при складанні планів конкретних заходів.

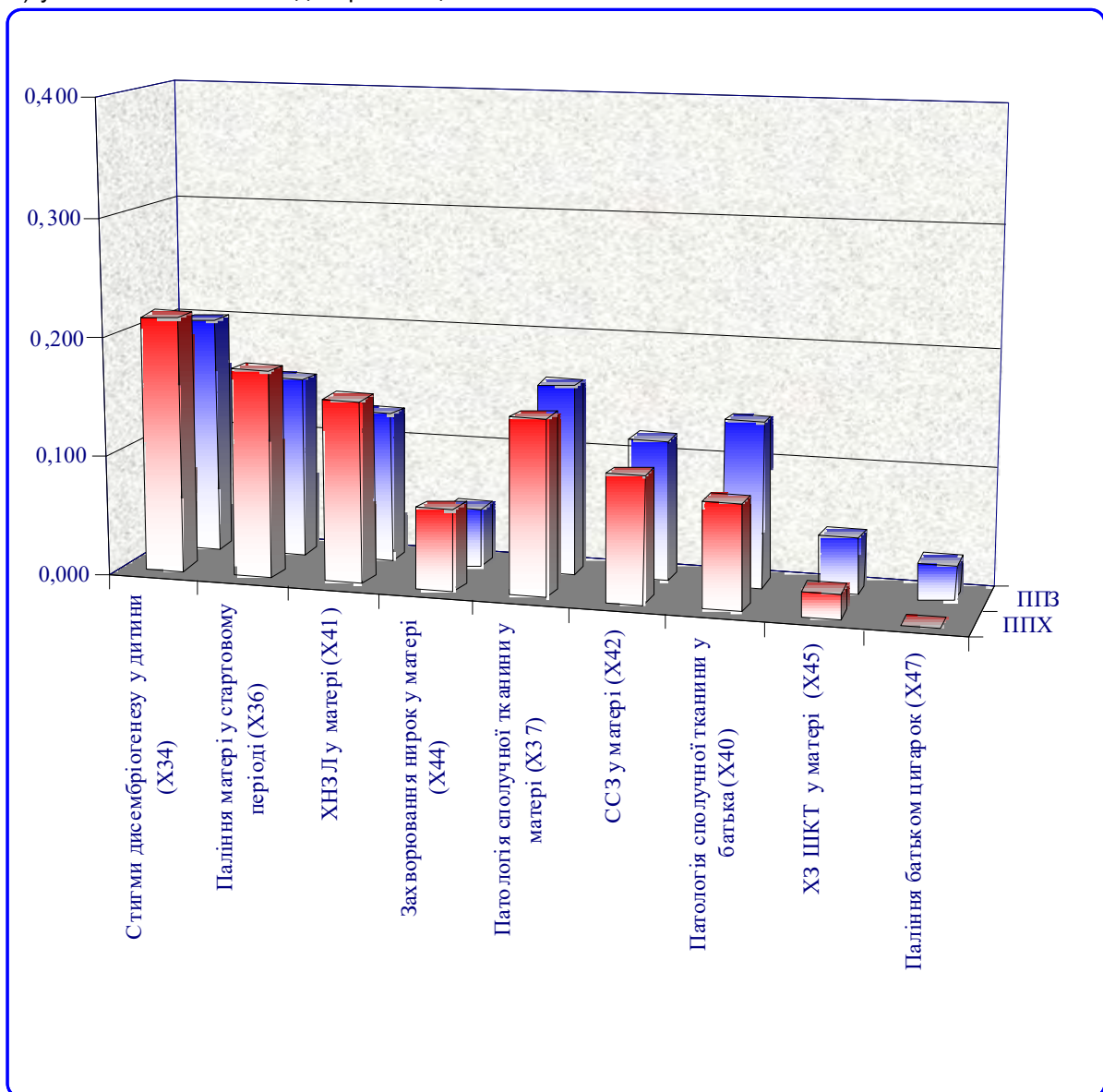


Рис. 2. Порівняльна характеристика профілактичного потенціалу (біт) популяційних груп здорових та хворих дітей залежно від наявних антенатальних та генеалогічних факторів ризику ($n_x=10$).

N - факторний план первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи										Ефективність первинної (медична складова) профілактики за рахунок зменшення рівня / елімінації факторів			
X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	підвищення якості здоров'я (%)	очікувана ефективність впливу (%)	зміна ентропії системи
43	31	35	33	47	45	40	42	37	36				
											+10,5	10,5	6,214
											+8,1	18,6	5,810
											+8,0	26,6	5,312
											+6,8	33,4	4,810
											+6,2	39,6	4,285
											+4,0	43,6	3,754
											+2,7	46,3	3,257
											+2,1	48,4	2,825
											+1,8	50,2	2,441
											+1,3	51,5	2,143
											(X₃₆) відмова вагітної від паління		
											(X₃₇) ↓ рівня ДЗП у жінок до (11,1±2,0)% і менше		
											(X₄₂) ↓ частоти ССЗ у жінок до (23,4±2,7)% і менше		
											(X₄₀) ↓ рівня ДЗП серед чоловіків до (29,8±2,9)% і менше		
											(X₄₅) ↓ частоти ХЗ ШКТ серед жінок до (29,4±2,9)% і менше		
											(X₄₇) ↓ частоти паління чоловіками до (57,1±3,1)% і менше		
											(X₃₃) ↓ частоти вагітностей до (33,7±3,0)% і менше		
											(X₃₅) ↓ частоти гестозу до (29,0±2,9)% і менше		
											(X₃₁) ↓ частоти ускладненого перебігу вагітності до (11,1±2,0)% і менше		
											(X₄₃) ↑ частоти грудного вигодовування не менше ніж до (65,1±3,0)%		

Рис. 3. Обґрунтовані моделі кінцевих результатів щодо модифікації антенатальних та генеалогічних факторів ризику і очікувана ефективність N - факторної програми первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи у дітей.

Водночас, плануючи зменшити рівень ризику, з використанням цієї моделі можна орієнтуватися на очікувану ефективність (зменшення показників ентропії дитячого населення, у відсотках).

Приклад застосування N-факторного плану первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи за комплексом генеалогічних та антенатальних факторів ризику. Так, використовуючи один із варіантів застосування цього плану, для зменшення ризику ДЗП, необхідно: підвищити частоту грудного вигодовування (X₄₃) не менше ніж до (65,1±3,0)%, що зменшує ентропію на 10,5%; зменшити частоти ускладненого перебігу вагітності до (11,1±2,0)% і менше (X₃₁) – зменшує ентропію на 8,1%, а зменшення відсотку жінок, з перериванням вагітностей до (33,7±3,0)% і менше (X₃₃) – на 6,8%. В цілому, включення цих заходів до індивідуальних та групових програм дозволяє досягати санологічної ефективності на 25,4% (зменшення ентропії здоров'я дитячого населення щодо попередження ДЗП БЛС з 6,214 біт до 4,636 біт).

Висновки

1. Визначені очікувані показники патогенного та саногенного впливу найбільш значимих антенатальних та генеалогічних факторів ризику диспластикозалежної патології бронхолегеневої

системи серед дитячого населення.

2. Обґрунтовані моделі кінцевих результатів щодо усунення / модифікації факторів ризику та очікувана ефективність N - факторної програми первинної профілактики диспластикозалежної патології бронхолегеневої системи у дітей за комплексом антенатальних та генеалогічних факторів.

3. Визначені пріоритетні напрямки реалізації регіонально-популяційних програм профілактики ДЗП БЛГ за рахунок впливу на керовані антенатальні та генеалогічні фактори. Наведено приклад розрахунку очікуваної ефективності управління здоров'ям дитячого населення за рахунок елімінації цих факторів.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики пов'язані з проспективною оцінкою ефективності програм зменшення впливу антенатальних та генеалогічних факторів на стан здоров'я дитячого населення, зокрема з диспластикозалежною патологією бронхолегеневої системи.

Література

1. Гублер Е.В. Болезнь как процесс аварийного регулирования в живом организме / Е.В. Гублер. – Москва : Бионика, 1965. - С. 460-463.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Ленинград : Медицина, 1990. - 176 с.
3. Догле Н.В. Использование основных показателей информационно-энтропийного анализа в исследованиях состояния здо-

- роться працюючих / Н.В. Догле, Т.К. Радионова // Советское здравоохранение. - 1986. - № 6. - С. 14-19.
4. Пат. 56066 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки якості здоров'я пацієнтів з хронічними неспецифічними захворюваннями легенів / С.П.Шкляр. - (UA); власник ХНМУ (UA). - Заявка №2002097717; Заявл. 27.09.02; Опубл. 15.04.2003, Бюл.№4.
 5. Пат. 56864 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я здорових підлітків з факторами ризику хронічних неспецифічних захворювань легенів / С.П.Шкляр. - (UA); власник ХНМУ (UA). - Заявка №2002107987; Заявл. 08.10.02; Опубл. 15.05.2003, Бюл.№5.
 6. Пат. 56865 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я підлітків з факторами ризику серцево-судинних захворювань / С.П.Шкляр. - (UA); власник ХНМУ (UA). - Заявка №2002107988; Заявл. 08.10.02; Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5.
 7. Пат. 56866 А, Україна, МКІ 7 А61В10/00. Спосіб оцінки рівня якості здоров'я підлітків з факторами ризику хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту / С.П.Шкляр. - (UA); власник ХНМУ (UA). - Заявка №2002107989; Заявл. 08.10.02; Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5.
 8. Шипко А.Ф. Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания / А.Ф. Шипко // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. - № 1 (62). - С. 110-116.
 9. Шипко А.Ф. Состояние здоровья детей Харьковской области / А.Ф.Шипко // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. - № 4 (65). - С. 75-79.
 10. Шипко А.Ф. Проблемные вопросы ресурсного обеспечения областной детской клинической больницы и пути совершенствования медицинской помощи детям / А.Ф. Шипко // Экспериментальная та клінічна медицина. – 2015. - № 1 (66). - С. 196-200.

Реферат

ПРОГРАММА КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ АНТЕНАТАЛЬНОГО РИСКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ КАК МЕДИЦИНСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПОМОЩИ ДЕТЯМ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ: МНОГОФАКТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Шипко А.Ф.

Ключевые слова: социальная медицина, здоровье детского населения, профилактика, факторы риска, оценка эффективности.

На основе изучения отдельных антенатальных и генеалогических факторов и их влияния на состояние здоровья детского населения определены показатели патогенного и саногенного влияния наиболее значимых факторов риска диспластикозависимой патологии бронхолегочной системы у детей. Обоснованы модели модификации факторов риска и ожидаемая эффективность N-факторной программы первичной профилактики. Определены приоритетные направления реализации программ профилактики за счёт влияния на управляемые факторы. Приведен пример расчёта ожидаемой эффективности управления здоровьем детского населения за счёт элиминации факторов риска.

Summary

PROGRAM TO CORRECT FACTORS OF ANTENATAL RISK OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AS MEDICAL COMPONENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MODEL OF PEDIATRIC CARE CARE FOR CHILDREN AT REGIONAL LEVEL: MULTIFACTORIAL ASSESSMENT OF ITS EFFECACY

Shypko A.F.

Key words: social medicine, health of the children, prevention, risk factors, evaluation of effectiveness.

On the basis of some genealogical and antenatal factors and their impact on the health of the children we determined expected indice of pathogenic and sanitary effects of the most significant risk factors of dysplasia-dependent bronchopulmonary pathology among children. The article describes the outcomes of some models aimed to modify risk factors and evaluates the expected effectiveness of N - factorial programs for primary prevention by antenatal and complex genealogical factors. Priority areas of implementation of prevention programs assessed by their impact on the antenatal and genealogical factors are presented. The draft of calculations of the estimated effective management of health control the children by eliminating these factors is suggested.

УДК 616.523:577.213-06.047.42:572.784-058.86+616.9-007.272-036.87

Юхименко О.О.

ОЦІНКА ВПЛИВУ РЕПЛІКАЦІЇ EBV, CMV ТА HSV НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНО-АСОЦІЙОВАНИМ АЛЕРГІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ ПІД ЧАС РЕЦИДИВУ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», м. Київ

З метою вивчення впливу реплікації збудників персистуючих інфекцій EBV, CMV та HSV на перебіг загострення обструктивного бронхіту було проведено визначення ДНК цих збудників у слині методом ПЛР у дітей з інфекційно-асоційованим, алергічним рецидивуючим обструктивним бронхітом під час рецидиву та дітей групи порівняння на тлі ГРЗ. Проведено визначення рівнів IL-4 IL-6 IL-8 IL-10 IgE за допомогою тест-систем ІФА для кількісного визначення виробництва «Вектор-Бест» (Росія, м. Новосибірськ). Встановлено, що у дітей з інфекційно-асоційованим рецидивуючим обструктивним бронхітом достовірно частіше визначається реактивація EBV. Було визначено, що у дітей з інфекційно-асоційованим рецидивуючим обструктивним бронхітом в яких в слині визначалася реплікація EBV визначалися достовірно вищі рівні IL-6, IL-8, порівняно із пацієнтами в яких в слині реплікація цього вірусу була відсутньою. Рівні IL-10 були достовірно вищими у дітей, у яких реплікативна активність EBV в слині не визначалась. Встановлено, що персистуючі інфекції, зокрема EBV, спричиняють імуномодуючий вплив на перебіг імунної відповіді у дітей з інфекційно-асоційованим та алергічним рецидивуючим обструктивним бронхітом, спрямованість якого визначається домінуючими в імунній системі процесами.

Ключові слова: діти, рецидивуючий обструктивний бронхіт, EBV, CMV, HSV.

Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення діагностики і лікування інфекційно-асоційованого рецидивуючого обструктивного бронхіту при герпесвірусній інфекції», № держ. реєстрації 4116U001304.

Вступ

Збудники персистуючих інфекцій є убіквітарними патогенами, які, одного разу потрапивши до організму, залишаються в ньому пожиттєво. Відповідно, усі інші патологічні процеси розгортаються на тлі перебігу персистуючих інфекцій. Реплікативна активність цих патогенів регулюється імунною системою, тому їх відносять до групи опортуністичних інфекцій, чий хвороботворний потенціал реалізується на тлі уражень імунної системи, таких як первинні комбіновані імунодефіцити, злякисні новоутворення гемопетичних органів (лейкози, лімфоми), термінальна стадія ВІЛ-інфекції. З іншого боку, активна реплікація збудників персистуючих інфекцій є сама по собі індуктором імунної відповіді за клітинним типом. Найбільш вивченими (класичними) патогенами, що належать до цієї групи є EBV, CMV та HSV [3, 6].

Під час виконання НДР «Удосконалення діагностики та лікування інфекційно-асоційованого рецидивуючого обструктивного бронхіту у дітей при герпетичній інфекції» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського» НАМН України нам и було проведено вивчення особливостей функціонування імунної системи респіраторного тракту [10, 11, 12].

В роботах, виконаних іншими дослідниками при вивченні імунного статусу дітей, інфікованих герпесвірусами, виявлено імунний дисбаланс практично у всіх ланках імунітету [5, 9]. Зокрема, спостерігалось значне підвищення рівня зрілих Т-лімфоцитів переважно за рахунок субпопуляції цитотоксичних клітин, що характерно для імунних реакцій при реплікації вірусів, дефіцит природних кілерів. Про виражений дисбаланс гумо-

ральної ланки імунітету свідчили підвищені рівні сироваткових імуноглобулінів А, М, G на тлі зниження рівня зрілих В-лімфоцитів. Виявлено зміни також в фагоцитарній ланці імунітету у вигляді зниженої кількості фагоцитів, пригнічення здатності до перетравлення мікроорганізмів. Були виявлені також зміни в цитокиновому статусі, а саме зниження рівнів інтерферонів альфа і гамма [2, 4]. В той же час в доступній літературі відсутні дані щодо впливу вірусів герпетичної групи на перебіг рецидивуючого обструктивного бронхіту у дітей.

Мета дослідження

З метою вивчення впливу реплікації збудників персистуючих інфекцій EBV, CMV та HSV на перебіг загострення обструктивного бронхіту було проведено визначення ДНК цих збудників у слині методом ПЛР у дітей з інфекційно-асоційованим, алергічним рецидивуючим обструктивним бронхітом під час рецидиву обструктивного бронхіту та дітей групи порівняння на тлі ГРЗ.

Особливістю EBV як патогену людини є його виражений вплив на імунну систему. Зокрема, він безпосередньо здатен впливати на геном лімфоцитів, порушуючи проліферативну активність В-лімфоцитів, яка в подальшому призводить до надмірної активації Т-клітинної ланки імунітету, наслідком чого можуть бути різноманітні зміни в кістковому мозку, та, відповідно, клітинному складі периферичної крові. У крайніх випадках можна спостерігати розвиток лімфопроліферативних захворювань, апластичної анемії [1]. Відповідно, реплікація EBV може бути фактором, що модифікує імунну відповідь у дітей з інфекційно-асоційованим рецидивуючим обструктивним бронхітом.

Об'єкт і методи дослідження

Для перевірки цього припущення було проведено визначення рівнів IL-4 IL-6 IL-8 IL-10 IgE досліджуваних цитокінів, які визначалися за допомогою тест-систем ІФА для кількісного визначення виробництва «Вектор-Бест» (Росія, м. Новосибірськ) [8].

Реєстрація результатів кольорової ІФА-

реакції відбувається за допомогою фотометра вертикального сканування (ІФА-рідера). Інтенсивність реакції прямо пропорційна кількості специфічних антитіл в біопробі [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Поширеність реплікації EBV, CMV, HSV серед дітей досліджуваних груп наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Поширеність реплікації EBV, CMV, HSV вірусів у дітей з інфекційно-асоційованим, алергічним рецидивуючим обструктивним бронхітом під час рецидиву обструктивного бронхіту та дітей групи порівняння на тлі ГРЗ

Збудник	інфекційно-асоційований РОБ n=134		алергічний РОБ n=115		група порівняння N=105	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
EBV	11	8,21	5	4,35	5	4,76
CMV	7	5,22	4	3,48	3	2,86
HSV	6	4,48	4	3,48	2	1,9

Таблиця 2

Рівні цитокінів в слині дітей в залежності від інфікованості EBV

Показники	Діти з інфекційно-асоційованим РОБ		Діти з алергічним РОБ		Діти з необтяженим за РОБ анамнезом		P
	EBV +	EBV -	EBV +	EBV -	EBV +	EBV -	
IL-4	0,028±0,005	0,018±0,003	0,144±0,02	0,24±0,04	0,012±0,006	0,016±0,003	p ₃₋₄ <0,01
IL-6	0,35±0,029	0,22±0,025	0,054±0,025	0,11±0,01	0,14±0,03	0,13±0,01	p ₁₋₂ <0,01 p ₃₋₄ <0,05
IL-8	3,48±0,19	2,80±0,15	0,59±0,13	1,0±0,1	1,55±0,22	1,58±0,12	p ₁₋₂ <0,05 p ₃₋₄ <0,01
IL-10	0,04±0,009	0,08±0,01	2,22±0,13	1,99±0,08	2,09±0,12	2,21±0,05	p ₁₋₂ <0,05
IgE	0,65±0,06	0,53±0,05	6,25±0,38	5,28±0,32	0,66±0,09	0,97±0,34	Н.д.

Примітка: н.д. – не достовірно.

Встановлено, що у дітей з інфекційно-асоційованим рецидивуючим обструктивним бронхітом реактивація збудників цих захворювань відбувається дещо частіше порівняно із пацієнтами з алергічним генезом захворювання та дітьми групи порівняння. Достовірними (p<0,05) виявилися відмінності за поширеністю реплікації EBV.

Не було встановлено достовірного впливу цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу на рівні досліджуваних цитокінів в слині дітей досліджуваних груп, достовірними були відмінності у рівнях цитокінів лише в дітей в залежності від інфікування EBV (табл. 2).

Встановлено, що у дітей з інфекційно-асоційованим рецидивуючим обструктивним бронхітом в яких в слині визначалася реплікація Епштейн-Барр вірусу визначалися достовірною вищі рівні інтерлейкінів 6, 8 порівняно із пацієнтами в яких в слині реплікація цього вірусу була відсутньою.

Це може бути пов'язано із роллю, яку відіграють ці інтерлейкіни у патологічних процесах, що відбуваються в організмі. Так, встановлено, що інтерлейкін 6 є одним з провідних індукторів запальної реакції організму. Він сприяє активації Т-лімфоцитів, стимулює утворення В-лімфоцитами молекул імуноглобулінів. Особливе значення цей медіатор має під час розвитку хронічних запальних захворювань, що пов'язано із спрямуванням диференціювання попередників Т-лімфоцитів в напрямку Т-хелперів 17, які згідно сучасних уявлень і є субстратом хронічного запалення.

Натомість, інтерлейкін 8, інша назва «фактор, що активує нейтрофіли», належить до медіаторів неспецифічного імунітету. Він сприяє активній міграції і залученню в запальний процес нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, Т-лімфоцитів. Також, інтерлейкін 8 має виражені прозапальні властивості, він стимулює експресію молекул міжклітинної адгезії, посилює адгезію нейтрофілів до ендотеліальних клітин.

Відповідно, більш високі рівні цих медіаторів в слині дітей, в яких було визначено реплікацію EBV відповідають більшій інтенсивності запальних змін, які, як було показано, притаманні розвитку інфекційно-асоційованого обструктивного бронхіту.

В той же час рівні інтерлейкіну 10 були достовірною вищими у дітей, у яких реплікативна активність EBV навпаки, в слині не визначалась. Це може бути пов'язано із тим, що інтерлейкін 10 є медіатором, що вгамовує імунну відповідь, має протизапальний вплив. Він має вплив як на специфічний, так і вроджений імунітет, так, він пригнічує як фагоцитарну ланку імунітету, зокрема макрофаги та моноцити, а також Т-хелпери першого типу. Його продуцентами можуть бути моноцити, макрофаги, активовані Т-хелпери; IL-10 пригнічує продукцію IFN-γ Т-лімфоцитами і природними кілерами, продукцію всіх прозапальних цитокінів макрофагами, експресію рецепторів фактору некрозу пухлин.

У дітей з алергічним механізмом розвитку бронхообструктивного синдрому реплікація Епштейн-Барр вірусу в слині, навпаки, асоціювалася зменшенням умісту інтерлейкінів 4, 6, 8. Та-

кий протилежний вплив EBV можна пояснити тим, що його вплив залежить від спрямованості фонові імунної відповіді, який він здатен модифікувати, але не визначати його спрямованість. Тому він посилює запальні реакції, опосередковані Т-хелперами, 17 у дітей з інфекційно-асоційованим РОБ. В той же час розвиток імунної відповіді при алергічному варіанті перебігу захворювання, що керується Т-хелперами 2 типу, які пригнічують розвиток інших субпопуляцій регуляторних клітин, супроводжується посиленням їхнього пригнічення.

Висновки

Таким чином, встановлено, що персистуючі інфекції, зокрема Епштейн-Барр вірус, спричиняють імуномодуючий вплив на перебіг імунної відповіді у дітей з інфекційно-асоційованим та алергічним рецидивуючим обструктивним бронхітом, спрямованість якого визначається домінуючими в імунній системі процесами.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження процесів взаємодії окремих збудників інфекційних хвороб та їх впливу на процеси що розгортаються в імунній системі людини, що дозволить забезпечити диференційоване лікування цих хворих.

Література

1. Бабаченко И.В. Проблемные аспекты диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза у детей / И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. - 2009. - Т. 1, № 2. - С. 9-10.

2. Богдельников И.В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека / И.В. Богдельников // Сучасні медичні технології. - 2009. - № 3. - С. 57-61.
3. Бутенко З.А. Современные представления о вирусном онкогенезе: фундаментальные и прикладные аспекты / З.А. Бутенко, А.А. Фильченков // Экспериментальная онкология. - 2000. - № 2. - С. 239-245.
4. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): учебное пособие / [Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, О.Л. Хряева и др.]. - Н.Новгород : Изд-во Нижегородский гос. мед. академии, 2010. - 72 с.
5. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания / В.В. Иванова, Э.Г. Камальдинова, А.С. Левина // Информационное письмо для педиатров. - Санкт-Петербург, 2004. - 24 с.
6. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / Под ред. В.А. Исакова. - СПб. : СпецЛит, 2013. - 2-е изд., перераб. и доп. - 670 с. : ил.
7. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология : избранные лекции / А. Б. Полетаев. - М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. - 184 с.
8. Рябичева Т.Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа / Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева, М.Ю. Рукавишников // Новости «Вектор-Бест». - 2004 - № 4(34). - Режим доступа http://www.vectorbest.ru/nvb/n34/st34_4.htm
9. Юлиш Е.И. Метод дифференцированного подхода к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей при различном течении герпесвирусных инфекций / Е.И. Юлиш, И.В. Баличенцева, В.Б. Висягин, Б.И. Кривушев [и др.] // Здоровье ребенка. - 2010. - № 1. - С. 20-29.
10. Юхименко О.О. Значения визначення інтерлейкінів 4, 6, 8, 10 в слині дітей під час загострення рецидивуючого обструктивного бронхіту / О.О. Юхименко // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. - 2016. - Вип. 45, Том 1. - С. 410-414.
11. Yukhimenko O. Chronic inflammatory diseases of upper respiratory tract as a significant cause of recurrent obstructive bronchitis in children / O. Yukhimenko // Профілактична медицина. - 2015. - № 3-4. - С. 71 - 72.

Реферат

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕПЛИКАЦИИ EBV, CMV и HSV НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННО-АССОЦИИРОВАННЫМ, АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ ВО ВРЕМЯ РЕЦИДИВА

Юхименко О.А.

Ключевые слова: дети, рецидивирующий обструктивный бронхит, EBV, CMV, HSV.

С целью изучения влияния репликации возбудителей персистирующих инфекций EBV, CMV и HSV на ход обострения обструктивного бронхита было проведено определение ДНК этих возбудителей в слюне методом ПЦР у детей с инфекционно-ассоциированным, аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом во время рецидива и детей группы сравнения на фоне ОРЗ. Проведено определение уровней IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 IgE с помощью тест-систем ИФА для количественного определения производства «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск). Установлено, что у детей с инфекционно-ассоциированным рецидивирующим обструктивным бронхитом достоверно чаще определяется реактивация EBV. Было определено, что у детей с инфекционно-ассоциированным рецидивирующим обструктивным бронхитом, у которых в слюне определялась репликация EBV, определялись достоверно более высокие уровни IL-6, IL-8, по сравнению с пациентами, у которых в слюне репликация этого вируса отсутствовала. Уровни IL-10 были достоверно выше у детей, у которых репликативной активности EBV в слюне не определялось. Установлено, что персистирующие инфекции, в том числе EBV, вызывают иммуномодулирующим влиянием на ход иммунного ответа у детей с инфекционно-ассоциированным и аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом, направленность которого определяется доминирующими в иммунной системе процессами.

Summary

ASSESSMENT OF IMPACTS PRODUCED BY EBV, CMV AND HSV REPLICATION ON INDICES OF IMMUNE SYSTEM OF RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH INFECTION-ASSOCIATED ALLERGIC RECURRENT OBSTRUCTIVE BRONCHITIS DURING RELAPSE

Yukhymenko O.

Key words: children, recurrent obstructive bronchitis, EBV, CMV, HSV.

In order to study the impact of replication of persistent infection EBV, CMV and HSV agents in the course of acute obstructive bronchitis we conducted DNA investigation of these pathogens in the saliva PCR technique in children with infection allergic recurrent obstructive bronchitis during relapse and in children of control group with acute respiratory disease. We assessed the levels of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IgE by ELISA by "Vector-Best" system (Novosibirsk, Russia). It was found that children with infection-associated recurrent obstructive bronchitis were significantly more often diagnosed to have EBV reactivation. It was also revealed that children with infectious-associated recurrent obstructive bronchitis in whom replication was determined in the saliva of EBV, demonstrated significantly higher levels of IL-6, IL-8, compared with patients whose salivary replication of the virus was absent. Levels of IL-10 were significantly higher in children who did not show EBV replication activity in the saliva. The persistent infection, including the EBV, causes an immunomodulatory effect on the course of the immune response in children with infection-associated allergic and recurrent obstructive bronchitis that is impacted by the direction of the dominant processes in the immune system.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

УДК 615.356+615.272.4:796

Гуніна Л.М., Безугла В.В., Вінничук Ю.Д.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ГАММА-БУТИРОБЕТАЇНУ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ: ВДАЛЕ СПОЛУЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ТА ЕРГОГЕННОЇ ДІЇ

Національний університет фізичного виховання і спорту України, м.Київ

На сьогодні дуже важливим завданням спортивної фармакології та спортивної кардіології є раціональний пошук та оцінка ефективності захисту серцево-судинної системи спортсменів, яка лімітує стимуляцію фізичної працездатності у більшості видів спорту і за неналежних умов кардіопротекції може стати головною причиною погіршення здоров'я та якості життя, а також раптової смерті спортсменів. Це завдання значно ускладнюється в сучасних умовах у зв'язку з постійним посиленням антидопінгових санкцій (заборонаю використання за два останні роки триметазидину та мельдонію), що значно обмежує можливості спортивних кардіологів. Тому найбільш обґрунтованим виходом із становища, що склалося, є використання метаболітотропних засобів, зокрема на основі гамма-бутіробетаїну (L-карнітину). Широкий спектр фізіологічної та біохімічної дії цієї речовини в організмі дає змогу в умовах навіть тривалих інтенсивних фізичних навантажень опосередковано вплинути на фізичну та розумову працездатність спортсменів. Комплексний вплив на організм засобів на основі гамма-бутіробетаїну дає можливість застосування його на усіх етапах підготовки з високою ефективністю кардіопротекторної та ергогенної дії.

Ключові слова: кардіопротектори, кардіоміоцит, спорт, фізичні навантаження, працездатність, гамма-бутіробетаїн.

Стаття виконана у рамках НДР "Здоров'язберігаюча технологія підвищення ефективності тренувальної та змагальної діяльності кваліфікованих спортсменів" (№ держреєстрації 0114U001532, термін виконання 2014-2015 рр.), грант МОН України, шифр теми 2.33.

Вступ

Спортивна кардіологія як наука і як клінічна дисципліна в теперішній час стає все більш значущою частиною усієї медицини спорту [33]. Це обумовлено не тільки тим, що основною причиною раптової смерті у спорті, не дивлячись на суттєве покращення лікарського контролю та вдосконалення лікувальної бази, залишаються саме кардіологічні проблеми [14, 36]. На сьогодні дуже важливим завданням спортивної фармакології та медицини спорту, зокрема, спортивної кардіології, є реалізація захисту серцево-судинної системи спортсменів, як основної системи, що, з одного боку, лімітує стимуляцію фізичної працездатності [18], а з іншого - за неналежних умов кардіопротекції може стати головною причиною погіршення здоров'я та якості життя спортсменів. Тому в сучасних складних умовах не припиняються пошуки ефективних та безпечних кардіопротекторів, які б водночас мали здатність виконувати саме таку подвійну функцію.

Згідно сучасних класифікацій, до класу кардіопротекторів включають лікарські засоби, які здатні покращувати окремо або разом декілька метаболічних ланок [12, 22]. Відразу слід підкреслити, що в спортивній кардіології можуть вико-

ристовуватися (і використовуються наразі) не тільки суто фармакологічні препарати, але й дієтичні добавки [6]. По-перше, це лікарські засоби, які здатні впливати на клітинний гомеостаз, по-друге, на іонний гомеостаз, а, по-третє, на структурно-функціональний стан клітинних та субклітинних мембран, попереджуючи таким чином їх незворотне пошкодження [3]. Саме такі властивості кардіопротективних засобів, з одного боку, створюють умови для незамінності їх для забезпечення якості життя атлетів у практиці спортивної медицини, а з іншого – стають необхідними складовими при формуванні здоров'язберігаючих фармакологічних програм стимуляції фізичної працездатності [2].

Мета дослідження

Систематизація даних відносно дозволених і заборонених на сьогодні у спорті кардіопротекторів для виокремлення найбільш ефективних та безпечних засобів.

Основна частина

Аналіз фармакологічних властивостей різних груп медикаментозних засобів дозволяє скласти висновок стосовно обов'язковості впливу таких субстанцій як мінімум на один метаболічний шлях з перерахованих з метою досягнення ан-

тиангінального або протигіпоксичного та/або антишемічного ефекту [5]. Сукупність наявних даних дозволила виокремити дві групи фармакологічних засобів з кардіопротекторними характеристиками: прямої дії (зменшують вираженість впливу екзо- та ендогенних факторів безпосередньо на кардіоміоцит в нормальних умовах тренувального процесу та при перенапруженні серця в спортсменів) і непрямой дії (знижують навантаження на міокард, зменшуючи таким чином вірогідність розвитку або попереджуючи гомеостатичні зрушення безпосередньо в серцевому м'язі, а також шляхом впливу на інші органи та системи, зокрема, печінку) [11].

Додатково група прямих кардіопротекторів може бути класифікована за основними точками прикладання їх метаболічної дії: ті, що моделюють клітинні мембрани; ті, що стабілізують клітинні мембрани; ті, що безпосередньо впливають на обмін речовин в міокарді [15, 40]. Під метаболічною терапією в кардіології, зокрема спортивній кардіології, досить часто розуміють поліпшення енергетичного метаболізму в серцевому м'язі шляхом фармакологічного керування процесами утворення та переносу енергії на рівні кардіоміоцитів без впливу на коронарний кровообіг та системну гемодинаміку [1, 15, 16]. Прикладом впливу лікарських засобів, що моделюють функцію клітинних мембран, є, наприклад, препарати групи антагоністів кальцію. Стабілізація клітинних мембран також відбувається за рахунок зменшення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів [9, 26], що сприяє більш ефективному використанню вуглеводів як джерела енергії, стабілізації мембран внутрішньоклітинних органел – мітохондрій та лізосом [10, 28]. Перелік препаратів даної групи включає триметазидин і мельдоній [24, 27] (заборонені Всесвітньою антидопінговою агенцією для використання у спортсменів у 2015 та 2016 роках відповідно), токоферолу ацетат, ретинолу ацетат, морфолінію-метил-триазоліл-тіоацетат (тіотриазолін), засоби на основі клітинних природних антиоксидантів – супероксиддисмутази (панаксод, орготеїн, пероксинорм) і церулоплазміну (біоцерулін), а також фосфокреатин (неотон). До речі, корисність останнього як ергогенного засобу в спортивній фармакології зараз підлягає сумніву [44].

В цьому аспекті застосування метаболітотропних засобів (МЗ), включаючи препарати та дієтичні добавки, має особливе значення, оскільки під час порушення регуляції обмінних процесів організм, який перебуває під впливом постійних інтенсивних фізичних навантажень, потребує регулярного (а часто й тривалого) введення ззовні того або іншого метаболіту у вигляді фармакологічного засобу, що суттєво збільшує медикаментозне навантаження на організм, підвищуючи ризик розвитку перехресної взаємодії та побічних ефектів [4]. Останні ж, в свою чергу, можуть ставати чинниками відсторонення спортсменів

від тренувального процесу [16]. Тому одним з найбільш цінних в цьому відношенні якостей у МЗ є мінімальна кількість побічних ефектів. Переваги МЗ порівняно з іншими лікарськими субстанціями полягають також у тому, що вони є більш близькими або ідентичними біологічним субстратам, внаслідок чого менш токсичними для організму. У самому загальному вигляді цим засобам притаманні наступні характерні властивості [29, 40], що є корисними для застосування у практиці спортивної підготовки [6, 16, 19]:

1. багатовекторність корекції порушень параметрів гомеостазу (гематологічний, біохімічний, ендокринний, імунологічний, енергозабезпечення клітин, функціональний стан мембран та ін.);

2. довготривалі адаптаційні ефекти, що проявляються при використанні засобів метаболічної дії;

3. переважно природне походження (або близькість за структурою до природних речовин) і мінімум побічних ефектів.

Залежно від переважаючого механізму кардіопротекторної дії усі МЗ умовно можна розподілити на три групи. До першої належать засоби, які поліпшують енергетичні процеси у клітині. Вони потенційно здатні відновлювати енергозабезпечення у пошкоджених кардіоміоцитах. Ці ефекти притаманні макроергічним фосфатам (АТФ, креатинфосфат, інозин, фосфаден), інгібіторам ліполітичних процесів (нікотинава кислота, антиоксиданти), ферментам та електрон-акцепторним речовинам (цитохром С, кофермент Q10), γ -бутіробетайну (L-карнітину) [41], вже зазначеним вище триметазидину і мельдонію [20].

Другу групу складають МЗ, які сприяють збільшенню резистентності клітинної мембрани. Це, зокрема, стабілізатори клітинних мембран (фосфоліпіди, α -токоферолі, пробукол, есенціале, ліпін, ненасичені жирні кислоти, β -каротин), інгібітори вільнорадикальних процесів (метіонин, унітиол, мексидол, флавіни, кверцетин, рутин, епаргрісеовит та ін.), блокатори фосфоліпаз (цефарансин, хлорпромазин, антагоністи кальцію та ін.) та інгібітори метаболізму арахідонової кислоти (нестероїдні протизапальні препарати усіх генерацій). Захисна дія цих засобів полягає в зменшенні активності перекисного окиснення ліпідів [28], що сприяє більш ефективному використанню донаторів енергії [42].

Нарешті, третю групу МЗ складають лікарські засоби, що посилюють відновні процеси у клітинах шляхом стимуляції синтезу нуклеїнових кислот (рибоксин, інозин та його аналог – інозіе- F , адексор, дибикор) [4]. Умовно до цих препаратів належить езофосфина (фруктозо-1,6-дифосфат), яка не тільки гальмує утворення вільних реакційноздатних радикалів кисню в кардіоміоцитах, але й приводить до збільшення активності ензиму фосфофруктокінази та є проміжним продуктом окиснення вуглеводів, і тому – попередником утворення АТФ. Цей препарат та-

кож сприяє притоку іонів K^+ у клітину, тим самим здійснюючи позитивний вплив на скорочувальну здатність міокарда та м'язів [17, 43].

До кардіотропних засобів, які дуже часто використовуються у практиці спортивної підготовки, належать засоби для корекції іонних потоків, а, відповідно - внутрішньоклітинного вмісту іонів калію, яскравим представником яких є еталонний препарат панангин (*seu* аспаркам) [5, 13, 21], дієтичні добавки калійнормин, вітакалій та ін.) та метаболітотропні засоби, що допомагають утворенню енергозберігаючих фосфатів (АТФ-лонг, аденозин, рибоксин, інозие-Ф, неотон, езафосфина та ін.); препарати лікарських рослин (рідкий екстракт глоду колючого, настойка собачої кропиви, кратал та ін.). Стійкість міокарда до гіпоксії, яка притаманна інтенсивним фізичним навантаженням, підвищують засоби, що володіють здатністю покращувати процеси енергозабезпечення (заборонені триметазидин і мільдоній, вищеназвані натрію аденозинтрифосфат і АТФ-лонг, сукцинат та інші метаболіти циклу Кребса, кислота глутамінова, аспаркам, тощо), а також такі електрон-акцептори, як аскорбінова кислота і рибофлавін. До поширених у спорті незаборонених кардіотропних фармакологічних засобів належать також антиоксиданти (токоферолу ацетат, ліпін, есенциале, кверцетин, церулоплазмін, епаргрісеовіт та ін.) [19].

У практиці спортивної кардіології застосовуються також засоби, які знижують потребу міокарда у кисні та поліпшують його кровопостачання, що, в першу чергу, пов'язано із утворенням оксиду азоту [30]. Такі фармакологічні засоби сприяють зменшенню об'єму циркулюючої крові, кінцевого діастолічного тиску, поліпшенню кровопостачання субендокардіальних шарів міокарда, зниженню навантаження на нього і потребі його у кисні, а також нормалізують обмін (особливо енергетичний) речовин у міокардіоцитах та ендотеліоцитах [37]. При визначенні ефективності таких фармакологічних засобів поряд з оцінкою біохімічних та гематологічних параметрів гомеостазу повинні здійснюватися процедури, які допомагають дослідити функціональний стан серцево-судинної системи спортсмена на етапах підготовки, зокрема, електро- та ехокардіографія.

Особливу увагу серед МЗ у практиці спортивної кардіології приділяється засобам, які здатні поліпшувати енергозабезпечення міокарда. Серед них, на наш погляд, важлива роль належить L-карнітину (*англ.* L-carnitine; *син.* левокарнітин, вітамін B_6 , вітамін B_{11}) – природній субстанція, яка за структурою є γ -бутиробетайном та споріднена вітамінам групи В, саме за що L-карнітин часто називають вітаміноподібною речовиною; проте вітаміном у чистому вигляді він не є, оскільки організм за нормальних умов може синтезувати його в достатній кількості. Рівень L-карнітину є гомеостатичним, тобто весь його надлишок ефективно виводиться з організму і

понаднормово він не нагромаджується. Основна фізіологічна роль L-карнітину – транспорт довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії крізь внутрішню мембрану цих субклітинних структур безпосередньо у кристи, де й відбувається аеробний метаболізм жирних кислот з вивільненням енергії [39]. Як довели результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в 2007 році в Італії, призначення L-карнітину в добовій дозі 2 г протягом 6 міс приводило до активізації фізичної та розумової діяльності; піддослідні особи визначали поліпшення настрою, підвищення витривалості та працездатності, ріст загального тонусу [35]. L-карнітин володіє антиоксидантною активністю, сприяє збільшенню накопичення АТФ і креатинфосфату, пом'якшує прояви окисного стресу [28, 34] і, таким чином, опосередковано позитивно впливає на скорочувальну здатність міокарду [38].

Виключне значення L-ізоформи карнітину (D-ізомер не є фізіологічно активним) для метаболічних процесів організму стає очевидним в умовах значних витрат енергетичних ресурсів, наприклад, у випадку інтенсивних захворювань, інтенсивних фізичних та/або емоційних навантажень, а також при незбалансованому харчуванні. Крім поліпшення процесів обміну та росту, L-карнітин також володіє іншими важливими властивостями для практики підготовки спортсменів, зокрема, сприяє зменшенню ознак фізичного та психічного перенапруження, здійснює кардіо-, гепато- та нейропротективну дію, а також має помітні імуностимулюючі здатності [8, 25, 32].

Медикаментозні засоби на основі L-карнітину володіють антиаритмічною та стрес-протективною дією і здатні підвищувати поріг резистентності до фізичного навантаження [35], прискорювати перебіг процесів постнавантажувального відновлення шляхом донатації енергії та компенсації лактат-ацидозу; водночас L-карнітин сприяє зниженню ступеня цитолізу міоцитів під час інтенсивних навантажень [22, 23]. Оскільки тренувальний і змагальний процес кваліфікованих спортсменів супроводжується використанням значної кількості енергії в клітинах, у тому числі, в кардіоміоцитах, відсутність адекватної метаболічної підтримки призводить до порушення структури та функціонального стану м'язових волокон серця та заміщенню їх сполученою тканиною. Таким чином, подібні зрушення створюють основу не тільки зниження скорочувальної здатності міокарду, але й небезпечні можливості розвитку перенапруження і різних патологічних станів (наприклад, міокардіосклерозу), аж до раптової серцевої смерті спортсменів.

Слід відзначити, що у зв'язку з посиленням вимог Всесвітньої антидопінгової агенції, починаючи з 2015 року не можна використовувати кардіотропні субстанції, заборонені по класу S4 "Гормони та метаболічні модулятори", зокре-

ма, триметазидин (Предуктал^{MR}), а з 2016 року заборонений й мельдоній – структурний аналог гамма(γ)-бутіробетаїну (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат), фармакологічними представниками якого є Ангіокардил, Вазомаг, Метамакс, Мідолат, Мілдроксин, Мілдронат, Капікор, Олвасол та ін.; під заборону знаходяться також похідні самого мельдонію, зокрема, мельдонію метонат (український препарат Вазпро®).

Гамма-бутіробетаїн є прекурсором ендогенного L-карнітину, з чого можна зробити висновок, що він не належить до чужорідних для організму хімічних субстанцій, а його ефекти відзначаються фізіологічними потребами клітин в умовах ішемії та гіпоксії. Відомо, що застосування препаратів на основі синтетичних структурних аналогів γ-бутіробетаїну, до яких мельдоній, пригнічуючи активність ферменту γ-бутіробетаїнгідроксидази, призводить до зменшення транспорту довголанцюгових жирних кислот крізь мембрани мітохондрій і заважає накопиченню у клітинах активованих форм ненасичених жирних кислот – похідних ацилкарнітину та ацилкоферменту А [31], попереджуючи таким чином їх негативний вплив. Іншою відомою на сьогодні точкою прикладання впливу γ-бутіробетаїну в організмі є також його дія на переніс органічних катіонів за допомогою транспортеру типу 2 (OCTN2) з наступними адаптивними змінами в гомеостазі клітинної енергії [27].

Внаслідок зниження концентрації ендогенного L-карнітину посилено синтезується γ-бутіробетаїн, для якого характерні також вазодилататорні властивості. В умовах гіпоксії та ішемії тканин структурні аналоги γ-бутіробетаїну відновлюють баланс між доставкою кисню та його витратою клітинами [41], попереджують порушення транспорту АТФ, водночас з цим активують гліколіз, що відбувається без додаткового витрачання кисню [31]. Сучасна спортивна фармакологія позиціонує структурні аналоги γ-бутіробетаїну як субстанції, що поліпшують якість життя атлетів, тобто у даному випадку мова не йде про пряме підвищення працездатності, а лише про протекторну дію препаратів на основі мельдонію.

З урахуванням заборони таких кардіопротекторів для захисту міокарду від метаболічних зрушень, притаманних спорту вищих досягнень, в розпорядженні будь-якого спортивного лікаря і кардіолога, зокрема, залишається не так багато низькотоксичних і водночас ефективних фармакологічних препаратів.

На сьогодні в Україні зареєстровано декілька лікарських препаратів на основі L-карнітину, зокрема вітчизняні триметабол, кардонат, стифімоп, а також зарубіжні карніель (елькар) і гепадіф, які можуть бути застосовані як альтернатива синтетичним аналогам γ-бутіробетаїну. Існують дослідження щодо можливості та доцільності застосування одного з вітчизняних препара-

тів на основі природного L-карнітину – кардонату – для стимуляції фізичної працездатності при збереженні високого профілю його безпеки для спортсменів [7]. Унікальність фармакологічної композиції кардонату полягає в особливому сполученні найважливіших амінокислот та вітамінних факторів, які не тільки здатні попереджувати розвиток або сприяти корекції дефіциту L-карнітину в організмі, але й беруть участь в регуляції процесів пластичного та енергетичного обміну, нормалізації функціонування тканин і органів, а також належать до кофакторів підтримки гомеостазу організму в цілому. Такі властивості дозволили нам позиціонувати кардонат як незаборонений анаболічний препарат з цитопротекторною дією, який бере участь у підтримці функціонального стану міокарду, що й обумовлює раціональність та безпеку застосування цього лікарського препарату в спортивній кардіології з метою збереження стану здоров'я та якості життя юних і кваліфікованих спортсменів.

Висновки

1. Для зниження лікарського навантаження на організм, профілактики виникнення визначеного спектру побічних явищ у спортсменів під час лікування кардіологічної патології, а також з метою підтримки скорочувальної здатності міокарду та функціонального стану серцево-судинної системи в умовах інтенсивних фізичних навантажень більш раціональним представляється використання фармакологічних засобів метаболічного та метаболітотропного характеру.

2. Одним з таких представників є вітаміноподібна субстанція L-карнітин, яка, забезпечуючи підтримку широкого спектру біохімічних та фізіологічних процесів, створює обґрунтовані передумови для застосування фармакологічних засобів на його основі як для профілактики і лікування у спортсменів перенапруження серця та кардіологічних захворювань, в патогенезі яких лежать метаболічні перебудови (початкові стадії кардіоміопатії), так і для підтримки ергогенних властивостей організму. При цьому не порушуються вимоги антидопінгових інстанцій та не створюються умови для відсторонення спортсменів від змагального процесу.

Перспективи подальших досліджень полягають, по-перше, в пошуку нових кардіотропних фармакологічних засобів для спорту з одночасною ергогенною дією, по-друге, у проведенні поглибленого аналізу ефективності існуючих та новостворених метаболітотропних засобів на основі γ-бутіробетаїну.

Література

1. Барсуков А.В. Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца: от теории к реальной клинической практике / А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской // Consilium medicum. Кардиосоматика. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 11–17.
2. Белоцерковский З.Б. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов / З.Б. Белоцерковский, Б.Г. Любина. – М.: Сов. спорт, 2012. – 548 с.

3. Богуш А.В. Влияние применения кардиоцитопротекторов при кардиохирургических вмешательствах на развитие миокардиальной дисфункции в послеоперационном периоде / А.В. Богуш, А.Ю. Сморгалов, Ю.Д. Бричкин, Е.В. Сандалкин // Мед. альманах. – 2015. – № 3 (38). – С. 120–124.
4. Безопасность лекарств. Руководство по фармадзору / [А.П. Викторов, В.И. Мальцев, Ю.Б. Белоусов и др.]; под общ. ред. Викторова А.П. – К.: МОРИОН, 2007. – 239 с.
5. Гаврилова Е.А. Современные представления об адаптации аппарата кровообращения к физическим нагрузкам / Е.А. Гаврилова, А.О. Шеренков, В.В. Давыдов // Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2007. – № 4. – С. 133–139.
6. Фармакология спорта; под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы / [Н.А. Горчакова, Я.С. Гудивок, Л.М. Гунина и др.]. – К.: Олимп. лит.-ра, 2010. – 639 с.
7. Гунина Л.М. Место метаболитотропного препарата "кардонат" в практике подготовки высококвалифицированных гребцов на байдарках и каноэ / Л.М. Гунина, В.В. Безуглая, О.А. Чередниченко // Научные труды НИИФКиС Республики Беларусь. – 2013. – Вып. 13. – С. 224–229.
8. Гунина Л.М. Влияние метаболитического полипротектора Кардонат на толерантность квалифицированных спортсменов к физическим нагрузкам / Лариса Гунина, Сергей Олишевский, Роза Гуменюк [и соавт.] // Наука в олимп. спорте. – 2013. – № 1. – С. 56–60.
9. Гунина Л.М. Метаболічні аспекти впливу фізичних навантажень: оксидативний стрес та адаптація / Л.М. Гунина, О.В. Носач // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – № 4. – С. 237–243.
10. Гунина Л.М. Механізми реалізації ергогенних властивостей антиоксидантних засобів за інтенсивних фізичних навантажень у кваліфікованих спортсменів: автореф. дис. ... д-ра біол. наук: спеціальність 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Л.М. Гунина. – К., 2015. – 36 с.
11. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Рос. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137–143.
12. Киричек Л.Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л.Т. Киричек, М.Г. Шербань // Междунар. мед. журнал. – 2012. – № 2. – С. 103–108.
13. Косарев В.В. Панангин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Рос. мед. журн. – 2012. – Т. 34. – С. 1660–1664.
14. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть / Н.А. Мазур. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2003. – 148 с.
15. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы / Г.А. Макарова – М.: Сов. спорт, 2013. – 231 с.
16. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов / Г.А. Макарова. – М.: Сов. спорт, 2003. – 160 с.
17. Рубашкин А.А. Расчет потоков K^+ , Na^+ и Cl^- через плазматическую мембрану животной клетки с Na^+/K^+ -насосом, котранспортерами НКСС и NS и ионными каналами с учетом невольмановского выпрямления в K^+ -каналах. Норма и апоптоз / А.А. Рубашкин, В.Е. Юринская, А.А. Веренинов // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 7. – С. 568–573.
18. Смоленский А.В. Кардиальные факторы, лимитирующие физическую работоспособность спортсменов / А.В. Смоленский, А.В. Михайлова // ЛФК и массаж. – 2009. – № 7. – С. 22–26.
19. Спортивная фармакология и диетология; под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. – М.-СПб.-К.: Диалектика, 2008. – С.17–34, 135–145.
20. Усачева Е.В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е.В. Усачева // Рос. мед. журн. – 2016. – № 9. – С. 546–559.
21. Федорова О.А. Препараты калия и магния в современной клинической практике / О.А. Федорова // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1(99). – С. 69–75.
22. Чекман И.С. Кардиопротекторы – клинико-физиологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, В.О. Минцер // Укр. мед. журн. – 2003. – № 6 (38). – С. 18–25.
23. Кардиопротекторы / [И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова и др.]. – К.: Наукова думка, 2005. – 204 с.
24. Чистякова Ю.С. Эффективность применения Предуктала^{MR} у спортсменов с патологическим спортивным сердцем / Ю.С. Чистякова, Л.М. Гунина // Людина, спорт і здоров'я. Мат. II Всеукр. з'їзду фахівців із спорт. мед. та лікувальної фізкультури. – К., 2008. – С. 86.
25. Brass E.P. Carnitine and sports medicine: use or abuse? / E.P. Brass // Annal. N.-Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 67–78.
26. Circu M. L. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis / M.L. Curce, T.Y. Aw // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 48, N 6. – P. 749–762.
27. Dambrova M. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts // Pharmacol Res. – 2016 [Electronic resource] pii:S1043-6618(15)30171–7.
28. Djordjevic D. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players // D. Djordjevic, D. Cubrilo, M. Macura [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2011. – Vol. 351, N 1-2. – P. 251–259.
29. Ferrari R. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 79–91.
30. Goto C. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans / C. Goto, K. Nishioka, T. Umemura [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 20, N 8. – P. 825–830.
31. Inoue F. Effect of sports activity on carnitine metabolism. Measurement of free carnitine, gamma-butyrobetaine and acylcarnitines by tandem mass spectrometry / F. Inoue, N. Terada, H. Nakajima [et al.] // J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl. – 1999. – Vol. 731, N 1. – P. 83–88.
32. Karanth J. Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise / J. Karanth, K. Jeevaratnam // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2005. – Vol. 75, N 5. – P. 333–339.
33. Kindermann W. Die physiologische herzhypertrophie (sportherz) / W. Kindermann, J. Scharhag // Dtsch. Z. für Sportmed. – 2014. – N 12. – S. 327–332 (Article in Dutch).
34. La Guardia P.G. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q10 against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation / P.G. La Guardia, L.C. Alberici, F.G. Ravagnani, R.R. Catharino, A.E. Vercesi // Front Physiol. – 2013. – N 4. – P. 103–107.
35. Malaguarnera M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, L. Cammalleri, M.P. Gargante [et al.] // Am. J. Clin. Nutrition. – 2007. – Vol. 86, N 6. – P. 1738–1744.
36. Maron B.J. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death / B.J. Maron, A. Pelliccia // Circulation. – 2006. – Vol.114, N 15. – P. 1633–1644.
37. Martindale J.J. Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization / J.J. Martindale, J.M. Metzger // J. Mol. Cell Cardiol. – 2013. – Vol. 67C. – P. 26–37.
38. Pandareesh M.D. Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats / M.D. Pandareesh, T. Anand // J. Physiol. Biochem. – 2013. – Vol. 82. – P. 132–141.
39. Pistone G. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue / G. Pistone, A. Marino, C. Leotta [et al.] // Drugs Aging. – 2003. – Vol. 20. – P. 761–767.
40. Rosano G.M. Metabolic therapy: an important therapeutic option for the treatment of cardiovascular diseases / G.M. Rosano, G. Barbaro // Curr. Pharm. Res. – 2008. – Vol. 14, N 25. – P. 2519–2520.
41. Skagen K. The Carnitine-butyrobetaine-trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis / K. Skagen, M. Trøseid, T. Ueland [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 247. – P. 64–69.
42. Wallace D.C. Mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine / D.C. Wallace // Ann. Rev. Genet. – 2005. – Vol. 39. – P. 359–407.
43. Zhu Z. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels modulate skeletal muscle function under low-intensity workloads / Z. Zhu, A. Sierra, C.M. Burnett [et al.] // J. Gen. Physiol. – 2014. – Vol. 143, N 1. – P. 119–134.
44. Sportwiki: Pharmacology [Electronic resource] - Access mode <http://sportwiki.to/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F>

Реферат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГАММА-БУТИРОБЕТАИНА В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: УДАЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО И ЭРГОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ.

Гунина Л.М., Безуглая В.В., Винничук Ю.Д.

Ключевые слова: кардиопротекторы, кардиомиоцит, спорт, физические нагрузки, работоспособность, гамма-бутиробетайн.

В настоящее время очень важной задачей спортивной фармакологии и спортивной кардиологии является рациональный поиск и оценка эффективности защиты сердечнососудистой системы спортсменов, которая лимитирует стимуляцию физической работоспособности в большинстве видов спорта и при ненадлежащей кардиопротекции может стать главной причиной ухудшения здоровья и качества жизни, а также внезапной смерти спортсменов. Эта задача значительно усложняется в современных условиях в связи с постоянным ужесточением антидопинговых санкций (запретом использования за два последних года триметазидина и мельдония), что значительно ограничивает возможности спортивных кардиологов. Поэтому наиболее обоснованным выходом из сложившегося положения является использование метаболитотропных средств, в частности на основе гамма-бутиробетайна (L-карнитина). Широкий спектр физиологического и биохимического действия этой субстанции в организме дает возможность даже в условиях длительных интенсивных физических нагрузок опосредованно повлиять на физическую и умственную работоспособность спортсменов. Комплексное действие на организм фармакологических средств на основе гамма-бутиробетайна дает возможность его использования на всех этапах подготовки с высокой эффективностью кардиопротекторного и эргогенного эффекта.

Summary

PHARMACOLOGICAL AGENTS BASED ON GAMMA-BUTYROBETAINE IN SPORTS MEDICINE: GOOD COMBINING OF CARDIOPROTECTIVE AND ERGOGENIC EFFECTS.

Gunina L.M., Bezuglaya V.V., Vinnichuk Yu.D.

Key words: cardioprotectors, cardiomyocyte, sport, exercise, efficiency, gamma-butyrobetaine.

At present, one of the important task of sport pharmacology and sport cardiology is searching for and assessing of the effectiveness of the measures aimed at protecting the cardiovascular system of athletes, which limits the stimulation of physical performance in most sports and in cases of improper cardioprotection can be a major cause of ill health and quality of life, as well as the sudden death of athletes. This problem is much more complex in modern conditions due to the continuous toughening of anti-doping sanctions (ban on the use of trimetazidine and meldonium the last two years), which greatly limits the ability of sports cardiologists. Therefore, the most reasonable way out of this situation is to use metabolite tropic agents, and in particular those on the basis of gamma-butyrobetaine (L-carnitine). A wide spectrum of physiological and biochemical actions of this substance in the body makes it possible even in conditions of prolonged strenuous downloads indirectly to influence the physical and mental fitness of athletes. The complex pharmacological effect produced by means of gamma-butyrobetaine on the body enables its use at all stages of the sport training with high cardioprotective ergogenic effect.

УДК 616.379 – 008.64:577.114

Давидова Н.В.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

В основі розвитку цукрового діабету лежить активація вільнорадикальних процесів окиснення біомолекул. З огляду на це, потужний ендогенний антиоксидант мелатонін викликає особливий інтерес. Метою дослідження було дослідити вплив мелатоніну на окремі біохімічні показники плазми крові щурів за умов алоксанового діабету. Експериментальний цукровий діабет викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 5%-го розчину алоксану моногідрату в дозі 150 мг/кг. Встановлено, що алоксановий діабет супроводжувався зростанням концентрації глюкози в плазмі крові щурів (у 2,26 та 1,88 рази), загального холестерину (на 48% та 41%), сечовини (на 98,9% та 66,2%), креатиніну (на 86% і 65,9%) та зниженням активності лужної фосфатази (на 58,3% та 25,5%) на 7 та 14 добу експерименту відповідно в порівнянні із контролем. Введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг маси тіла щоденно впродовж 14 діб на фоні алоксанового діабету сприяло зменшенню вмісту глюкози та креатиніну, нормалізації вмісту загального холестерину, сечовини, активності лужної фосфатази в плазмі крові щурів.

Ключові слова: цукровий діабет, алоксан, мелатонін, щури, холестерин, сечовина, креатинін, лужна фосфатаза.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Стрес-індуковані морфофункціональні та біохімічні зміни структур хронопериодичної і гепато-ренальної систем у ссавців», № державної реєстрації 0114U002472.

Вступ

Незважаючи на багаторічне вивчення цукрового діабету (ЦД) і використання нових сучасних методів лікування, хвороба продовжує прогресувати, особливо в промислово розвинених країнах. Його поширеність становить 5-6% і має тенденцію до збільшення, в першу чергу, у вікових групах старше 40 років [2]. ЦД супроводжується порушенням вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, що призводить до формування цілої низки різноманітних ускладнень, які в свою чергу ведуть до ранньої інвалідизації та летальності.

З огляду на мультифакторність розвитку ЦД, найбільш доцільним вважають патогенетичний підхід до лікування цього захворювання, що передбачає застосування антидіабетичних засобів з різними механізмами дії. В основі розвитку ЦД лежить активація вільнорадикальних процесів окиснення біомолекул [7]. З огляду на це, потужний ендогенний антиоксидант мелатонін викликає особливий інтерес. Тривалий час основними показаннями до застосування мелатоніну були розлади циркадного ритму при зміні часових поясів, безсоння, зниження розумової і фізичної працездатності, усунення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер [1]. Протягом останніх років отримано чимало доказів позитивного впливу мелатоніну за умов різноманітних патологій, зокрема, гіпертонічної хвороби, гепатитів та цирозів, пухлинних процесів, функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, ендокринних розладів. Експериментально доведений вплив мелатоніну на секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, обговорюють можливу роль дефіциту мелатоніну в розвитку резистентності периферійних тканин до інсуліну [2, 3, 8].

Мета дослідження

Дослідити вплив мелатоніну на окремі біохімічні показники плазми крові щурів за умов алоксанового діабету.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 50 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 160-180г. Тварин утримували за умов віварію згідно із санітарними нормами і на стандартному харчовому раціоні. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Модель експериментального цукрового діабету викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 5%-го розчину алоксану моногідрату в дозі 150 мг/кг після 24-годинного голодування із вільним доступом до води. Тварини були розділені на підгрупи: 1) контрольні тварини; 2) тварини з явним цукровим діабетом (базальна глікемія 12,8-17,2 ммоль/л); 3) тварини з явним діабетом, яким інтрагастрально вводили мелатонін в дозі 10 мг/кг о 8⁰⁰ щодня. Тварин забивали декапітацією під легким ефірним наркозом на 7 та 14 добу експерименту. В плазмі крові щурів визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, загального холестерину за методом Ілька, сечовини діацетилмонооксимним методом, креатиніну при взаємодії його з пікриновою кислотою та активність лужної фосфатази з використанням наборів реактивів «Філісіт-діагностика». Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм "Statistica7.0", використовуючи критерій Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Найбільш поширеною експериментальною моделлю ЦД є алоксановий діабет. Алоксан ви-

бірково вражає β -клітини підшлункової залози, що призводить до розвитку інсулінової недостатності різної тяжкості [7, 9]. Дефіцит інсуліну призводить до зниження проникності клітинних мембран для глюкози, що усупереч наявності великої кількості енергетичних субстратів, спричиняє розвиток енергетичного дефіциту на клітинному рівні [5]. Гальмування процесу фосфорилювання глюкози, послаблення гліколітичних процесів за умов дефіциту інсуліну викликає перемикання енергозабезпечення клітин на ліпиди

та білки, що викликає їх посилений розпад на фоні пригнічення циклу Кребса. Ці зміни призводять до неповної утилізації вуглеводів тканинами і появи гіперглікемії [4,9].

Нами встановлено, що вміст глюкози в крові щурів з алоксановим ЦД був у 2,26 та 1,88 рази вищим відносно показників інтактних тварин на 7 та 14 добу експерименту відповідно, що свідчить про виражену гіперглікемію в результаті токсичного впливу на організм щурів алоксану в апробованій дозі (табл.).

Таблиця

Біохімічні показники плазми крові щурів за умов алоксанового діабету та введення мелатоніну ($m \pm M$, $n=6$)

Досліджувані показники		Глюкоза, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Лужна фосфатаза, ммоль/с*л
Контроль		5,28 \pm 0,512	1,75 \pm 0,124	7,30 \pm 1,131	47,8 \pm 2,21	1161,6 \pm 146,5
7 доба	діабет	12,16 \pm 2,665*	2,58 \pm 0,136*	14,52 \pm 1,335*	88,9 \pm 9,35*	484,4 \pm 163,4*
	діабет + мелатонін	6,84 \pm 0,251*	2,13 \pm 0,176	6,13 \pm 1,080	69,7 \pm 8,31*	887,5 \pm 126,8*
14 доба	діабет	10,12 \pm 1,316*	2,46 \pm 0,131*	12,13 \pm 4,329*	79,3 \pm 6,18*	865,4 \pm 120,2*
	діабет + мелатонін	7,22 \pm 1,036*	1,92 \pm 0,172	7,44 \pm 2,516	68,1 \pm 7,94*	905,4 \pm 138,7

Примітка: * – вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ($p \leq 0,05$).

Алоксановий діабет супроводжувався зростанням концентрації загального холестерину в плазмі крові щурів на 7 добу на 48%, на 14 добу – на 41% вище рівня тварин контрольної групи. Гіперхолестеринемія, що розвивається при недостатності інсуліну, пояснюється надлишковим утворенням попередників для синтезу холестерину – ацетоацетової кислоти й ацетил-КоА внаслідок порушення використання їх для синтезу жирних кислот та окиснення в циклі Кребса.

Порушення, які виникали на фоні інсулінової недостатності й пов'язані з підвищеним розпадом білка, що інтенсивно використовується у процесах глюконеогенезу, проявилися зростанням концентрації сечовини в плазмі крові на 98,9 % та 66,2 % на 7 та 14 доби експерименту. Рівень креатиніну у крові піддослідних щурів зріс на 86% і 65,9% на 7 та 14 доби експерименту, і досяг 88,9 \pm 9,35 мкмоль/л і 79,3 \pm 6,18 мкмоль/л відповідно при його рівні у контрольних тварин 47,8 \pm 2,21 мкмоль/л. Визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові дозволяє з'ясувати стан гепатобіліарної системи, яка зазнає патологічних змін внаслідок діабетичної гепатопатії в 64-88% хворих. Нами встановлено, що алоксановий діабет супроводжувався зниженням активності лужної фосфатази в сироватці крові щурів на 58,3 % на 7 добу та на 25,5 % на 14 добу експерименту в порівнянні із тваринами контрольної групи.

В основі патогенезу алоксанової моделі цукрового діабету лежить токсичне ураження β -клітин внаслідок посиленої генерації алоксаном активних форм кисню [9]. У присутності внутрішньоклітинних тіолів, особливо глутатіону, алоксан здатний генерувати активні форми кисню з утворенням продукту відновлення діалурової кислоти. Аутоокиснення останньої генерує супероксидні радикали, пероксид водню, а за присутності заліза – гідроксильні радикали. Гідроксиль-

ні радикали відіграють основну роль у загибелі β -клітин, що мають особливо низький антиоксидантний захист, і подальшому розвитку інсулінзалежного діабету [7]. Отже, шляхом попередження утворення активних форм кисню, можна запобігти руйнуванню β -клітин і протидіяти розвитку алоксанового діабету.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) – гормон шишкоподібної залози, потужний ендогенний антиоксидант. На відміну від більшості інших внутрішньоклітинних антиоксидантів, присутність мелатоніну й, отже, його антиоксидантну активність визначено у всіх клітинних структурах, включаючи ядро [1]. Механізм антиоксидантної дії мелатоніну пов'язують з його здатністю нейтралізувати вільні радикали, знижувати рівень індукованого оксиду азоту, активувати ферменти антиоксидантного захисту [6].

Встановлено, що значення базальної глікемії при введенні мелатоніну експериментальним тваринам, хоча і були нижчими від показників у щурів з індукованим ЦД, але не досягали рівня інтактних тварин (табл.). Виявлений позитивний вплив мелатоніну на показники ліпідного і білкового обміну. Введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг тваринам із моделлю алоксанового діабету сприяло зниженню концентрації загального холестерину в плазмі, яка залишалась вище рівня контролю на 22% на 7 добу експерименту, та вірогідно не відрізнялась від контрольного рівня на 14 добу. Вміст сечовини та креатиніну в плазмі крові діабетичних тварин також мали позитивну динаміку. Вже на 7 добу експерименту введення мелатоніну викликало нормалізацію вмісту сечовини в плазмі крові діабетичних тварин. Вміст креатиніну в плазмі крові щурів, які отримували мелатонін, мав тенденцію до зниження, проте залишався вище рівня контрольної групи на 7 добу експерименту – на 45,8%, а на 14 добу – 42,3%. Введення мелатоніну сприяло й нор-

малізації активності лужної фосфатази, яка на 7 добу експерименту була нижчою контролю на 23,6%, а на 14 добу вірогідно не відрізнялась від тварин контрольної групи. Отримані дані свідчать про гепатопротекторну дію мелатоніну за умов алоксанового діабету.

Висновки

Введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг маси тіла на фоні алоксан-індукованого ЦД сприяло зниженню проявів негативних наслідків метаболічних змін у піддослідних тварин: зменшенню вмісту глюкози та креатиніну, нормалізації вмісту загального холестерину, сечовини, активності лужної фосфатази в плазмі крові щурів.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчити вплив мелатоніну на біохімічні показники крові та органів щурів за умов алоксанового діабету та зміненого фотоперіоду.

Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин, роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. - СПб. : Издательство "Система", 2007. - 40 с.
2. Антонюк-Щеглова І.А. Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу / І.А. Антонюк-Щеглова // Ендокринологія. - 2013. - Т. 18, № 4. - С. 32-38.
3. Бухтіярова І.П. Роль хронофізіологічного маркера мелатоніну в розвитку цукрового діабету / І.П. Бухтіярова, С.М. Дроговоз, Т.Д. Бахтеева, А.В. Кононенко // Клінічна фармація. - 2011. - Т. 15, № 3. - С. 10-12.
4. Данченко С.П. Особливості впливу таурину та гліцину на організм щурів за алоксан-індукованого цукрового діабету / С.П. Данченко, Н.М. Полякова, С.П. Весельський // Медична хімія. - 2013. - Т. 15, №1 (8). - С. 30-33.
5. Жаркова Н.В. Изменения показателей азотистого обмена при острой алкогольной интоксикации у крыс с аллоксановым диабетом / Н.В. Жаркова, П.П. Потапов, А.Ю. Стельмах // Биомедицинская химия. - 2012. - Т. 58, Вып. 2. - С. 220-223.
6. Іванків Я. І. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу здорових тварин за введення мелатоніну / Я. І. Іванків, О. М. Олещук // Медична та клінічна хімія. - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 39-42.
7. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета / Л.А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2013. - № 3. - С. 26-29.
8. Espino J. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders / J. Espino, J.A. Pariente, A.B. Rodríguez // World J. Diabetes. - 2011. - Jun 15; 2(6). - P.82-91.
9. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // Physiol. Res. - 2001. - Vol. 50. - P. 536-546.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ОТДЕЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Давыдова Н.В.

Ключевые слова: сахарный диабет, аллоксан, мелатонин, крысы, холестерин, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза.

В основе патогенеза сахарного диабета лежит активация свободнорадикальных процессов окисления биомолекул. Учитывая это, мощный эндогенный антиоксидант мелатонин вызывает особый интерес. Целью исследования было изучить влияние мелатонина на отдельные биохимические показатели плазмы крови крыс при аллоксановом диабете. Экспериментальный сахарный диабет вызвали путем однократного внутрибрюшинного введения 5%-го раствора аллоксана моногидрата в дозе 150 мг/кг. Установлено, что аллоксановый диабет сопровождался ростом концентрации общего холестерина в плазме крови крыс (на 48% и 41%), мочевины (на 98,9% и 66,2%), креатинина (на 86% и 65,9%) и снижением активности щелочной фосфатазы (на 58,3% и 25,5%) на 7 и 14 сутки эксперимента соответственно по сравнению с контролем. Введение мелатонина в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 14 дней на фоне аллоксанового диабета способствовало уменьшению содержания глюкозы и креатинина, нормализации содержания общего холестерина, мочевины, активности щелочной фосфатазы в плазме крови крыс.

Summary

CHARACTERISTICS OF INFLUENCE PRODUCED BY MELATONIN ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RAT BLOOD PLASMA AT ALLOXAN DIABETES

Davydova N.V.

Key words: diabetes mellitus, alloxan, melatonin, rats, cholesterol, urea, creatinine, alkaline phosphatase.

The activation of free radical oxidation of biomolecules is in the base of diabetes mellitus development therefore a potent endogenous antioxidant melatonin is of particular interest. The aim of the study was to investigate the effect of melatonin on some biochemical parameters in rat's blood plasma under conditions of alloxan diabetes. Experimental diabetes was caused by a single intraperitoneal administration of 5% alloxan monohydrate solution 150 mg/kg. It was revealed that alloxan-induced diabetes was accompanied by increased levels of glucose concentration in the rats blood plasma (2.26 and 1.88 times), total cholesterol (48% and 41%), urea (98.9% and 66.2%), creatinine (86% and 65.9%) and by decreased activity of alkaline phosphatase (58.3% and 25.5%) on 7 and 14 days of experiment respectively compared to the control. Administration of melatonin 10 mg/kg of body weight daily during 14 days against a background of alloxan diabetes helped to reduce glucose and creatinine concentration and normalized levels of total cholesterol, urea, and alkaline phosphatase in rat's blood plasma.

УДК 615.011:547.857.4

Дученко К.А., Корнієнко В.І., Ладогубець О.В.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ПРИ КУРСОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ ФУРОКСАНУ

Харківська державна зооветеринарна академія

Проведено дослідження курсового застосування фуроксану на тлі водного навантаження, виявлена салуретична дія препарату. Сечогінна дія фуроксану складається із двох компонентів: посилення клубочкової фільтрації та збільшення екскреції іонів натрію. При тривалому застосуванні фуроксану не виявлено суттєвих змін у показниках кислоторегулювальної функції нирок та екскреції білка. Фуроксан є малотоксичною речовиною з діуретичними властивостями, що свідчить про перспективність проведення подальших досліджень специфічної активності для створення на його основі ефективного діуретичного препарату.

Ключові слова: салуретики, фуроксан, екскреторна функція нирок.

Дана робота є фрагментом НДР «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків» № держ. реєстрації 1Н15.00.02.01.

Вступ

Для розробки методів раціональної і безпечної фармакотерапії захворювань серцево-судинної системи і нирок діуретиками, важливо знати механізми водно-натрієвого обміну при фізіологічних і патологічних станах [5].

Регуляторні механізми водно-сольового балансу в нирках забезпечують підтримку загальної концентрації електролітів і іонного складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідини на одному і тому ж рівні [15]. Збільшення об'єму циркулюючої крові за рахунок підвищення вмісту води в крові, яке виникає після масивної крововтрати, може бути компенсаторним [6, 11]. Недостатнє постачання і утворення води або значне її виділення призводить до зменшення водних просторів інтерстиціального сектору, згущення крові, погіршення її реологічних властивостей та порушення гемодинаміки [2, 14].

Патологічна гідремія є також наслідком порушень водно-сольового балансу при нирковій недостатності. У здорової людини може розвинути короткочасна фізіологічна гідремія після прийому великої кількості води. Натрієвий баланс в організмі контролює ренін-ангіотензин-альдостеронова система, альдостерон, натрійуретичні гормони [5, 8]. При зменшенні вмісту води в організмі і підвищенні осмотичного тиску крові підвищується секреція вазопресину, який в нирках посилює реабсорбцію води і збільшує об'єм циркулюючої крові. Збільшення затримки нирками натрію в організмі викликає альдостерон, а посилюють екскрецію натрію натрійуретичні гормони. Зменшення концентрації натрію в позаклітинній рідині визначає величину мембранного потенціалу і збудливість клітин [4, 13].

Дефіцит калію підвищує ризик виникнення порушень обмінних процесів, які відбуваються в клітинах міокарду. Постійний дефіцит калію в організмі призводить до порушень ритму серцевих скорочень, регуляції артеріального тиску, розвиваються ерозії слизових оболонок. Однак інтервенція синтетичних діуретиків в трансмембранний перенос іонів обумовлює багато побічних ефектів [3, 11]. В зв'язку з цим пошук малотокси-

чних речовин, яким притаманна сечогінна дія, залишається актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології.

Нашу увагу привернули вперше синтезовані сполуки в ряду 3-метил-ксантинів. Для вивчення специфічної дії була відібрана сполука 3-метил-7-(2-гідрокси-*m*-етилфенокси)-пропіл-8-(фурил-2)-метиламіноксантин (умовна назва фуроксан), яка виявляє виражену діуретичну активність [16].

Мета дослідження

Вивчення фармакологічної корекції порушень екскреторної функції нирок у щурів при курсовому застосуванні фуроксану.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження була сполука 3-метил-7-(2-гідрокси-*m*-етилфенокси)-пропіл-8-(фурил-2)-метиламіноксантин (умовна назва фуроксан), синтезована на кафедрі біохімії Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедрою професор Александрова К.В.).

Досліджено вплив курсового застосування фуроксану на екскреторну функцію нирок у щурів при водному навантаженні [1, 10]. Досліди проведені на статевозрілих щурах лінії Вістар масою 150-170 г. Тварини знаходилися на стандартному раціоні віварія. Для проведення дослідів використані 2 групи тварин по 10 щурів в кожній. Перша група – контроль; 2 група – щури, яким внутрішньошлунково вводили фуроксан в дозі 25 мг/кг. Потім щурам 2 групи через 30 хв проводили водне навантаження (вводили у шлунок водогінну відстояну воду кімнатної температури в кількості 5% від маси тіла). Потім щурів поміщали в індивідуальні клітки, пристосовані для збору сечі, в якій визначали гомеостатичні показники. Контролем служили інтактні щури, які знаходилися в аналогічних умовах досліді. В якості показника сечевиділення брали кількість сечі, виділеної щурами за 2 години в перерахунку на 100 г маси тіла. Кількість сечі в контролі приймали за 100%, концентрацію титрованих кислот (ТК) і аміаку в сечі вимірювали титрометрично [14].

Під ефірним наркозом шляхом декапітації щурів виводили з експерименту, кров відбирали в охолоджені пробірки з гепаріном, центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. Концентрацію іонів натрію і калію у сечі визначали методом полум'яної фотометрії на полум'яному фотометрі ПАЖ-2 [2]. Концентрацію креатиніну (маркер клубочкової фільтрації і порушення азотного обміну) визначали за методом Фоліна [11]. Концентрацію білка у сечі визначали фотоколориметричним методом за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [12].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварія, при вільному доступі до води і корму у відповідності з положеннями і вимогами «Европейської конвенції захисти позвоночних животних, которих исполъзуют для експериментальних и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами эксперимен-

тов на животных» (Киев, 2001) [7].

Обчислення експериментальних даних проводили з використанням стандартної програми статистичного оброблення результатів Microsoft Office Excel 2003. Результати наведені у вигляді середнього значення і стандартної похибки середнього значення. Достовірність різниць між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента і U-критерія Уїтні-Манна, комп'ютерної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Дані функціонального стану нирок у щурів при курсовому застосуванні фуросану різної тривалості (7, 14, 28 діб) на тлі водного навантаження наведені в таблиці. Паралельно досліджували функцію нирок і у 3-х контрольних серіях щурів, яким замість фуросану в аналогічних за об'ємом кількостях вводили воду для ін'єкцій.

Таблиця

Функціональний стан нирок у щурів при курсовому застосуванні фуросану на тлі водного навантаження (M±m)

Показник	Контроль	Контроль	Контроль
	фуросан	фуросан	фуросан
	7 діб	14 діб	28 діб
Діурез, мл/2 год/100 г	3,2±0,13	3,4±0,14	3,5±0,12
Концентрація Na ⁺ у сечі, ммоль/л	10,5±0,16 [*]	11,4±0,17 [*]	11,9±0,19 [*]
Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль /2 год/100 г	0,58±0,04	0,60±0,02	0,62±0,02
	0,96±0,05 [*]	1,08±0,04 [*]	1,19±0,06 [*]
Концентрація K ⁺ у сечі, ммоль/л	1,74±0,11	1,75±0,16	1,78±0,17
	2,98±0,18 [*]	3,18±0,21 [*]	3,24±0,21 [*]
Екскреція K ⁺ з сечею, мкмоль /2 год/100 г	5,42±0,19	5,81±0,57	5,96±0,17
	7,50±0,24 [*]	8,14±0,21 [*]	9,04±0,23 [*]
Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л	18,27±1,70	19,27±2,12	20,12±1,28
	24,14±1,14 [*]	26,19±1,12 [*]	28,47±1,47 [*]
Концентрація креатиніну у сечі, мкмоль/л	96,5±13,16	97,8±14,23	98,4±11,24
	82,2±11,24	82,6±12,31	81,9±10,13
Екскреція ТК, мкмоль/2 год/100 г	2,69±0,17	2,71±0,21	2,74±0,21
	3,34±0,13	3,46±0,16	3,52±0,17
Екскреція білка з сечею, мг/2 год/100 г	24,32±2,14	25,18±2,11	26,14±0,64
	28,35±2,12	29,54±2,21	30,98±2,13
Екскреція білка з сечею, мкмоль /2 год/100 г	0,026±0,002	0,024±0,001	0,022±0,002
	0,022±0,001	0,020±0,001	0,018±0,001
Екскреція аміаку з сечею, кмоль /2 год/100 г	74,28±4,89	68,94±8,53	65,87±1,35
	62,28±3,81	56,75±3,14	51,47±2,64

Примітка: * – ступінь достовірності порівняно з контролем, p≤0,05.

Діурез під впливом фуросану в дозі 25 мг/кг через 7, 14, 28 діб збільшився в 3,28, 3,35 і 3,4 рази відповідно. Встановлено, що продовження тривалості курсового введення фуросану суттєво не позначилося на сечовиділенні у дослідних щурів.

На тлі 7-добового курсу застосування фуросану концентрація іонів натрію в сечі збільшилася в 1,66 рази, а у щурів, яким вводили фуросан протягом 14 і 28 діб, концентрація іонів натрію в сечі збільшилось в 1,8 і 1,92 рази відповідно. Екскреція іонів натрію після 7-добового курсу введення фуросану вірогідно зросла в 1,71 рази, після 14 і 28-добового – в 1,82 і 1,84 рази відповідно. При застосуванні фуросану екскреція іонів натрію збільшилась не настільки суттєво в порівнянні із салуретиками, які застосовуються в клінічній практиці. Можна припустити,

що на відміну від салуретиків, які застосовуються при фармакотерапії захворювань нирок і серцево-судинної системи, фуросан посилює діурез також за рахунок посилення клубочкової фільтрації та екскреції креатиніну.

Децо менш виразно збільшувалася концентрація іонів калію в сечі. Калійурез достовірно зростає після 7-14-добового введення фуросану в 1,17 і 1,35 рази, а після 28-добового курсового введення – в 1,38 рази порівняно з контрольними щурами. Екскреція іонів калію після 7-добового курсу введення фуросану достовірно зросла в 1,38 рази, а після 14 і 28-добового – в 1,46 і 1,52 рази. Не менш важливим є той факт, що фуросан збільшує ниркову екскрецію іонів калію. Проте відомо, що більшість синтетичних діуретиків надають сильну калійуретичну дію, яка призводить до гіпокаліємії - дуже важливого

побічного ефекту. Таким чином, ефект значно меншої екскреції іонів калію можна розглядати як суттєву перевагу фуросану перед салуретиками, які на теперішній час застосовуються в клінічній практиці.

На тлі 7-добового курсу застосування фуросану концентрація креатиніну в сечі збільшилася в 1,17 разу, а у щурів, яким вводили фуросан протягом 14 і 28 діб, концентрація креатиніну збільшилась в 1,19 і 1,22 разу відповідно. Екскреція креатиніну після 7-добового введення фуросану вірогідно зросла в 1,32 разу, а після 14 і 28-добового – в 1,36 і 1,41 разу.

Під впливом тривалого застосування фуросану не виявлено достовірних змін у показниках кислоторегулювальної функції нирок.

Що ж стосується концентрації в сечі та екскреції білка, то зміни були статистично недостовірними. Отже, при курсовому застосуванні фуросану на тлі водного навантаження виявлена салуретична дія препарату переважно за рахунок збільшення екскреції іонів натрію, однак лінійної залежності в реакції нирок на тривалість курсового застосування фуросану не виявлено.

Таким чином, не дивлячись на те, що головні компоненти в механізмі дії фуросану потребують додаткових експериментальних доведень, поглиблене вивчення його впливу на функцію нирок представляє досить перспективне наукове направлення.

Висновки

1. Фуросан при тривалому застосуванні в дозі 25 мг/кг підвищує екскреторну функцію нирок через 7, 14, 28 діб в 3,28, 3,35 і 3,40 разу відповідно.

2. Сечогінна дія фуросану складається із двох компонентів: посилення клубочкової фільтрації і збільшення екскреції натрію.

Перспективи подальших досліджень

Одержані результати свідчать про перспек-

тивність проведення подальших досліджень специфічної активності і безпечності фуросану з метою створення на його основі ефективного діуретичного препарату

Література

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – М. : Медицина, 1972. – 198 с.
2. Боголепова А. Е. Физиологический анализ функции почки при различных типах диуреза / А. Е. Боголепова, Ю. В. Наточин // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 9-15.
3. Брюханов В.М. Побочные эффекты современных диуретиков: методические и токсикоз-аллергические аспекты / В.М. Брюханов, Я.Ф.Зверев. - Новосибирск : «ЦЭРИС», 2003. – 327 с.
4. Глезер Г.А. Диуретики: руководство для врачей / Г.А. Глезер. - М. : Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.
5. Гоженко А. И. Превентивные механизмы регуляции водно-солевого обмена сквозь призму теории функциональных систем / А.И. Гоженко, М.С. Жигалина–Гриценюк // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч.2. – С. 80-83.
6. Шейман Джеймс А. Патопизиология почки / Джеймс А. Шейман: пер. с англ. – /2-е изд., испр. // J. - М. - СПб. : Бином; Невский Диалект, 1999. - 206 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. О. В. Стефанова.] – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки / А. Ж. Карабаева // Нефрология. – 2006. – Т. 10. № 1. – С. 25-33.
9. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 640 с.
10. Брюханов В.М. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лапатов, А.Ю. Жариков // Нефрология, 2009. – Т. 13, № 3. – С. 52-62.
11. Побочное действие лекарств / [С.М. Дрогвоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко та ін.]. - Х. : «СИМ», 2010. – 480 с.
12. Погорелов М.В. Сучасні уявлення про водно-солевий обмін / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач [та ін.]. // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 8-14.
13. Lang F. Mechanisms and significance of cell volume regulation / F. Lang // Ed. S. Karger AG (Switzerland). – 2006. – 276 p.
14. Robben J.H. Regulation of the vasopressin V₂ receptor by vasopressin in polarized renal collecting duct cells / J. H. Robben, N.V. Knoers, P.M. Deen // Mol. Biol. Cell. – 2004. - № 15 (12). – P. 5693-5699.
15. Fitzharris G. Regulation of intracellular pH during oocyte growth and maturation in mammals / G. Fitzharris, J. Baltz // Reproduction. – 2009. – Jun 11. - P. 98-111.
16. Romanenko N.I. Synthesis, physicochemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7-β-hydroxy (oxo)alkyl (aryl) xanthenes / N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova [et al.] // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. - Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. - P. 269.

Реферат

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ ФУРОКСАНА

Дученко Е.А., Корниенко В.И.

Ключевые слова: салуретики, фуросан, экскреторная функция почек.

Проведено исследование курсового применения фуросана при водной нагрузке, установлена диуретическая активность препарата. Мечегонное действие фуросана складывается из двух компонентов: усиления клубочковой фильтрации и угнетения канальцевой реабсорбции ионов натрия. При курсовом применении фуросана не выявлено достоверных изменений в показателях кислоторегулирующей функции почек и экскреции белка. Фуросан является малотоксичным веществом с диуретической активностью, что свидетельствует о перспективности проведения дальнейших исследований специфической активности и создания на его основе эффективного диуретического препарата.

Summary

CORRECTION OF renal excretory function in rats during the course of furoxan

Duchenko E. A., Kornienko V. I.

Key words: saluretic, furoxan, excretory function of the kidneys.

This article describes the outcomes produced by the course of furoxan administration under water load, evaluates diuretic effect of the drug. Diuretic effect produced by furoxan consists of two components: enhancing of glomerular filtration and tubular reabsorption inhibition of sodium ions. The course of furoxan administration was observed to show no significant changes in indices of acid-regulating kidney functions and protein excretion. Furoxan is a low toxic substance causing diuretic effect that points out the necessity for further in-depth research of its specific activity and designing an effective diuretic drug based on its properties.

УДК 612.143:616-07

Ісаєва І.М., Кармазіна І.С., Глоба Н.С.

СТАН АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Харківський національний медичний університет

Дослідження присвячене оцінці функціонального стану автономної нервової системи та її вихідного тону в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією. У відповідності до мети та завдань було проведено комплексне обстеження 128 студентів другого курсу ХНМУ віком 17–21 років. Згідно з результатами комплексного обстеження було виділено 2 групи спостереження в залежності від частоти проявів і виразності скарг, а також рівня середнього артеріального тиску (АТсер). До першої групи обстежених з помірною артеріальною гіпотензією (ПАГ) віднесено 39 осіб, у яких рівень АТсер становив від 80 до 75 мм рт. ст.; до другої групи обстежених з вираженою артеріальною гіпотензією (ВАГ) віднесено 39 осіб з рівнем АТсер від 74,9 до 70 мм рт. ст.), та також 50 практично здорових осіб, які не мали ніяких захворювань. Метод кардіоінтервалографії застосовано для оцінки тону автономної нервової системи та функціонального стану серцево-судинної системи. Встановлено, що в осіб з помірною артеріальною гіпотензією стан регуляторних механізмів характеризується помірною напругою з витратою додаткових резервів, але в осіб з вираженою артеріальною гіпотензією – як стан перенапруги регуляторних механізмів, при якому виявляється недостатність адаптаційних захисно-приспосувальних механізмів та їх нездатність забезпечити оптимальну адекватну реакцію організму на вплив факторів навколишнього середовища.

Ключові слова: вихідний тонус автономної нервової системи, функціональний стан серцево-судинної системи, кардіоінтервалографія.

Стаття є фрагментом наукової роботи «Вивчення індивідуально-типологічних особливостей адаптації людини до інтелектуальних та фізичних навантажень», № держ. реєстрації 0112U001821; 2012–2014 рр.

Вступ

За даними ВООЗ захворювання серцево-судинної системи (ССС) є найбільш поширеними й посідають перше місце у світі [4, 6, 7]. Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення поширеності гіпотензивних реакцій в осіб молодого віку [1, 2, 3]. Проте з'ясуванню механізмів розвитку артеріальної гіпотензії (АГ) приділяється значно менша увага, ніж дослідженню патогенезу гіпертонічної хвороби.

Регулювання діяльності ССС здійснюється в першу чергу взаємодією симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи (АНС), яка забезпечує рефлекторно-регуляторний контроль вісцеральних функцій у процесі фізичної чи інтелектуальної діяльності організму [5, 8]. Тобто адаптація до комплексу нових факторів, що впливають на організм, є складним багаторівневим соціально-психофізіологічним процесом та супроводжується значним напруженням компенсаторно-приспосувальних механізмів, що провокує високий ризик порушення здоров'я.

Враховуючи ці обставини, найбільшу зацікавленість викликає дослідження ранніх ознак порушення діяльності ССС та адаптаційних можливостей у цілому, що обґрунтовує актуальність проблеми і робить необхідним її детальне вивчення.

Мета дослідження

Оцінити стан автономної нервової системи в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єкт дослідження - артеріальна гіпотензія в осіб молодого віку.

Методи дослідження. Відповідно до мети та завдань дослідження на кафедрах фізіології та біохімії було проведено комплексне обстеження 128 студентів другого курсу ХНМУ віком 17–21 років. Серед них 50 практично здорових осіб, які не мали ніяких захворювань, було віднесено до контрольної групи (КГ). Розподіл осіб по групам спостереження було проведено згідно до експертної оцінки ф.086/о, ф.025/о, протоколів щорічних комплексних медичних оглядів, анкетування

та 3-кратного вимірювання артеріального тиску. Згідно з результатами комплексного обстеження було виділено 2 групи спостереження в залежності від частоти проявів і виразності скарг, а також рівня середнього артеріального тиску (АТсер). До першої групи обстежених з помірною артеріальною гіпотензією (ПАГ) віднесено 39 осіб, у яких рівень АТсер становив від 80 до 75 мм рт. ст.; до другої групи обстежених з вираженою артеріальною гіпотензією (ВАГ) віднесено 39 осіб з рівнем АТсер від 74,9 до 70 мм рт. ст.). В обох групах переважали дівчата порівняно з юнаками (співвідношення між ними було 6:1).

Метод кардіоінтервалографії (КІГ) був застосований для оцінки тону автономної нервової системи та функціонального стану серцево-судинної системи з використанням комп'ютерного електрокардіографічного комплексу «Cardiotest» (ДХ-системи, Харків). Проводили аналіз наступних показників КІГ: Мода (M_0 ,мс), амплітуда моди (AM_0 , %), варіаційний розмах (BP ,мс), вегетативний показник ритму

(ВПР, у. о.), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, у. о.), індекс напруги (ІН, у. о.). Спектральний аналіз ритмограм передбачав визначення потужності високочастотних (HF – 0,15–0,40 Гц), низькочастотних (LF – 0,04 – 0,15 Гц) та ультранизькочастотних коливань (VLF – 0,003 – 0,04 Гц) [9].

Результати досліджень та їх обговорення

З метою дослідження тону автономної нервової системи в стані спокою було проведено кардіоінтервалографію. Результати проведеного дослідження загальної варіабельності серцевого ритму методом статистичного аналізу дозволяють виявити, що в осіб з ПАГ значення RRmin дорівнює – 753 мс, що відповідає миттєвій ЧСС у 79,7 уд/хв, RRmax – 1097 мс, що відповідає миттєвій ЧСС у 54,7 уд/хв, при цьому RRNN або математичне сподівання (M), яке є зворотною величиною середньої ЧСС, становить 949,7 мс, в той час як ЧСС сер – 63,2 уд/хв (рис.).

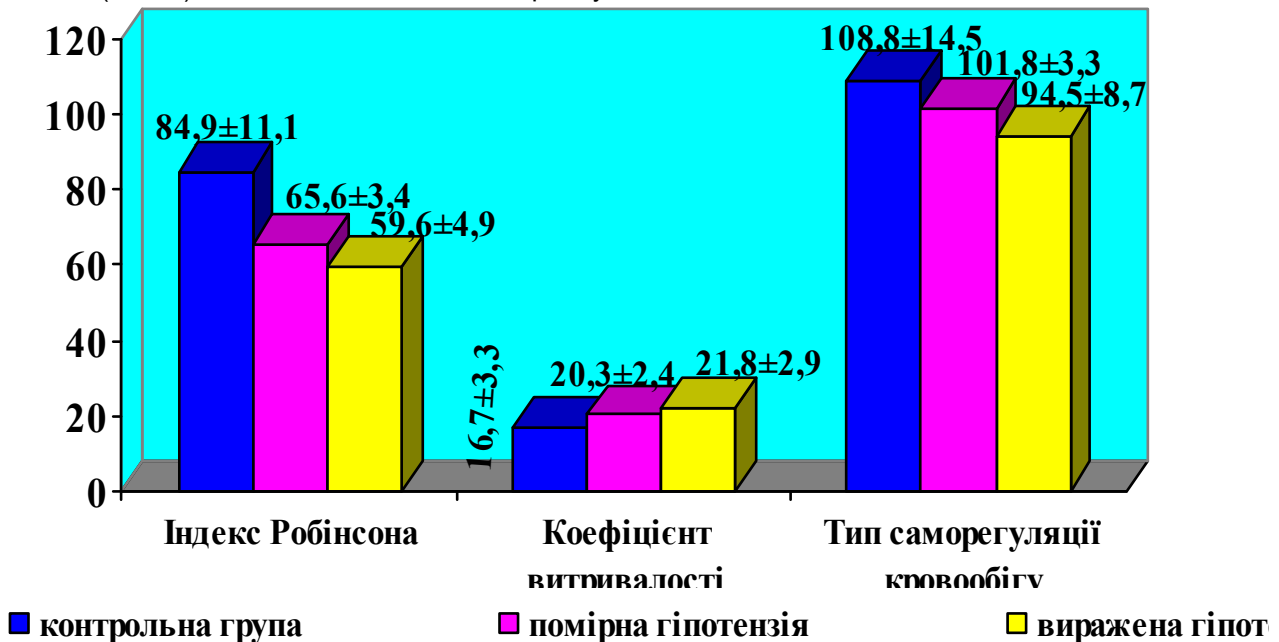


Рис. Інтегральні гемодинамічні показники в осіб молодого віку з різним рівнем артеріального тиску в стані спокою.

Таблиця 1
Показники статистичного аналізу серцевого ритму в осіб контрольної групи (КГ), помірної (ПАГ) та вираженої (ВАГ) гіпотензії ($M \pm \sigma$, n=128)

Показник	Група		
	КГ	ПАГ	ВАГ
RRmin, мс	726,3 ± 16	753,5 ± 20,4	807,0 ± 12,2 ***
ЧССmax	82,6 ± 1,8	79,7 ± 2,2	74,4 ± 1,1 ***
RRmax, мс	1026,7 ± 25,5	1096,9 ± 44,6	1284,0 ± 16,2 ***
ЧССmin	58,5 ± 1,5	54,8 ± 2,3	46,7 ± 0,6 ***
RRNN, мс	850,1 ± 21,9	949,7 ± 13,9*	1038,4 ± 6,7 ***
ЧССсер, уд/хв	70,6 ± 1,9	63,2 ± 0,9*	57,8 ± 0,4 ***

Примітка: * - вірогідність розходжень показників у порівнянні з КГ ($p < 0,05$);
** - вірогідність розходжень між показниками ПАГ і ВАГ ($p < 0,05$).

Оцінка показників варіаційної пульсометрії (ВП) в осіб з ПАГ виявила, що показник M_0 збігається з M та відповідає 0,95 с, що відповідає

нормальній тривалості кардіоінтервалу (KI) та нормокардії, але значення AM_0 – 25% та показника BP – 0,34 с свідчать превалювання пара-

симпатичного впливу та зниження стабілізуючого ефекту централізації регулювання СР, що відповідає донозологічному рівню та характеризує напруження процесів адаптації (табл. 1).

Дослідження загальної варіабельності серцевого ритму методом статистичного аналізу дозволяє виявити, що в осіб з ВАГ RRmin дорівнює 807 мс, що відповідає миттєвій ЧСС у 74,3 уд/хв., RRmax – 1284 мс, що відповідає миттєвій ЧСС у 46,7 уд/хв., при цьому RRNN становить 1038,2 мс, у той час як ЧСС сер – 57,8 уд/хв., при цьому SDNN дорівнює 86,6 мс, що на 11 % вище, ніж в осіб з ПАГ. Показник рNN50 % дорівнює 58 %, що також, як і в осіб з ПАГ, характеризує підвищену активність парасимпатичного відділу автономної регуляції, але значення на 9 % вище за значення в осіб з ПАГ.

Оцінка показників варіаційної пульсометрії в осіб з ВАГ виявила, що показник Мо збігається з

М та відповідає 1 с, що відповідає помірній брадикардії та вказує на те, що парасимпатичний відділ АНС є домінуючим у регуляції СР, також як і АМо, що дорівнює – 28 %, що також свідчить про переважання парасимпатичного впливу та зниження стабілізуючого ефекту централізації регулювання СР і відповідає напруженню механізмів адаптації.

В осіб з ВАГ показник ВР дорівнює 0,48 с, що на 38 % вище ніж ВР в осіб ПАГ та також вказує на наявність ваготонії, але механізми адаптації характеризує як незадовільні (табл. 2). Аналіз вторинних показників ВР дозволив виявити, що в осіб ПАГ ІВР, який відображає відношення активності ПНС та СНС, становить 43 % від нижньої межі норми, такожі в осіб ВАГ спостерігається зниження показника на 63 % менше ніж належне значення та свідчить про переважну активність парасимпатичного відділу АНС.

Таблиця 2
Показники статистичного аналізу серцевого ритму в осіб контрольної групи (КГ), помірної (ПАГ) та вираженої (ВАГ) гіпотензії в стані спокою (M±σ, n=128)

Показник	Група		
	КГ	ПАГ	ВАГ
Мо, с	0,85±0,02	0,95±0,01*	1,04±0,01**
ВР, с	0,3±0,03	0,34±0,05	0,48±0,02**
АМо, %	27,3±2,3	24,8±2,1	27,6±2,4

Примітка: * - вірогідність розходжень показників у порівнянні з КГ (p<0,05);

** - вірогідність розходжень між показниками ПАГ і ВАГ (p<0,05).

Таблиця 3
Розрахункові показники статистичного аналізу серцевого ритму в осіб контрольної групи (КГ), помірної (ПАГ) та вираженої (ВАГ) гіпотензії в стані спокою (M±σ, n=128)

Показник	Група		
	КГ	ПАГ	ВАГ
ІВР	92±14	73,6±12,8	57,9±5*
ВГР	3,96±0,42	3,13±0,54	2,02±0,09***
ІН	54,2±8,4	38,8±6,9	27,9±2,9*
ПАПР	32,2±2,9	26,1±2,3	26,6±2,3

Примітка: * - вірогідність розходжень показників у порівнянні з КГ (p<0,05);

** - вірогідність розходжень між показниками ПАГ і ВАГ (p<0,05).

У обстежених ПАГ показник ВГР відповідає значенню, що характеризує рівновагу відділів АНС у регулюванні серцевого ритму (СР), але в осіб ВАГ свідчить про зрушення балансу АНС з превалюванням тону парасимпатичного відділу АНС. Індекс напруги регуляторних систем (ІН) в осіб ПАГ на 27 % менший за нижню межу належного показника та в осіб ВАГ на 41 % менший, ніж належне значення (табл. 3).

Низькі значення ІН свідчать про превалювання автономного контуру регуляції та відповідають донозологічному стану з напругою механізмів адаптації. Показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) в обох групах дослідження свідчить про недостатність централізації регулювання ритму серця.

Під час аналізу спектрограми загальна потужність спектру (ТР – total power) в осіб ПАГ складає 3546 мс², високочастотні коливання (HF) складають 47 %, низькочастотні коливання (LF) 29 % та ультранизькочастотні коливання (VLF) відповідають 24 %. Найбільший внесок у регуляцію СР має парасимпатичний відділ АНС, також спостерігається дисбаланс в автономній регуляції з переважанням парасимпатичних впливів, що відображається співвідношенням LF/HF, яке дорівнює 0,62. Спектральний аналіз СР в осіб з ВАГ дозволив виявити таке: загальна потужність спектру на 15 % більша ніж в осіб з ПАГ. В осіб з ВАГ, також як і в осіб з ПАГ, спостерігається превалювання ваготонії, але більше виразне, що вказує на збільшення активації автономного контуру регуляції СР (табл. 4).

Таблиця 4

Показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму в осіб контрольної групи (КГ), помірної (ПАГ) та вираженої (ВАГ) гіпотензії в стані спокою (M±σ, n=128)

Показник	Група		
	КГ	ПАГ	ВАГ
TP,мс2	3460±153	3546±168	4084±173***
VLF,мс2	1225,2±57,3	833,3±41,8*	890,3±61,2*
LF,мс2	1211,7±48,5	1042,5±45,7*	1102,7±48,5
HF,мс2	1023,1±87,3	1670,2±72,5*	2091±87,3* **
LF/HF	1,2±0,03	0,62±0,05*	0,52±0,03*
%VLF	35,4±3,7	23,5±4,3*	21,8±3,7*
%LF	35,0±1,8	29,4±2,1*	27±1,82*
%HF	29,6±4,2	47,1±3,2*	51,2±4,2*

Примітка: * - вірогідність розходжень показників у порівнянні з КГ (p<0,05);

** - вірогідність розходжень між показниками ПАГ і ВАГ (p<0,05).

З метою комплексної оцінки варіабельності серцевого ритму, яка передбачає діагностику функціонального стану механізмів регуляції, розраховували показник активності регуляторних систем (ПАРС) відповідно до критеріїв оцінки окремих станів та характеристик системи регуляції ритму серця. В осіб ПАГ визначено ПАРС, який дорівнює 4 (+1; -3), де 4 – сумарна кількість балів, але функція автоматизму, вегетативний гомеостаз та стійкість регуляції характеризуються як негативні значення, активність підкіркових центрів – як позитивне. Тобто стан регуляторних механізмів характеризується помірною напругою з витратою додаткових резервів.

В осіб ВАГ виявлено, що ПАРС складає 7 (+1; -6), де сумарний ефект регуляції, функція автоматизму, гомеостаз АНС та стійкість регуляції характеризуються як негативні значення, активність підкіркових центрів – як стан перенапруги регуляторних механізмів, при якому виявляється недостатність адаптаційних захисно-приспосувальних механізмів та їх нездатність забезпечити оптимальну адекватну реакцію організму на вплив факторів навколишнього середовища.

Висновки

1. В осіб з помірною артеріальною гіпотензією стан регуляторних механізмів характеризується помірною напругою з витратою додаткових резервів.

2. В осіб з вираженою артеріальною гіпотензією стан перенапруги регуляторних механізмів, при якому виявляється недостатність адаптаційних захисно-приспосувальних механізмів та їх

нездатність забезпечити оптимальну адекватну реакцію організму на вплив факторів навколишнього середовища.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі нашого дослідження планується вивчення стану автономної регуляції серцево-судинної системи в динаміці фізичного навантаження, тобто провести порівняльну характеристику у стані спокою, під час фізичного навантаження та у відновлювальному періоді.

Література

1. Архипова Н.Н. Артериальная гипотензия у детей и подростков / Н.Н. Архипова // Практическая медицина. – 2008. – № 28. – С. 63–65.
2. Буряк В.Н. Особенности сосудистого тонуса у детей с артериальной гипотензией / В.Н. Буряк, Р.Ф. Махмутов // Современная педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 89–91.
3. Калоева З.Д. Возрастная динамика показателей центральной и региональной гемодинамики у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией / З.Д. Калоева, В.Б. Брин, К.М. Дзилихова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6. – С. 60–64.
4. Nascimento V. Глобальне здоров'я та серцево-судинні захворювання / V. Nascimento, L. Brant, D. Moraes, A. Ribeiro // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 4. – С.123–133.
5. Brenner R. Exercise testing and blood pressure / R. Brenner, Y. Allemann // Praxis. – 2011. – Vol. 100, № 17. – P. 1041–1049.
6. The global burden of disease. - Geneva : World Health Organization, 2014. – 149 p.
7. Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger // Circulation. – 2014, Jan 21. - Vol. 129 (3). – P. e28-e292.
8. Gagnon D. Mean arterial pressure following prolonged exercise in the heat: influence of training status and fluid replacement / D. Gagnon, A. G. Lynn, K. Binder, R. C. Boushel // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 99–107.
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. - Vol. 93. - P. 1043–1065.

Реферат

СОСТОЯНИЕ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Исаева И.Н., Кармазина И.С., Глоба Н.С.

Ключевые слова: исходный тонус автономной нервной системы, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, кардиоинтервалография.

Исследование посвящено оценке функционального состояния автономной нервной системы и ее исходного тонуса у лиц молодого возраста с артериальной гипотонией. Согласно целям и задачам исследования было проведено комплексное обследование 128 студентов второго курса ХНМУ в возрасте 17-21 лет. Согласно результатам комплексного обследования, было выделено 2 группы наблюдения в зависимости от частоты проявлений и выраженности жалоб, а также уровня среднего артериального давления. К первой группе обследованных с умеренной артериальной гипотензией отнесены 39 человек, у которых уровень среднего артериального давления составлял от 80 до 75 мм рт. ст.; ко второй группе обследованных с выраженной артериальной гипотензией отнесены 39 человек с уров-

нем среднего артериального давления от 74,9 до 70 мм рт. ст., а также 50 практически здоровых лиц. Метод кардиоинтервалографии использован для оценки тонуса вегетативной нервной системы и функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Установлено, что у лиц с умеренной артериальной гипотензией состояние регуляторных механизмов характеризуется умеренным напряжением с расходом дополнительных резервов, но у лиц с выраженной артериальной гипотензией – как состояние перенапряжения регуляторных механизмов, при котором выявляется недостаточность адаптационных защитно-приспособительных механизмов и их неспособность обеспечить оптимальную адекватную реакцию организма на воздействие факторов окружающей среды.

Summary

STATE OF AUTONOMIC REGULATION IN ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPOTENSION

Isaeva I. N., Karmazina I.S., Globa N. S.

Key words: initial tone of autonomic nervous system, functional state of cardiovascular system, heart rate variability.

This article is devoted to assessment of the functional state of the autonomic nervous system and its initial tone in adolescents with arterial hypotension. According to the objectives a complex examination of 128 students of their 2nd year of KhNMU aged 17-21 years was carried out. The individuals were divided into 2 groups depending on the frequency of symptoms and severity of complaints as well as on the level of mean arterial pressure (MAP). First test group with moderate arterial hypotension included 39 individuals with MAP level ranged from 80 to 75 mmHg; second group with severe hypotension consisted of 39 individuals with MAP ranging from 74.9 to 70 mmHg; control group included 50 healthy individuals. Cardiointervalography for estimating autonomic nervous system tone and function of the cardiovascular system was used. It has been determined that in the patients with moderate arterial hypotension the state of regulatory mechanisms is characterized by moderate stress with utilizing additional reserves, while the individuals with severe hypotension demonstrate overstrain of regulatory mechanisms with lack of protective and adaptive mechanisms and their failure in providing optimal adequate body response to influence of environmental factors.

УДК 796.332

Калмыков М.Л., Руцкой И.А., Кондратенко П.П.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ СРОЧНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФУТБОЛИСТОВ

НИУ БелГУ, г. Белгород, Россия

В статье рассмотрены проблемы повышения качества восстановления юных футболистов в процессе подготовительной и соревновательной деятельности, а также участие в соревнованиях различного уровня. В результате исследований установлено, что прием молока в остром периоде восстановления способствовал задержанию кальция в организме вследствие избытка фосфатов в молоке, которые при метаболическом ацидозе выводятся из организма и, как следствие, приводят к меньшей потере кальция. Это обусловило стабилизацию и даже некоторое снижение показателя соотношения кальция и фосфора. Данная динамика минерального состава мочи свидетельствует о менее выраженном нарушении минерального гомеостаза, что, вероятно, и послужило причиной более высокого уровня физической работоспособности и более быстрому протеканию процессов восстановления в экспериментальном тестировании у футболистов. Данные результаты позволяют полагать, что прием молока может быть использован как средство срочного восстановления и поддержания высокого уровня физической работоспособности у футболистов.

Ключевые слова: футбол, понятие точности, мышечные нагрузки, процесс восстановления, комплекс специальных упражнений.

С целью выяснения влияния на физическую работоспособность и динамику протекания восстановительных процессов и состояние минерального гомеостаза организма в процессе выполнения стандартных мышечных нагрузок у футболистов был проведен модельный лабораторный эксперимент с футболистами Академии футбола НП ФК «Энергомаш» г. Шебекино в период восстановительного сбора после окончания футбольного сезона 2015 года.

Группа футболистов 17-18 лет (14 человек) дважды выполняла двуступенчатую мышечную нагрузку на велоэргометре в соответствии с ме-

тодикой определения PWC_{170} (В.Л. Карпман и др., 1972, 1974, 1977).

Первое тестирование проводилось по стандартной процедуре и считалось «контрольным». Второе осуществлялось через неделю. Оно отличалось от первого тем, что сразу после первой пятиминутной нагрузки и сразу после второй нагрузки испытуемым предлагалось выпивать по 100 г молока. Во всех случаях рассчитывались показатели PWC_{170} , $PWC_{170}/\text{вес}$, МПК и МПК/вес.

В условиях покоя, в процессе работы и в течение 15 минут восстановления фиксировались

следующие показатели и осуществлялись процедуры:

– частота сердечных сокращений в условиях покоя (ЧССфон), ЧСС в конце первой нагрузки, в конце второй нагрузки, в конце первой минуты восстановления (ЧСС₁) и на 15-ой минуте восстановления (ЧСС₁₅);

– производился забор капиллярной крови в условиях покоя, на первой и пятнадцатой минутах восстановления с последующим определением концентрации молочной кислоты (HLфон, HL₁ и HL₁₅);

– Осуществлялся сбор мочи до работы и на 15 минуте восстановления с последующим определением концентрации фосфора (Fn фон и Fn₁₅) и кальция (Ca фон и Ca₁₅).

Расчетным путем получали величины % восстановления ЧСС к концу первой минуты восстановления после работы (% восст. ЧСС₁) и % восстановления ЧСС к концу 15-ой минуты восстановления (% восст. ЧСС₁₅) относительно исходного уровня (условия покоя).

Рассчитывали также показатели % восстановления концентрации молочной кислоты в крови на 1-ой и 15-ой минутах восстановления (% восст. HL₁ и % восст. HL₁₅). Аналогично рас-

считывали % восстановления фосфора и кальция на 15-ой минуте восстановления (% восст. Fn₁₅ и % восст. Ca₁₅). Кроме того, рассчитывалось соотношение концентраций кальция и фосфора (Ca/Fn) в покое и на 15-ой минуте восстановления относительно уровня покоя.

В табл. 1 представлены средние величины физической работоспособности, аэробной производительности, показателя частоты сердечных сокращений и концентрации молочной кислоты в крови, зарегистрированные при первом (контрольном) и втором (модельном, с приемом молока) тестированиях у обследуемых футболистов.

Анализ полученных результатов показывает, что во втором случае при употреблении молока после мышечных нагрузок в значительной степени оказывается выше физическая работоспособность. В первую очередь об этом свидетельствуют достоверно большие показатели PWC₁₇₀ и PWC₁₇₀/вес, которые увеличились соответственно на 11,1% и 11,2% (P < 0,05). Увеличились и показатели аэробной производительности как в абсолютных, так и в относительных величинах, соответственно на 6,9% и 6,8 % (P < 0,05) (табл. 1).

*Таблица 1
Средние величины физической работоспособности и показателей функционального состояния у футболистов после мышечной работы в различных условиях восстановления (X ± t)*

ПОКАЗАТЕЛИ	Контрольное исследование (n=9)	Экспериментальное исследование (n=9)	%	Достоверность различий (Z)
PWC ₁₇₀ , кгм/мин	1231±41	1367±55	11,1	P < 0,05
PWC ₁₇₀ /вес, кгм/мин/кг	17,9±0,8	19,9±0,9	11,2	P < 0,05
МПК, л/мин	3,33±0,07	3,56±0,09	6,9	P < 0,05
МПК/вес, мл/мин/кг	48,6±1,8	51,9±1,9	6,8	P < 0,05
ЧСС фон, уд/мин	76,4±3,2	76,9±3,0	0,6	P > 0,05
ЧСС ₁ , уд/мин	110,4±5,0	97,3±5,9	-11,9	P < 0,01
% восст. ЧСС ₁ , %	69,6±2,3	80,1±2,7	15,1	P < 0,01
ЧСС ₁₅ , уд/мин	91,1±3,8	73,7±2,0	-19,1	P < 0,01
% восст. ЧСС ₁₅ , %	84,3±3,1	104,7±4,3	24,2	P < 0,01
HL фон, мг%	23,4±1,0	25,9±1,2	10,7	P > 0,05
HL ₁ , мг%	37,8±1,8	36,2±1,9	-4,2	P > 0,05
% восст. HL ₁ , %	64,9±4,7	73,3±4,9	12,9	P < 0,01
HL ₁₅ , мг%	28,5±1,8	24,3±1,4	-14,7	P > 0,05
% восст. HL ₁₅ , %	86,8±6,3	108,6±5,9	25,1	P < 0,01

Эффективное поддержание высокой работоспособности футболистов обеспечивалось более быстрым протеканием восстановления после физической нагрузки. Так, восстановление ЧСС к первой минуте (% восст. ЧСС₁) в контрольном тестировании обнаружилось на уровне 69,6 ± 2,3 % от уровня покоя, а при экспериментальном (модельном) тестировании уже на уровне 80,1 ± 2,7 %. Прирост скорости восстановления составил 15,1 % (P < 0,01).

Еще в большей степени повысилась эффективность восстановления ЧСС на 15 минуте. В контрольном тестировании ЧСС в среднем на 15 минуте составило 91,1 ± 3,8 уд/мин, а в модельном тестировании уже 73,7 ± 2,0 уд/мин. Прирост скорости восстановления 24,2 % (P < 0,01). Более того, при экспериментальном тестировании обнаружилось не только полное восстановление футболистов по ЧСС к 15 минуте, а и не-

которое перевосстановление.

Еще более показательна в этом отношении динамика восстановления молочной кислоты в крови футболистов. Скорость утилизации лактата к первой минуте восстановления после мышечной нагрузки увеличилась по сравнению с контрольным тестированием на 12,9 % (P < 0,01), а к пятнадцатой минуте - на 25,1 % (P < 0,01).

На наш взгляд, предположительно в основе этой положительной динамики восстановления ЧСС и концентрации лактата в крови лежит механизм направленной коррекции минерального гомеостаза организма, сохранению которого способствовал прием молока в остром периоде восстановления. Свидетельством этому являются показатели минерального состава мочи футболистов после дозированной мышечной работы в контрольном и модельном тестирова-

ниях (табл. 2).

Исходный уровень концентрации фосфора, кальция и их соотношения в моче статистически не различались в контрольном и экспериментальном исследованиях (табл. 2).

В контрольном тестировании у футболистов наблюдалось снижение концентрации фосфора в моче к 15-ой минуте восстановления на 3,0 % ($P > 0,05$), против фонового уровня. Содержание

кальция в моче к 15-ой минуте напротив существенно возросло, на 17,8 % ($P < 0,05$). Соответственно возрос и показатель соотношения Ca/Fn на 15-ой минуте восстановления после мышечной работы на 21,6 % ($P < 0,01$) по сравнению с условиями покоя. Такая динамика свидетельствует о весьма выраженном нарушении минерального гомеостаза организма.

*Таблица 2
Динамика показателей минерального гомеостаза у футболистов после дозированной мышечной работы в различных условиях ($X \pm t$)*

ПОКАЗАТЕЛИ	Контрольное Исследование (n = 9)	Экспериментальное исследование (n = 9)	%	Достоверность различий (Z)
Fn фон, ммоль/л	3,344 ± 0,101	3,356 ± 0,096	0,3	$P > 0,05$
Fn ₁₅ , ммоль/л	3,244 ± 0,067	3,722 ± 0,081	14,7	$P < 0,01$
Ca фон, ммоль/л	0,707 ± 0,025	0,704 ± 0,019	-0,3	$P > 0,05$
Ca ₁₅ , ммоль/л	0,833 ± 0,036	0,727 ± 0,070	-12,7	$P < 0,01$
Ca/Fn фон, ммоль/л	0,213 ± 0,010	0,212 ± 0,010	-0,4	$P > 0,05$
Ca/Fn ₁₅ , ммоль/л	0,259 ± 0,015	0,196 ± 0,005	24,3	$P < 0,01$

В процессе экспериментального тестирования, когда испытуемые после первой и после второй мышечных нагрузок в тесте PWC₁₇₀ принимали по 100 г молока динамика изучаемых показателей существенно изменилась.

Концентрация фосфора в моче к 15-ой минуте восстановления возросла на 10,9 % ($P < 0,05$) против уровня покоя и на 14,7 % ($P < 0,01$) по сравнению с аналогичным периодом в контрольном тестировании.

Содержание кальция также возросло по сравнению с уровнем покоя на 3,3 % ($P > 0,05$), но гораздо в меньшей степени, чем в контрольном исследовании и недостоверно. По сравнению с таким же периодом в контроле наблюдалось существенное снижение концентрации кальция на 12,7 % ($P < 0,01$).

Почти аналогичная динамика наблюдалась и показателя соотношения кальция и фосфора в моче. В экспериментальном исследовании отмечалось снижение этого показателя к 15-ой минуте относительно уровня покоя на 7,6 % ($P > 0,05$), а по сравнению с этим же периодом в контроле наблюдалось снижение на 24,3 % ($P < 0,01$).

Выводы и перспективы исследований

Таким образом, прием молока в остром периоде восстановления способствовал задержанию кальция в организме вследствие избытка фосфатов в молоке, которые при метабо-

лическом ацидозе выводятся из организма и как следствие приводят к меньшей потере кальция (А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов, 1994). Это обусловило стабилизацию и даже некоторое снижение показателя соотношения кальция и фосфора. Данная динамика минерального состава мочи свидетельствует о менее выраженном нарушении минерального гомеостаза, что вероятно и послужило причиной более высокого уровня физической работоспособности и более быстрого протеканию процессов восстановления в экспериментальном тестировании у футболистов.

Данные результаты позволяют полагать, что прием молока может быть использован как средство срочного восстановления и поддержания высокого уровня физической работоспособности у футболистов.

Литература

1. Футбол. Учебник для институтов физической культуры / Под ред. М.С. Полишкиса, В.А. Выжгина. - М.: ФОН, 1999. - 202 с.
2. Футбол в коллективах физкультуры / Под ред. А.Д. Брейкина. - М.: ФиС, 1979. - 168 с.
3. Футбол. Учебная программа для спортивных школ. - М.: Управлении футбола Госкомспорта СССР, 1981.
4. Футбол. Поурочная программа для учебно-тренировочных групп 1-го и 2-го годов обучения ДЮСШ и СДЮШОР. - М.: Управление футбола Госкомспорта СССР, 1985.
5. Футбол. Программа и методические рекомендации для учебно-тренировочной работы в спортивных школах / Под общ. ред. В.С. Хомутского. - М.: Российский футбольный союз, 1996. - 96 с.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ ЗАСОБІВ ТЕРМІНОВОГО ВІДНОВЛЕННЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ФУТБОЛІСТІВ

Калмиков М.Л., Руцькой І.А., Кондратенко П.П.

Ключові слова: футбол, поняття точності, м'язові навантаження, процес відновлення, комплекс спеціальних вправ.

У статті розглянуті проблеми підвищення якості відновлення юних футболістів в процесі підготовчої та змагальної діяльності, а також участь у змаганнях різних рівнів.

В результаті досліджень встановлено, що прийом молока в гострому періоді відновлення сприяв затриманню кальцію в організмі внаслідок надлишку фосфатів в молоці, які при метаболічному ацидозі виводяться з організму і, як наслідок, призводять до меншої втрати кальцію. Це зумовило стабілізацію і навіть деяке зниження показника співвідношення кальцію і фосфору. Дана динаміка мінерального

складу сечі свідчить про менш тяжкі порушення мінерального гомеостазу, що ймовірно і послужило причиною більш високого рівня фізичної працездатності і швидшого протікання процесів відновлення в експериментальному тестуванні у футболістів. Дані результати дозволяють вважати, що прийом молока може бути використаний як засіб термінового відновлення і підтримки високого рівня фізичної працездатності у футболістів.

Summary

MEASURES OF URGENT REHABILITATION TO IMPROVE PHYSICAL PERFORMANCE AND FUNCTIONAL STATUS OF FOOTBALL PLAYERS

Kalmykov M. L., Rutskoï I. A., Kondratenko P. P.

Key words: football, precision, muscular load, recovery process, a set of special exercises.

The article throws light on the issues of improving the quality of recovery of young football players during their training as well as during their participating in competitions of various levels. It has been found out the intake of milk in the acute recovery period contributes to retaining calcium in the body due to excess phosphates in milk, which at metabolic acidosis are excreted and as a consequence result in less calcium loss. This led to stabilization and even to some decline in the ratio of calcium and phosphorus. This dynamics of the mineral composition of urine indicates less pronounced disorders of mineral homeostasis that likely causes a higher level of physical capacity and a more rapid recovery in the experimental testing of the football players. These results allow us to suggest that the intake of milk can contribute to urgent recovery and to sustain a high level of physical performance of football player.

УДК 611.12-034:591.33-092.9

Колосова І.І., Шаторна В.Ф.

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ЯЄЧНИКИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України

У статті представлені результати порівняльного морфологічного аналізу стану яєчників щурів у нормі та внаслідок ізольованого впливу ацетату свинцю і в комбінації з цитратами металів на різних термінах вагітності. Дослідження показало, що вплив свинцевої інтоксикації призводить до прискореної та активної атрезії фолікулів, що проявляється у зниженні загального вмісту фолікулів яєчника щурів, зменшенні розмірів жовтих тіл та їх передчасному регресі, дегенерації та редукації вмісту лютеоцитів, розростанні стромы органу, гемодинамічних порушеннях, що сприяють поглибленню альтеруючого ефекту ацетату свинцю. При комбінованому введенні ацетату свинцю та цитратів металів кількість примордіальних і атретичних фолікулів та жовтих тіл подібна до аналогічних показників групи контролю, що свідчить про зменшення токсичної дії свинцю та про розвиток компенсаторно-приспосувальної реакції в яєчниках щурів.

Ключові слова: ацетат свинцю, репродуктивна система, яєчники, фолікули, жовті тіла, токсичність, цитрати металів.

Дане дослідження є фрагментом міжкафедральної планової наукової теми Державного закладу Дніпропетровська медична академія «Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в нормі, в онтогенезі, під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 0111U012193.

Вступ

Екологічними дослідженнями встановлено, що частина техногенних викидів важких металів, що надходять в атмосферу у вигляді аерозолів, переноситься на значну відстань і викликає глобальне забруднення [1, 2, 4, 11]. При обґрунтуванні пріоритетності речовин за ступенем їх небезпеки для здоров'я людини та тварин, провідними критеріями є ступінь їх контакту, здатність накопичуватися в біологічних об'єктах довкілля, ступінь виразності кумулятивних властивостей, здатність погіршувати санітарні умови, викликати віддалені наслідки (мутагенну, гонадотоксичну, тератогенну та ембріотоксичну дії) [8, 9, 10, 15]. Порушення кількості мікроелементів в організмі призводять до гіпер- та гіпоелементозів, які

супроводжуються порушенням імунного гомеостазу, суттєвим порушенням різних видів обміну (мінерального, жирового, вуглеводного й білкового) з відповідними морфологічними проявами, відзначається полігландулярна недостатність (тимус, яєчники, надниркова залоза й острівковий апарат підшлункової залози) [3, 5, 7, 12, 14]. Таким чином, можна сказати, що забруднювачі хімічної природи здатні не тільки перебудувати реактивність організму, бути причиною передпатологічних станів і захворювань, але й індукувати різні віддалені ефекти. Свинець та його сполуки здатні проникати через плацентарний бар'єр та викликати порушення розвитку плоду, викидні, мертвонародження, передчасні пологи [10, 11, 13]. Недостатньо вивченим залишається вплив низьких доз свинцю на репро-

дуктивну систему та ембріогенез. Актуальним аспектом сучасних наукових розробок також є пошук нових біоантогоністів сполукам свинцю.

Протягом останніх десятиріч в умовах посилення негативного впливу екологічного оточення на організм людини суттєво виріс інтерес спеціалістів практично всіх підрозділів медицини та біології до адаптаційних можливостей дорослого організму і ембріона та проблем виникнення вад розвитку у відповідь на дію сполук свинцю та інших важких металів. Пошук нових біоантагоністів токсичності сполукам свинцю проводиться серед наноматеріалів, що широко використовуються в сучасній фармацевтичній науці як нове покоління активних речовин зі зміненими якостями в наноформі [15, 16, 17].

Мета дослідження

Дослідження впливу низьких доз ацетату свинцю при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом заліза, золота та срібла на морфологічний стан яєчників щурів в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Вибір в якості об'єкта для тератологічного дослідження білих щурів обумовлено низьким рівнем спонтанних каліцтв, довжиною естрального циклу 4-5 діб, малою тривалістю вагітності, численним послідом, подібністю з людиною будови жіночих статевих залоз, процесу фолікулогенезу, гемохоріальної плаценти. Дуже важливо і те, що саме на щурах розроблені стандартні методи проведення морфологічного експерименту.

Експериментальні тварини - білі щури лінії Вістар були розділені на 5 груп: 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату заліза у дозі 1,5 мкг/кг; 3 група - тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату золота у дозі 1,5 мкг/кг; 4 група - тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату срібла у дозі 2,0мкг/кг; та 5 група - контрольна.

Розчини ацетату свинцю та цитратів металів вводили самицям через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1 по 19-й день вагітності. Оперативний забій з вилученням ембріонів та яєчників проводили 12-й, 16-й та на 20-й день вагітності.

Усі досліди проводили у відповідності до законодавства України [Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. - № 27. – с.230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. –

Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.]. Комісією з біоетики Дніпропетровської державної медичної академії (протокол №1 від 22 січня 2015 р.) встановлено, що проведені наукові дослідження зародків експериментальних тварин відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у контрольній та дослідних групах щурів незалежно від терміну гестації яєчник був укритий переважно одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікрворсинки (рис. 1) з ділянками призматичного та плоского епітелію. Під епітелієм розташовувалася білкова оболонка, що була представлена щільною волокнистою сполучною тканиною та складалася переважно з колагенових та еластичних волокон.

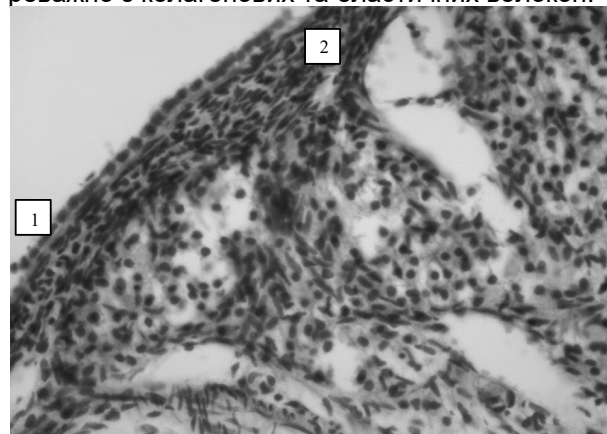


Рис. 1. Кіркова речовина яєчника щура контрольної групи на 12-ту добу вагітності. 1 – поверхневий кубічний епітелій, 2 – білкова оболонка. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. ×400.

Аналізуючи результати морфометричних та статистичних досліджень поверхневих структур яєчників вагітних щурів з контрольної та дослідних груп, представлених у табл. 1, встановлено, що показники товщини епітелію та білкової оболонки були найменші у дослідній групі №1, яка отримувала ацетат свинцю, ніж у контрольній на 12-й та 16-й добі вагітності в середньому на 21,45 % ($p < 0,05$) та співставною контролю на 20-й добі вагітності. Товщина поверхневих структур яєчників вагітних щурів дослідної групи № 2 була більше за аналогічні показники щурів контрольної групи, але статистичної достовірності не виявлено ($p > 0,05$). При порівнянні даних, отриманих при дослідженні яєчників щурів дослідних груп №1 і №2, треба зазначити, що висота епітелію та товщина білкової оболонки у групі №2 була більша від аналогічних груп №1. При терміні гестації 12 і 16 діб відзначена статистична достовірність відмінності висоти епітелію ($p < 0,01$), а товщина білкової оболонки була більшою на 16-й добі вагітності ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Показники товщини поверхнього епітелію та білкової оболонки яєчників щурів, мкм, $M \pm t$, $n=120$

Групи	Доба вагітності	Яєчник	Показники	
			Товщина поверхнього епітелію, мкм	Товщина білкової оболонки, мкм
контрольна	12	правий	7,69±0,257	16,83±1,384
		лівий	7,60±0,348	16,71±0,775
	16	правий	7,76±0,517	16,56±1,658
		лівий	7,73±0,519	13,28±0,888
	20	правий	7,50±0,256	16,39±1,151
		лівий	7,43±0,284	15,82±0,966
Дослідна №1	12	правий	6,27±0,307**	14,96±1,012
		лівий	6,21±0,332**	14,95±0,760
	16	правий	6,54±0,304	11,95±0,676*
		лівий	6,34±0,320*	11,89±0,598
	20	правий	7,48±0,457	14,42±1,005
		лівий	7,54±0,458	14,26±1,043
Дослідна №2	12	правий	7,92±0,652°	16,86±1,116
		лівий	9,32±0,704* °°	16,94±0,717
	16	правий	8,31±0,469°°	16,93±0,977°°°
		лівий	8,96±0,619°°	17,03±1,052* °°°
	20	правий	7,70±0,515	17,05±1,114
		лівий	7,76±0,590	17,17±0,906°
Дослідна №3	12	правий	6,65±0,373*	15,31±1,450
		лівий	8,50±0,343°°°	15,84±0,620
	16	правий	8,28±0,449°°	16,39±1,248°°
		лівий	9,22±0,637°°	15,45±1,146°
	20	правий	7,50±0,393	18,19±1,011°
		лівий	8,90±0,647	17,31±1,021
Дослідна №4	12	правий	7,07±0,203°	18,32±0,538°
		лівий	8,02±0,412°°	17,27±0,644°
	16	правий	7,90±0,316°°	18,41±0,619°°°
		лівий	8,76±0,469°°	18,00±1,248** °°°
	20	правий	7,55±0,283	16,77±0,734
		лівий	9,01±0,672	17,01±0,625°

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по відношенню до контролю;
° - $p < 0,05$; °° - $p < 0,01$; °°° - $p < 0,001$ по відношенню до дослідної групи №1.

Загалом подібний результат був отриманий і при аналізі товщини поверхнього епітелію яєчників щурів дослідної групи №3, які зазнали впливу солей свинцю та заліза.

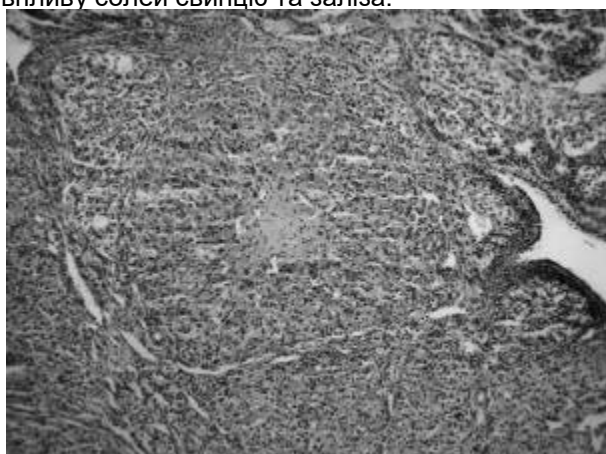


Рис. 2. Жовте тіло неправильної форми у яєчнику щура дослідної групи свинцевої інтоксикації на 16-ту добу вагітності, в центрі склероз зірчастої форми, ознаки набряку та повнокров'я. Зб. х 100.

Втім, епітелій правих яєчників щурів на 12-й добі вагітності виявився плоскішим за контроль ($p < 0,05$). Товщина білкової оболонки була подібною до контролю, а на 16-ту добу вагітності значно більше за дослідну групу №1 ($p < 0,05$).

Товщина епітеліального шару та білкової оболонки яєчників щурів з дослідної групи №4 була подібною з аналогічними показниками контрольної групи та значимо більша, аніж у дослідній групі №1, особливо на 12-ту та 16-ту добу вагітності, де зафіксовано статистично значущу різницю ($p < 0,01$).

Паренхіма кіркової речовини органу була представлена фолікулами різного ступеня зрілості, що переважно підлягали фізіологічній атрезії, а також жовтими тілами. В контролі в кірковій речовині яєчника жовті тіла розташовуються рівномірно, покриті сполучнотканинною капсулою, від якої до центру направляються тонкі прошарки, що містять кровоносні і лімфатичні судини. Виявлені жовті тіла мають округлу або овальну форму. У щурів, що зазнавали впливу ацетату свинцю, жовті тіла характеризувалися поліморфізмом: зустрічалися структури овальної та неправильної форми, також їх розмір сильно коливався та поступався контролю на всіх стадіях дослідження. Вивчення клітинного складу виявило пухке розташування лютеоцитів, зменшення їх розмірів та питомої щільності, що найбільш виразно проявлялося на 20-ту добу вагітності щурів. Зниження щільності розташування лютеоцитів у жовтих тілах вагітності на 12-ту до-

бу гестації пояснювалося набряком строми, а від 16-ї доби розмежуванню клітин сприяло розростання сполучної тканини. Збільшувалась кіль-

кість жовтих тіл, у центрі яких виявлялися ділянки склерозу зірчастої форми (рис. 2).

Таблиця 2
Показники кількості (n) та відносної площі (%) жовтих тіл контрольної та дослідних груп, $M \pm m$, n=120

Групи	Доба вагітності	Яєчник	Показник	
			Кількість жовтих тіл вагітності	Відносна площа жовтих тіл, %
Контрольна	12	правий	5,3±0,31	22,91±1,194
		лівий	5,0±0,37	28,28±1,335
	16	правий	5,5±0,19	24,14±2,300
		лівий	5,3±0,36	25,50±2,111
	20	правий	4,9±0,47	24,11±2,719
		лівий	5,3±0,41	23,49±2,394
Дослідна №1	12	правий	5,0±0,27	18,85±1,127*
		лівий	4,3±0,25	26,61±0,743
	16	правий	5,1±0,30	18,71±0,513*
		лівий	4,4±0,19	24,12±1,882
	20	правий	5,00±0,18	19,01±0,805
		лівий	4,8±0,31	17,68±0,911*
Дослідна №2	12	правий	5,3±0,25	23,25±2,059
		лівий	5,5±0,18 ^{°°°}	30,51±2,577
	16	правий	5,4±0,19	42,84±2,503 ^{***, °°°}
		лівий	5,9±0,29 ^{°°°}	44,61±2,863 ^{***, °°°}
	20	правий	4,6±0,18	26,02±1,567 ^{°°}
		лівий	5,9±0,29 [°]	27,60±1,106 ^{°°°}
Дослідна №3	12	правий	5,3±0,25	31,34±2,555 ^{** , °°}
		лівий	5,3±0,16 ^{°°}	31,93±3,011
	16	правий	5,3±0,25	33,70±2,007 ^{** , °°°}
		лівий	6,0±0,19 ^{°°°}	35,84±2,548 ^{** , °°}
	20	правий	6,0±0,46	35,01±3,468 ^{** , °°}
		лівий	6,9±0,58 ^{°, °°}	33,37±2,764 ^{** , °°°}
Дослідна №4	12	правий	5,0±0,26	33,50±1,513 ^{*** , °°°}
		лівий	5,5±0,32	35,46±3,007 [°]
	16	правий	5,8±0,37 ^{°°°}	36,21±2,687 ^{** , °°°}
		лівий	6,1±0,35	37,24±2,090 ^{** , °°°}
	20	правий	5,0±0,26	31,11±2,999 ^{°°}
		лівий	6,1±0,22 ^{°°}	30,94±2,349 ^{*, °°°}

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по відношенню до контролю;
° - $p < 0,05$; °° - $p < 0,01$; °°° - $p < 0,001$ по відношенню до дослідної групи №1.

Результати досліджень жовтих тіл вагітності щурів контрольної та дослідних груп представлено у таблиці 2. Кількість жовтих тіл у яєчниках щурів дослідної групи №2 була подібна до показників контрольної групи, а відносна площа жовтих тіл виявилась більшою за контроль, статистична достовірність відмінності була зафіксована на 16-ту добу вагітності ($p < 0,05$). Порівнюючи результати у дослідній групі №2 та №1, треба зазначити більшу кількість жовтих тіл переважно у лівих яєчниках, де ці відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$). Відносна площа жовтих тіл правих яєчників щурів дослідної групи №1 була меншою за аналогічні показники щурів контрольної групи в середньому на 20,4% ($p < 0,05$), а лівих – на 12,0%. В дослідній групі №2 при введенні ацетату свинцю в комбінації з цитратом заліза відносна площа жовтих тіл в середньому збільшилася, як по відношенню до групи контролю, так і до групи свинцевої інтоксикації: в правих яєчниках на 29,0% ($p > 0,05$) та 63,1% ($p < 0,01$) відповідно, а в лівих на 33,4% ($p > 0,05$) та 52,4% ($p < 0,01$). Найбільші показники кількості

та відносної площі жовтих тіл відзначено на 16-й добі гестації. Подібна тенденція спостерігалася і в дослідній групі №3 комбінованого введення ацетату свинцю та цитрату золота та дослідній групі №4 комбінованого введення ацетату свинцю та цитрату срібла.

В нашому експерименті ми підраховували примордіальні та атретичні фолікули, які містяться в яєчниках вагітних самиць. Про початок атрезії фолікулів свідчила наявність хоча б одного з наступних морфологічних критеріїв: пікнотизація фолікулярних клітин та текоцитів, наявність апоптотичних тілець або клітинного детриту на периферії антрума, відшарування фолікулярних клітин від базальної мембрани. Також атретичні фолікули характеризувалися стоншенням зернистого шару клітин, наявністю макрофагів у печері фолікула, гіпертрофією шару текоцитів, зникненням лучистого вінця та дегенеративними явищами ооцита. При цьому поступове стоншення фолікулярного епітелію відображало прогресування атрезії від ранньої до пізньої стадії.

Кількість примордіальних та атретичних фолікулів в яєчниках щурів контрольної та дослідних груп, од, $M \pm m$, $n=120$

Групи	Доба вагітності	Яєчник	Показник	
			Кількість примордіальних фолікулів	Кількість атретичних фолікулів
Контрольна	12	правий	18,13±1,125	6,00±0,732
		лівий	18,00±1,268	5,88±0,441
	16	правий	18,75±0,620	6,13±0,743
		лівий	18,63±1,034	6,25±0,590
	20	правий	18,63±0,653	6,25±0,648
		лівий	18,38±0,865	6,50±0,802
Дослідна №1	12	правий	13,88±1,008*	16,63±1,164***
		лівий	13,75±0,959*	16,88±1,076***
	16	правий	13,75±1,031***	17,00±1,165***
		лівий	13,88±1,125**	17,13±1,076***
	20	правий	14,38±0,905**	17,63±1,034***
		лівий	14,00±0,756**	17,50±0,866***
Дослідна №2	12	правий	18,88±1,875°	6,13±0,693°
		лівий	19,00±1,763°	6,13±0,515°
	16	правий	18,38±1,375°	6,25±0,453°
		лівий	18,50±1,558°	6,38±0,324°
	20	правий	18,50±1,296°	6,25±0,620°
		лівий	18,63±1,117°	6,63±0,565°
Дослідна №3	12	правий	17,63±1,051°	6,25±0,559°
		лівий	17,88±1,260	6,13±0,639°
	16	правий	17,50±1,102°	6,25±0,750°
		лівий	18,00±1,570°	6,50±0,567°
	20	правий	18,13±0,895°	6,38±0,420°
		лівий	18,00±0,824°	6,50±0,327°
Дослідна №4	12	правий	19,25±1,612°	5,75±0,453°
		лівий	19,38±1,281	5,63±0,498°
	16	правий	19,13±1,505°	5,88±0,693°
		лівий	19,38±0,706°	6,25±0,559°
	20	правий	19,00±1,732°	6,00±0,655°
		лівий	19,50±0,866°	6,00±0,681°

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по відношенню до контролю;
° - $p < 0,05$; °° - $p < 0,01$; °°° - $p < 0,001$ по відношенню до дослідної групи №1.

В таблиці 3 наведена кількість примордіальних та атретичних фолікулів в яєчниках (правих і лівих окремо) щурів контрольної та дослідних груп в залежності від терміну гестації. Кількість примордіальних фолікулів у яєчниках щурів дослідних груп №2–4 була подібна до контролю і значно більше, ніж у дослідній групі №1 ($p < 0,05$). Кількість атретичних фолікулів у яєчниках щурів дослідних груп №2–4 також була подібною до контролю, але значно менше, ніж у дослідній групі №1 ($p < 0,001$). На усіх термінах гестації у паренхімі яєчника відзначалося виразне зниження загального вмісту фолікулів та переважання в органі жовтих та атретичних тіл. Можна зробити висновок, що процес атрезії фолікулів під час вагітності на тлі свинцевої інтоксикації відбувався інтенсивніше та випереджав контроль та дослідні групи комбінованого введення ацетату свинцю та цитратів металів.

Строма кіркової речовини яєчників розташовувалася між фолікулами та жовтими тілами яєчників і була представлена прошарками волокнистої сполучної тканини та інтерстиційними клітинами, що мали видовжену форму та відносилися до фібробластичного ряду. Мозкова речовина яєчника щурів контрольної та дослідних груп комбінованого введення ацетату свинцю та цитратів металів займала менший об'єм у порів-

нянні з кірковою речовиною, була представлена сполучнотканинною основою та містила значну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен переважно середнього та великого калібру.

Висновки

Морфологічні, гістологічні, морфометричні та статистичні дослідження показали, що вплив свинцевої інтоксикації призводить до прискореної та активної атрезії фолікулів, що проявляється у зниженні загального вмісту фолікулів яєчника щурів, зменшенні розмірів жовтих тіл, та їх передчасною регресі, дегенерації та редукції вмісту лютеоцитів, розростанні строми органу, гемодинамічних порушеннях, що сприяють поглибленню альтеруючого ефекту ацетату свинцю.

При комбінованому введенні ацетату свинцю та цитратів металів кількість примордіальних і атретичних фолікулів та жовтих тіл подібна до аналогічних показників групи контролю, що свідчить про зменшення токсичної дії свинцю та про розвиток компенсаторно-приспосувальної реакції в яєчниках щурів.

Перспективи подальших досліджень

В подальших експериментальних дослідженнях планується провести порівняльний аналіз з впливу ацетату свинцю більш високих доз при

ізолюваному введенні та при комбінованому з цитратами металів на яйчники щурів.

Література

1. Айламазян Э.К. Влияние экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщины. Новый взгляд на проблему / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева, Е.Г. Виноградова // Вестник Росийск. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – № 2. – С. 13–16.
2. Вельтищев Ю.Е. Этиология и патогенез экзопатологии у детей / Ю.Е. Вельтищев // Экология и здоровье детей / Под ред. М. Я. Студеникина, А.А. Ефимовой. – М., 1998. – С. 18–65.
3. Динерман А.А. Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам / А.А. Динерман, Н.А. Роддественская, С.И. Храмова // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). – Москва, 1978. – С. 63–65.
4. Дуденкова Н.А. Влияние ацетата свинца на структурные изменения яйчников самок белых крыс в период постнатального онтогенеза / Н.А. Дуденкова, О.С. Шубина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 542.
5. Иваницкая Н.Ф. Сочетанное воздействие свинца и радиации на потомство в период предимплантации / Н.Ф. Иваницкая, Ю.Н. Талакин, Т.Ю. Бабич // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – С. 10-18.
6. Корбакова А.И. Свинец и его действия на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Сорокина, Н.Н. Молодкина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 29-34.
7. Кузнецова Т.Е. Морфофункциональные изменения в некоторых эндокринных органах крысят при действии ацетата свинца / Т.Е. Кузнецова, О.А. Манеева, Е.Л. Рыжковская // Здоровье и окружающая среда : Сборник научных трудов. – Минск, 2006. – Вып. 8. – С. 590-595.
8. Круцяк В.М. Морфологічні передумови виникнення природжених вад та варіантів будови жіночих статевих органів / В.М. Круцяк, Ю.Т. Ахтемійчук, Д.Г. Манчуленко [та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 1 (додаток) . – С. 34.
9. Вылежанина Т.А. Морфофункциональная характеристика реакции некоторых органов репродуктивной и симпато-адреналовой систем на действие ацетата свинца / Т.А. Вылежанина, Т.Е. Кузнецова, Е.Л. Рыжковская // Ксенобиотика и живые системы : Матер. III междунар. научн. конф., Минск, 22-24 октября 2008 г. – Минск : Изд. Центр БГУ, 2008. – С. 25-27.
10. Паранько Н.М. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений / Н.М. Паранько, Н.И. Рублевская, Э.Н. Белицкая [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 28-30.
11. Сердюк А.М. Екологія довкілля та безпека життєдіяльності населення у промислових регіонах України / А.М. Сердюк, В.П. Стусь, В.І. Ляшенко. – Дніпропетровськ : Пороги, 2011. – 486 с.
12. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І.М. Трахтенберг. – К. : Авіцена, 2011. – 120 с.
13. Хван П.А. Структурно-функциональное состояние гонад крыс при воздействии свинцовосодержащей пыли / П.А. Хван // II Всерос. конф. «Эндокринные системы и органы и вредные факторы внешней среды». Тез. докл. – Л. : 1983 – С. 163.
14. Чэн Ф.Ю. Содержание свинца и кадмия в крови взрослых людей г. Чанша, КНР / Ф.Ю. Чэн, Л.Ю. Цун // Гигиена и санитария. – 1996. – № 2. – С. 39-40.
15. Шаторна В.Ф. Пошук нових біоантагоністів ацетату свинцю в експерименті / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, В.В. Майор [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, Вип. 4 (44). – С. 134-139.
16. Hoshino A. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification / A. Hoshino, K. Fujioka, T. Oku [et al.] // Nano Letters. – 2004. – № 4 (11). – P. 2163–2169
17. Oberdorster G. Principles for Characterizing the Potential Human Health Effects From Exposure to Nanomaterials: Elements of a Screening Strategy, Particle, Fibre Toxicology / G. Oberdorster, A. Maynard, K. Donaldson [et al.] // Nature Nanotechnology. – 2005. – Vol. 2, № 8. – P. –235-246.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИСЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЯИЧНИКИ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Колосова И.И., Шаторная В.Ф.

Ключевые слова: ацетат свинца, репродуктивная система, яйчники, фолликулы, желтые тела, токсичность, цитраты металлов.

В статье представлены результаты сравнительного морфологического анализа состояния яйчников крыс в норме и после изолированного воздействия ацетата свинца и его влияния в комбинации с цитратами металлов на различных сроках беременности. Исследование показало, что влияние свинцовой интоксикации приводит к ускоренной и активной атрезии фолликулов, проявляется в снижении общего содержания фолликулов в яйчниках крыс, уменьшении размеров желтых тел и их преждевременном регрессе, дегенерации и редукции содержания лютеоцитов, разрастании стромы органа, гемодинамических нарушениях, способствующих углублению альтерирующего эффекта ацетата свинца. При комбинированном введении ацетата свинца и цитратов металлов количество примордиальных и атретических фолликулов и желтых тел подобно аналогичным показателям группы контроля, что свидетельствует об уменьшении токсического действия свинца и о развитии компенсаторно-приспособительной реакции в яйчниках крыс.

Summary

MORPHOLOGICAL STUDY OF EFFECT PRODUCED BY HEAVY METAL SALTS IN RATS' OVARIES IN EXPERIMENT

Kolosova I.I., Shatorna V.F.

Key words: lead acetate, reproductive system, ovaries, follicles, yellow body, toxicity.

The increasing complexity of environmental situation is one of the leading factors in female reproductive disorders and risk factors for child health. Lead can produce a toxic effect on all the organs and systems of women. It is able to penetrate the placenta and cause a disruption of the normal fetal development. The aim of this research was to carry out comparative morphological analysis of rats' ovaries in normal conditions and after isolated influence of lead acetate and its effect combined with metal-citrates on various stages of pregnancy. The study involved 120 white mature pregnant female Wistar rats. All rats were divided into 5 groups (24 animals in each group): Group 1 — animals were introduced lead acetate solution in a dose of 0.05 mg/kg; Group 2— animals were introduced lead acetate solution in a dose of 0.05 mg / kg and iron citrate solution in a dose of 1.5 mg / kg; Group 3 — animals were administered lead acetate solution in a dose of 0.05 mg / kg and gold citrate solution in a dose of 1.5 mg / kg, Group 4 — animals were injected lead acetate solution in a dose of 0.05 mg / kg and a solution of silver citrate in a dose of 2.0 mg / kg; Group 5 — control, animals were administered distilled water. Solutions of acetate and lead citrate metals administered through a tube once a day, at the same time, from 1 to 11th, 15th and 19th day of gestation. Rats were mated by the standard scheme. First day of pregnancy was identified from the moment of detecting sperm in vaginal smear. Lead acetate solution was injected to pregnant female through a tube once a day, at one and

the same time. The test animals were killed on 12th, 16th and 20th day of pregnancy.

Results. The study of the ovaries morphology of pregnant rats at different stages of gestation in the control and experimental groups was performed by estimating basic structural components of the cortex and medulla organ. The results showed that in the rats of experimental group lead intoxication led to the emergence of a number of morphological changes in ovaries of various degree of severity. At all stages of gestation ovaries in the experimental group were covered with cubic epithelium, the height of which was comparable to the control. Unlike the control group, microvilli on the superficial epithelium were partially reduced. The structure and the degree of protein membrane showed not significant differences compared to the norm in relevant terms of the research. On the 12th day of gestation ovarian cortex exposed to lead acetate follicles was observed to be of different maturities, often oval or irregular shape. In following terms of the study we observed progression of follicle degeneration with the replacement of primordial follicles by connective tissue. Regression of primary follicles occurred through the formation atretic bodies in the form of wrinkled shiny membrane surrounded by tecocytes. All this led to the fact that at the 20th day of gestation in the ovarian parenchyma we observed a marked decrease the total content of the follicles and the predominance of yellow and atretic bodies. We can conclude that the process of follicular atresia during pregnancy in conditions of lead intoxication became intense and ahead of control. Against the background relative volume of corpora lutea we also observed growth of the vascular stream. Circulatory disorders appeared as a plethora of capillary-venous components of hemocirculation of various severity, perivascular edema, sludged erythrocytes in capillaries. Stroma cortex and medulla of rat ovaries of experimental group on the 12th day of pregnancy were characterized by friable connective tissue fibres perhaps due to its swelling. On the 16th day of gestation disorganization and thickening of fibrous stroma component occurred. The study has shown that the effect of lead intoxication causes rapid and active atresia of follicles, manifested in the reduction of the total content of follicle in rats ovaries, the size of corpora lutea, and their premature regression, as well as degeneration and reduction of content luteocytes, proliferation of ovaries stroma, hemodynamic disorders caused by severe damaging effect of lead acetate. All this leads to changes in hormonal balance and disorders of the reproductive function pregnant female rats.

УДК 616.379-008.64+ 616.3-02

Костіцька І.О.

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОГО ГАСТРОПАРЕЗУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра ендокринології

Робота присвячена питанням вивчення морфофункціональних змін м'язової оболонки шлунка при експериментальному цукровому діабеті та його корекції. Встановлено, що на 56-у добу протікання стрептозотоцинового цукрового діабету у шлунку спостерігаються морфологічні ознаки діабетичного гастропарезу. Найбільш оптимальним лікуванням діабетичного гастропарезу, за даними наших досліджень, є комплексне застосування інсуліну і ексенатиду, яке забезпечує у хворих тварин нормалізацію глікемічного профілю упродовж доби без ризику розвитку гіпер- і гіпоглікемічних станів. Така комплексна терапія призводила до відновлення структурних елементів міжм'язового нервового сплетення, інтерстиціальних клітин Кахаля та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку, а як наслідок - до нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунка, що свідчить про адекватність запропонованої терапії.

Ключові слова: шлунок, міжм'язове сплетення, клітини Кахаля, стрептозотоциновий цукровий діабет, ексенатид, гларгін.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною 2 науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечосистем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769) та «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0116U003598).

Вступ

Актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) зумовлена значною поширеністю захворювання та тим, що він є базою для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності. Витрати на лікування ЦД та його ускладнень для закладів охорони здоров'я всіх країн складають близько 10% національних бюджетів охорони здоров'я [6, 9]. Сучасна стратегія в лікуванні ЦД направлена на

корекцію хронічної гіперглікемії та підтримки низьких рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). На жаль, на даний час при застосуванні існуючих цукрознижуючих препаратів, включаючи інсулін, не завжди можна досягнути зменшення вираженості судинних ускладнень та подолати інсулінорезистентність у хворих з ЦД 2-го типу [1], окрім того мало уваги клініцистами звертається на лікування таких ускладнень ЦД, як діабетичний гастропарез. Проте останній значно погіршує якість життя хворих, оскільки охоплює

безліч нейро-м'язових дисфункцій шлунка, включаючи аномалії шлункової скоротливості та міоелектричної діяльності [4, 7]. Тому перспективним у комплексному лікуванні ЦД є використання антидіабетичних препаратів, які б володіли нейропротекторною дією. Одним із таких середників є ексенатид. Він є агоністом глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), забезпечує глюкозалежну секрецію інсуліну, знижує секрецію глюкагону, знижує масу тіла, нормалізує ліпідний обмін [2, 8], зупиняє процеси пошкодження нейронів при різних патологічних станах [11, 12]. Проте, в літературі ми не знайшли даних про його вплив на нервові волокна шлунку.

Мета дослідження

Встановлення морфологічних змін нервового апарату, гладких міоцитів м'язової оболонки шлунка при стрептозотозинному діабеті та розробка методів їх корекції.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження послужив шлунок 19 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар вагою 180-220 г., які розподілялися на 5 груп: 1- контрольна (3 тварини), 2 - з стрептозотозиніндукованим ЦД (4 тварин), 3 - з стрептозотозиніндукованим ЦД, які отримували лікування ексенатидом (4), 4 - з стрептозотозиніндукованим ЦД, які отримували лікування інсуліном (4), 5 - з стрептозотозиніндукованим ЦД, які отримували лікування інсуліном та ексенатидом (4). Стрептозотозиніндукований ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотозину (6 мг на 100 гр маси тіла), контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Тварини 3-ї, 4-ї і 5-ї груп з 14-го дня розвитку ЦД отримували антидіабетичну терапію: 3-я група отримувала ін'єкції ексенатиду (препарат Vyetta, Елі Ліллі, США) по 0,04 мкг/100 г маси тіла один раз на добу підшкірно, 4-а група - ін'єкції інсуліну гларгін («LantusSoloStar») в дозі 1 Од/кг маси тіла/добу підшкірно ранком за 30 хвилин до годування, з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози крові натще, 5-а група отримувала: підшкірні ін'єкції інсуліну гларгін («LantusSoloStar») в дозі 1 Од/кг маси тіла/добу (ранком за 30 хвилин до годування, з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози крові) та ввечері підшкірні ін'єкції ексенатиду («Vyetta», Елі Ліллі, США) в дозі 0,02 мкг/кг маси тіла/добу (за 30 хвилин до годування, попередньо розвівши: на 20 мкг препарату – 20 мл фізрозчину).

На 56 добу від початку експерименту забирали матеріал для дослідження. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень. Розвиток ЦД оцінювали за рівнем глюкози, яку визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Accu-Chek» (Німеччина).

Рівень глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} визначали в лабораторії «Діагеб».

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Для електронно-мікроскопічного методу дослідження шматочки стінки шлунка розмірами 1x1 мм фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загально прийнятою методикою. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЭМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів. Навітонкі зрізи, забарвлені 2% р-ном метиленового синього, вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900. Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах за допомогою програмного забезпечення NIH USA «Image J» в ручному режимі із урахуванням збільшень. Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали площу профілю нейронів, та їх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), коефіцієнт форми ядра ($k/f_{я}$).

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Використали непараметричні методи дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

На 56 добу експерименту в щурів 2-ї групи рівень глюкози зростає до $20,09 \pm 2,94$ ммоль/л (контроль $4,86 \pm 0,62$ ммоль/л, $p=0,0339$), HbA_{1c} до $10,61 \pm 1,24\%$ (контроль $2,11 \pm 0,02\%$, $p=0,0323$). У 3-, 4- та 5-й групах тварин застосування антидіабетичних препаратів призводило до достовірного зменшення рівня глюкози та HbA_{1c} , порівняно з 2-ю групою, відповідно до: $10,98 \pm 0,95$ ммоль/л ($p=0,0209$) та $6,53 \pm 0,69\%$ ($p=0,0209$); $8,28 \pm 0,97$ ммоль/л ($p=0,0209$) та $5,73 \pm 0,55\%$ ($p=0,0209$); $5,64 \pm 0,75$ ммоль/л ($p=0,0209$) та $3,73 \pm 0,96\%$ ($p=0,0209$). У 5-й групі рівні глюкози та HbA_{1c} були достовірно нижчими, порівняно з 3-ю і 4-ю групою, і статистично значимо не відрізнялись від контрольних показників. При цьому слід зазначити, що дані показники були достовірно меншими в 4-й групі, порівняно з 3-ю, проте в обох групах вони були достовірно вищими за контроль.

У тварин 2-ї групи на 56-у добу експерименту в міжм'язовому сплетенні за даними морфометрії площа нейронів та їх ядер достовірно збільшуються, при цьому коефіцієнт форми ядра також зростає (табл.), що вказує на набрякові зміни у ядрі і перикаріоні, та підтверджується на світлооптичному і електронно-мікроскопічному рівнях.

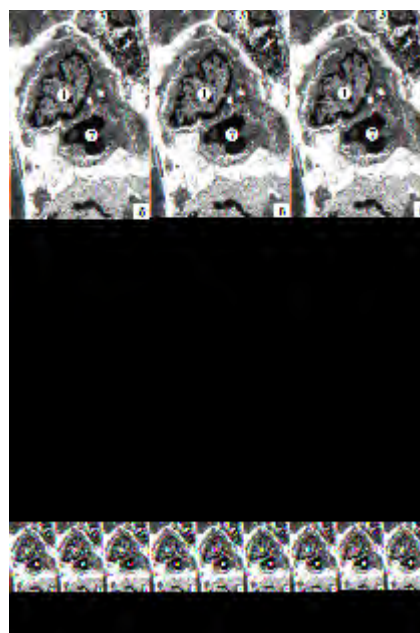
Таблиця
Морфометричні показники нейронів між'язового сплетення шлунку
при стрептозотоциновому діабеті та його корекції (M±m)

Групи тварин	Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	К/ф ядра	ЯЦі
1	92,56±5,13	29,25±1,06	0,84±0,02	0,47±0,05
2	146,63±3,75 ^{***}	46,33±4,74 ^{***}	0,91±0,03 ^{***}	0,46±0,05
3	106,23±2,64 ^{*.#,α}	35,40±2,15 ^{*.#,α}	0,88±0,04 ^{*.α}	0,50±0,02
4	105,27±3,65 ^{*.#,α}	34,98±3,24 ^{*.#,α}	0,89±0,03 ^{*.α}	0,49±0,03
5	91,26±4,15 ^{#.§.β}	30,68±1,74 ^{#.§.β}	0,83±0,03 ^{#.§.β}	0,51±0,03 [#]

Примітка: * - достовірна різниця, порівняно з 1-ю групою тварин, * - p<0,05; *** - p<0,001; # - достовірна різниця порівняно з 2-ю групою тварин, # - p<0,05; § - достовірна різниця порівняно з 3-ю групою тварин, § - p<0,05; β - достовірна різниця порівняно з 4-ю групою тварин, β - p<0,05; α - достовірна різниця порівняно з 5-ю групою тварин, α - p<0,05.

У тварин 2-ї групи на напівтонких зрізах в нейронах відмічається центральний і периферійний хроматоліз, вакуолізація нейроплазми. На ультраструктурному рівні світлі нейрони руйнуються за рахунок коліквацийного некрозу. Ядра їх збільшені в об'ємі, світлі, мембранні органели зруйновані (рис. 1 а). У нейроплазмі виявляються мієліноподібні вклучення, гранули ліпофусцину, вакуолі. Поряд з деструктивно зміненими зустрічаються темні «пікноморфні» нейрони з апоптичними тільцями, а також нейрони з збереженою ультраструктурою. Проте останні є поодинокими. Такі морфологічні зміни нейронів пов'язані з порушенням метаболічних процесів, оскільки при низьких рівнях інсуліну відбуваються порушення синтезу білків у нейронах головного мозку і пошкодження нейрофіламентів, що призводить до діабетичної енцефалопатії [3, 10] та з гіпоксією, яка виникає в зв'язку з розвитком діабетичної мікроангіопатії (рис. 1 б, в). У капілярах м'язової оболонки шлунку в просвіті спостерігаються еритроцитарні складжі, адгезія тро-

мбоцитів, лейкоцитів (рис. 1 б, в). В деяких капілярах просвіт щілиноподібної форми за рахунок значного набряку ендотеліоцитів (рис. 1 б). В ендотеліоцитах і перицитах відмічається виражена вакуольна дистрофія, яка проявляється каріопікнозом, каріолізісом, вакуолізацією цитоплазми, руйнуванням крист мітохондрій, структурних елементів гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. В окремих капілярах такі зміни в ендотеліоцитах є незворотного характеру, що призводить до руйнування стінки судин (рис. 1в). Базальна мембрана у капілярах значно потовщена, а перикапілярні простори розширені і заповнені колагеновими волокнами, тобто, спостерігаються явища капіляросклерозу. У цитоплазмі нейролемоцитів спостерігаються лізосоми, аутофагосоми. Аксоплазма безмієлінових нервових волокон містить поодинокі мітохондрії зі зруйнованими кристами та багато нейрофіламентів, що вказує на затримку аксонного транспорту при ЦД.



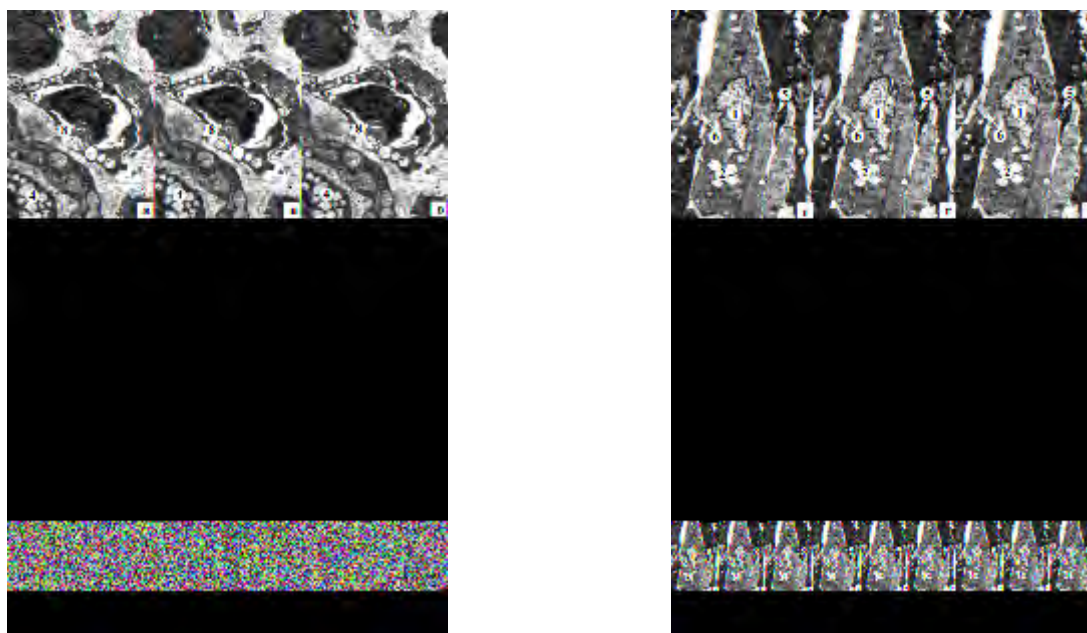


Рис. 1. Ультраструктурна перебудова нейрона (а, е) і міоцитів (б, з) тварин 2-ї (а, б) і 3-ї (е, з) груп на 56 добу розвитку експериментального ЦД. Електронограми. Зб.: а, з) 4800, б) 6400, в) 4000.

1 – ядро, 2 – мітохондрії, 3 – інтерстиційна клітина Кахаля, 4 – вакуолі, 5 – мієліноподібні вклучення, 6 – лізис міофіламентів, 7 – еритроцит, 8 – руйнування стінки капіляра.

В більшості інтерстиціальних клітин Кахаля відмічається каріорексис з подальшою фрагментацією ядра та утворенням апоптичних тілець (рис. 1 б). Цитоплазма їх підвищеної електронно-оптичної щільності, містить лізосоми, аутофагосоми та вакуолі (рис. 1 б, в). На зменшення кількості інтерстиціальних клітин Кахаля при ЦД вказують і інші дослідники [5], а за даними наших досліджень, це відбувається за рахунок їх апоптозу та коліквацийного некрозу. Такі деструктивні зміни цих клітин відіграють одну із головних ролей в розвитку діабетичного гастропарезу.

На тлі циркуляторної і гемічної гіпоксії спостерігаються деструктивні зміни у світлих і темних міоцитах стінки шлунка за типом гідропічної дистрофії і коліквацийного некрозу (рис. 1 г). Прослідковується інтерстиційний набряк та розростання сполучної тканини між міоцитами (рис. 1 г).

Проведене лікування у тварин 3-ї, 4-ї та 5-ї груп призвело до достовірного зменшення площі нейронів міжм'язового сплетення та їх ядер, порівняно з 2-ю групою тварин, які у тварин 5-ї груп статистично значимо не відрізнялися від показників контролю (табл.). Проте у тварин 3-ї і 4-ї груп вищевказані показники були достовірно вищими, ніж у 1-й 5-й групах, що може вказувати на деструктивні зміни в нейронах.

У тварин 5-ї груп нейрони, гліоцити, безмієлинові нервові волокна та клітини Кахаля міжм'язового сплетення шлунка на ультраструктурному рівні відновлювали свою ультраструктурну організацію (рис. 2). У більшості нейронів

міжм'язового сплетення шлунка цих груп тварин ми спостерігали гіпертрофію і гіперплазію гранулярної ендоплазматичної сітки, молоді мітохондрії, первинні і вторинні лізосоми, багато вільних рибосом і полісомальних розеток (рис. 2 а), що вказує на регенераційні процеси в цих клітинах та їх високу функціональну активність. Такі процеси у нейронах ми, насамперед, пов'язуємо із впливом ексенатиду, який має нейропротекторну дію [12]. У даної групи тварин світлі і темні міоцити повністю відновлювали свою ультраструктурну організацію і не відрізнялись від таких у контрольної групи (рис. 2 г).

У тварин 3-ї і 4-ї груп на ультраструктурному рівні більшість світлих нейронів мали звичайну будову, проте поряд з ними спостерігались нейрони у стані помірної вакуольної дистрофії, яка проявлялася руйнуванням внутрішньої мембрани мітохондрій, розширенням гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшенням гетерохроматину в ядрі. Зустрічались темні функціонально активні нейрони, проте пікноморфних нейронів нам виявити не вдалося. У окремих клітинах Кахаля спостерігалась велика кількість лізосом, аутофагосом, що може вказувати на їх аутоліз, в інших звертала увагу гіперплазія і гіпертрофія гранулярної ендоплазматичної сітки. В окремих світлих і темних гладких міоцитах ми спостерігали: набухання і деструкцію мітохондрій, частина з яких перетворювалися у вакуолі. Проміжки між міоцитами розширені і заповнені пухкою сполучною тканиною.

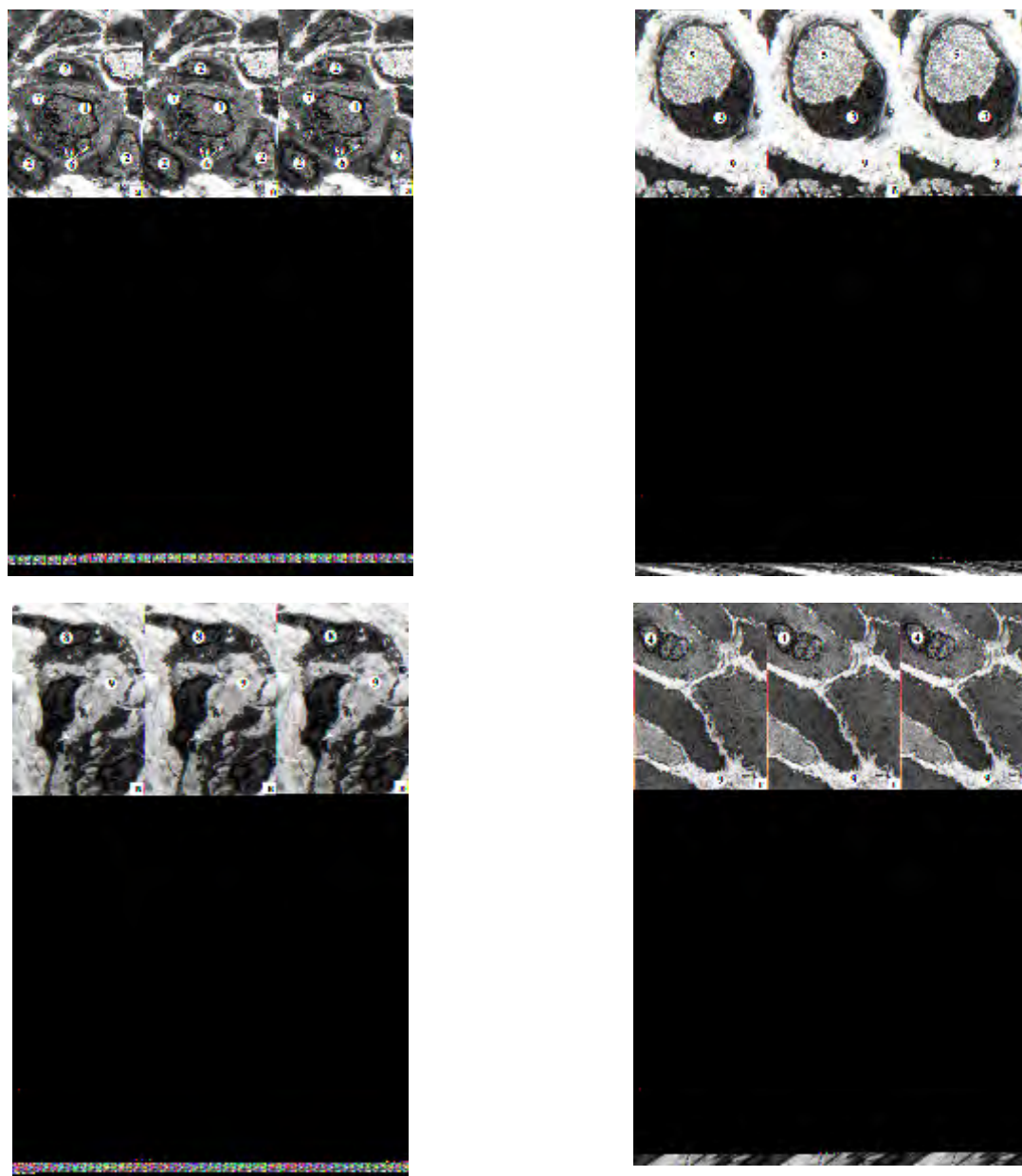


Рис. 2. Регенераційні процеси в м'язовій оболонці шлунка 5-ї групи щурів. Електроннограми. Зб.: а, в, г) 4800, б) 6400.

1 – ядро нейрона, 2 – ядро нейролемоцита, 3 – ядро ендотеліоцита, 4 – ядро міоцита, 5 – ядро ендотеліоцита, 6 – мітохондрії, 7 – гранулярна ендоплазматична сітка, 8 – ядро інтерстиційної клітини Кахалія, 9 – інтерстиційний набряк.

На нашу думку, вищевказані зміни в м'язовій оболонці шлунка з однієї сторони вказують на часткову регенерацію досліджуваних структурних компонентів, з іншої сторони - декомпенсована діабетична мікроангіопатія призводить до циркуляторної і гемічної гіпоксії оточуючих її тканин. Враховуючи вищезазначене, можна прийти до висновку, що застосування ексенатиду і інсуліну гларгіну, в якості монотерапії упродовж 1,5 міс при стрептозоточин-індукованому ЦД, є доцільним тільки в комбінації з іншими антидіабетичними середниками, оскільки не призводить до нормалізації хронічної глікемії, а як наслідок - спостерігаються деструктивні зміни структурних компонентів міжм'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку.

Висновки

Застосування ексенатиду та інсуліну гларгіну в якості монотерапії діабетичного гастропарезу у щурів із стрептозоточинним ЦД є недостатньо ефективним, оскільки дані препарати упродовж доби нездатні повністю забезпечити нормалізацію вуглеводного обміну. Тому проведення такої терапії упродовж 42-ох днів тільки частково відновлювало гісто-ультраструктурну організацію нейронів і безмієлінових нервових волокон міжм'язового нервового сплетення, інтерстиціальних клітин Кахалія і міоцитів м'язової оболонки шлунку, при цьому наявна була діабетична капілярнопатія, яка спричиняла гіпоксію досліджуваних структур.

Найбільш оптимальним лікуванням діабетич-

ного гастропарезу, за даними наших досліджень, є комплексне застосування інсуліну і ексенатиду, яке забезпечує у хворих тварин нормалізацію глікемічного профілю упродовж доби без ризику розвитку гіпер- і гіпоглікемічних станів. Така комплексна терапія призводила до відновлення структурних елементів міжм'язового нервового сплетення, інтерстиціальних клітин Кахаля та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку, а як наслідок - до нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунку, що свідчить про адекватність запропонованої терапії.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження застосування розробленої нами терапії експериментального діабетичного гастропарезу в клінічних умовах.

Література

1. Ахметов А.С. Влияние терапии эксенатидом на различные показатели метаболизма и факторы риска диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Ахметов // Русский медицинский журнал. – 2008. – №28. – С. 1862. – Режим доступа http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie_terapii_eksenatidom_na_razlichnye_pokazateli_metabolizma_i_faktory_riska_d_iabeticheskikh_oslozhneniy_u_bolnyh_saharnym_diabetom_2_tipa/#ixzz4GRaUW3eV.
2. Аметов А. С. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (WNT-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2) / А. С. Аметов, Л. Л. Камынина, З. Г. Ахмедова // Рос. мед. журнал. - 2016. - Том 22, № 1. - С. 47-51.
3. Жураківська О.Я. Вираженість процесів апоптозу в крупноклітинних ядрах гіпоталамуса щурів різних вікових груп при ек-

- периментальному цукровому діабеті / О.Я. Жураківська, В.А. Левицький, В.А. Міськів [та ін.] // Актуальні питання медичної науки та практики – збірник наукових праць. – 2015. – Вип. 82, Т. 2, книга 2. – С. 124-132.
4. Нечіпай Ж.А. Зміни моторно-евакуаторної функції шлунка та порушення функцій ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію / Ж.А. Нечіпай, О.С. Хухліна, О.В. Андрусак, І.В. Ковалюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1(12) – С. 105–107.
 5. Онисько Р.М. Діабетична гастропатія (огляд літератури) / Р.М. Онисько // Клінічна фізіологія та біохімія. – 2013 – № 1. – С. 57-65.
 6. Шлапак І.П. Інтенсивна терапія діабетичного кетоацидозу у хворих на ішемічний інсульт / І.П. Шлапак, О.А. Галушко // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2015. – № 1. – С. 8-12.
 7. Huilgol V. Acute effect of clonidine on gastric emptying in patients with diabetic gastropathy and controls / V. Huilgol, J. Evans, R. Hellman [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, № 5. – P. 945–950.
 8. Idom Th. Postprandial responses of incretin and pancreatic hormones in non-diabetic patients with end-stage renal disease / Th. Idom, F.K. Knop, M. Jorgensen et al. // Nephrology, dialysis, transplantation. - 2014. - Vol. 29, № 1. - P119-127.
 9. Jovanovic A. Stroke and diabetic ketoacidosis – some diagnostic and therapeutic considerations / A. Jovanovic, R.V. Stolic, D.V. Rasic [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 201–204.
 10. Juan P. Structural and Ultrastructural Analysis of Cerebral Cortex, Cerebellum and Hypothalamus from Diabetic Rats / P. Juan, Hern andez-Fonseca, Jaimar Rincon [et al.] // Experimental Diabetes Research. – 2009. – Vol. 2009. - P. 1–12.
 11. Lizard venom offers hope for Parkinson's disease patients [Електронний ресурс] // PhysOrg – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://phys.org/news/2010-08-lizard-venom-parkinson-disease-patients.html>.
 12. Tatsuhiro Himeno. Beneficial Effects of Exendin-4 on Experimental Polyneuropathy in Diabetic Mice / Himeno Tatsuhiro, Hideki Kamiya, Keiko Naruse, Norio Harada, Nobuaki Ozaki // Diabetes. – 2011. – Vol. 60 (9). – P. 2397-2406.

Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ГАСТРОПАРЕЗА

Костицкая И.А.

Ключевые слова: желудок, межмышечные сплетения, клетки Кахаля, стрептозотоцинового сахарный диабет, эксенатид, гларгин.

Работа посвящена вопросам изучения морфофункциональных изменений мышечной оболочки желудка при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции. Установлено, что на пятьдесят шестой день протекания стрептозотоцинового сахарного диабета в желудке наблюдаются морфологические признаки диабетического гастропареза. Наиболее оптимальным лечением диабетического гастропареза, по данным наших исследований, является комплексное применение инсулина и эксенатида, которое обеспечивает у больных животных нормализацию гликемического профиля в течение суток без риска развития гипер- и гипогликемических состояний. Такая комплексная терапия приводила к восстановлению структурных элементов межмышечного нервного сплетения, интерстициальных клеток Кахаля и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка, а как следствие - к нормализации моторной функции желудка, что свидетельствует об адекватности предложенной терапии.

Summary

OPTIMIZATION OF INTEGRATED THERAPY OF MORPHOLOGICAL SIGNS OF DIABETIC GASTROPARESIS

Kostiiska I.O.

Key words: stomach, intermuscular plexus, interstitial cells of Cajal, streptozotocin-induced diabetes mellitus, exenatide, glargine.

The research work is devoted to the study of morpho-functional changes in the muscular membrane of the stomach in experimental diabetes mellitus and its correction. Morphological signs of diabetic gastroparesis in the stomach of animals were registered on the 56th day of the development of streptozotocin-induced diabetes mellitus. According to the results of our research, a combination of insulin and exenatide that provides normalization of glycemic profile throughout the day without intensifying the risk of hyper- and hypoglycemia is the most optimal treatment of diabetic gastroparesis. Such combination therapy results in the restoration of structural elements of the myenteric plexus, the interstitial cells of Cajal and smooth myocytes of the muscular membrane of the stomach and, consequently, normalizes the motor-evacuation function of the stomach proving the adequacy of the therapy proposed.

УДК 618.36-092.9:611.018:546.81:661.8:616-099

Майор В.В., Шаторна В.Ф.

ВПЛИВ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ЦИТРАТАМИ МЕТАЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЛАЦЕНТИ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м.Дніпро

Проведене експериментальне дослідження виявило, що при введенні цитратів металів дослідним тваринам на фоні інтоксикації свинцем до 20-ї доби вагітності формуються компенсаторні пристосування у плаценті, що призводять до покращення морфофункціональних показників розвитку у порівнянні із групою ізольованого введення свинцю, а саме: збільшення діаметру плаценти, розростання лабіринтного відділу, зростання відносного об'єму клітин Кащенко-Гофбауера, збільшення діаметру центральної матково-плацентарної артерії, що призводить до посиленого кровопостачання плаценти. Сукупність даних ознак сприяє формуванню живого плоду під час вагітності, що супроводжується хронічною свинцевою інтоксикацією.

Ключові слова: ацетат свинцю, цитрат золота, цитрат срібла, плацента щурів.

Дослідження виконано відповідно договору про наукову співпрацю між Національним медичним університетом ім. О. О. Богомольця, Інститутом нанобіотехнологій та ресурсозбереження України та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» в рамках науково-дослідної роботи «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом нанометалів в експерименті», № держ. реєстрації 0115U004879.

Вступ

У теперішній час загальновідомим фактом є забруднення оточуючого середовища сполуками важких металів, найпоширенішим серед яких є свинець та його сполуки. Свинець є металом, що контролюється у багатьох країнах в якості пріоритетного забруднювача довколишнього середовища, його сполуки легко поширюються в атмосфері у вигляді аерозолів, пилу та смогу. потрапляючи в організм людини, свинець уражає органи кровотворення, нервову, серцево-судинну, травну та інші системи органів [1, 5, 7, 9], досить значним є вплив сполук свинцю на репродуктивну систему, він здатний проходити гемато-плацентарний бар'єр та призводити до патологічних процесів в організмі плоду та плаценті [2, 3, 6].

Останнім часом дослідники особливу увагу приділяють вивченню впливу на організм низьких концентрацій свинцю, які в умовах техногенних забруднень ототожнюють з гранично допустимими для об'єктів навколишнього середовища [9, 11, 14, 16]. Для оцінки впливу речовин на організм потрібно враховувати інформацію про сукупний вплив елементів на стан біологічних систем. Хімічні елементи функціонуючи в організмі взаємодіють один з одним, ці взаємодії можуть виявлятися у формі синергічних або антагоністичних ефектів [8]. Фізіологічними антагоністами свинцю є цинк, залізо, кальцій, магній, фосфор, селен, а також вітаміни А, С, Е, В-комплекс, фолієва кислота, сірковмісні амінокислоти [8]. Пошук нових біоантагоністів для свинцю є актуальною задачею, дослідження модифікуючого впливу тих чи інших мікроелементів може дозволити вирішити питання профілактики інтоксикації населення промислових територій.

Мета дослідження

Виявлення особливостей морфофункціонального стану плаценти щурів, особливостей фетоплацентарного кровообігу та гістологічної бу-

дови плаценти, що виникають під впливом низьких доз ацетату свинцю та при його комбінованому введенні з цитратами золота або срібла.

Об'єкт і методи дослідження

Експериментальну частину дослідження проведено на 64 білих самицях щурів лінії «Вістар» початковою вагою 150-180г, віком 2,5-3 місяці. На підготовчому етапі перед проведенням експерименту вивчали функціональний стан яєчників, визначали стадії естрального циклу шляхом вивчення вагінального мазка, перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках.

Усі досліди проводили у відповідності до законодавства України [Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. - № 27. – с.230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.]. Комісією з біоетики Дніпропетровської державної медичної академії (протокол №1 від 22 січня 2015 р.) встановлено, що проведені наукові дослідження зародків експериментальних тварин відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року.

Тварини були поділені на чотири групи по 16 особин: 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг та розчин цитрату золота у дозі 1,5 мкг/кг; 3 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла у дозі 2 мкг/кг; 4 група – контрольна. Розчини досліджуваних речовин вводили щоденно протягом вагітності внутрішньошлунково через зонд у один й той самий час. Частину тварин (n=32) виводили з експерименту на 16-ту

добу вагітності, іншу частину (n=32) на 20-ту добу шляхом передозування ефірного наркозу, вилучали плоди та плаценти вагітних щурів.

Для вивчення плацент на тканинному рівні відібраний матеріал був зафіксований у розчині 10% нейтрального формаліну з наступним виготовленням серійних парафінових гістологічних зрізів, що після депарафінування були пофарбовані гематоксиліном та еозином. Для виявлення ступені накопичення глікогену у плаценті проводили ШИК-реакцію. Отримані дані оброблялись методом варіаційної статистики з використанням критеріїв Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів морфометричних показників контрольної та дослідних груп показав, що середня маса плацент на 16-тій добі вагітності знаходиться у межах $0,282 \pm 0,004$ - $0,311 \pm 0,008$ г, на 20-тій добі вагітності у межах $0,54 \pm 0,01$ - $0,59 \pm 0,02$ г. Найбільша маса плацент на обох досліджуваних термінах вагітності визначається в контрольній групі, для дослідної групи ізольованого введення ацетату свинцю характерним є зниження маси у порівнянні із нормою на 9,3% ($p < 0,001$) на 16-тій добі вагітності та на 3,4% ($p > 0,05$) на 20-тій добі. Отримані результати схожі з даними, отриманими іншими вченими щодо морфометричних показників плаценти під дією розчинів свинцю [2, 3], а також інших важких металів, зокрема кадмію. В групах комбінованого введення ацетату свинцю з цитратами золота або срібла характерна тенденція до зниження маси плаценти на обох термінах вагітності у порівнянні із контролем без достовірної різниці, але перевищує показники групи ізольованого введення на 16-тій добі вагітності на 9,2% ($p < 0,05$) у групі ацетат свинцю + цитрат золота та на 8,8% ($p < 0,01$) у групі ацетат свинцю + цитрат срібла, що свідчить про наявність компенсаторних реакцій, направлених на посилення кровопостачання плаценти за умов гіпоксії, спричиненої введенням ацетату свинцю.

Показники діаметру плаценти контрольної та дослідних груп на 16-тій добі вагітності коливаються в межах $1,04 \pm 0,02$ - $1,10 \pm 0,01$ см, на 20-тій добі вагітності – у межах $1,44 \pm 0,03$ (ацетат свинцю) - $1,51 \pm 0,04$ см (контроль) та не мають статистично достовірної різниці. Діаметр плацент груп комбінованого введення дещо вищий за показник діаметру плацент групи ізольованого введення та складає $1,47 \pm 0,02$ см у групі ацетат свинцю + цитрат золота та $1,46 \pm 0,02$ см у групі ацетат свинцю + цитрат срібла.

При гістологічному дослідженні зрізів плаценти 16-ї та 20-ї доби вагітності за допомогою світлової мікроскопії були виявлені основні зони у плаценті щурів, яка складається з двох частин: материнської та плодової. Загальний план будови плаценти контрольної та дослідних груп не відрізняється – материнська частина плаценти включає шар децидуальної оболонки та губчасту

зону спонгіотрофобласту, плодова частина представлена лабіринтною зоною, в якій безпосередньо відбувається обмін між материнською та плодовою кров'ю.

В результаті гістоморфометричних досліджень були виявлені зміни товщини плаценти 16-ї та 20-ї доби вагітності у всіх дослідних групах, а також зміна співвідношення материнського та плодового шарів. На 16-тій добі вагітності у всіх дослідних груп відзначається відставання розвитку плаценти, зниження її загальної товщини у порівнянні із контролем. У групі введення ацетату свинцю цей показник нижчий від контрольних значень на 5% ($p < 0,05$), у групі комбінованого введення ацетату свинцю з цитратом золота – на 14,2% ($p < 0,0001$), у групі комбінації ацетату свинцю з цитратом срібла – на 8,1% ($p < 0,001$). При цьому у всіх дослідних групах змінюється співвідношення материнського та плодового шарів за рахунок зменшення плодової частки (лабіринтної зони) та зростання материнської (децидуальна оболонка та спонгіотрофобласт).

На 20-тій добі вагітності проявляються компенсаторні пристосування плаценти у групах комбінованого введення ацетату свинцю та цитратів металів, відбувається нормалізація показника відсоткового співвідношення материнської та плодової частин, зростання загальної товщини плаценти за рахунок розростання лабіринтної зони, в якій активно проходять процеси ангіогенезу. На 20-тій добі вагітності загальна товщина плаценти контрольної групи складає $2638,47 \pm 62,88$ мкм, в групі ізольованого введення цей показник вищий у порівнянні із контрольною групою у на 12,5% ($p < 0,001$), у групі ацетат свинцю + цитрат золота вищий на 14,5% ($p < 0,0001$), у групі ацетат свинцю + цитрат срібла вищий на 14,7% ($p < 0,0001$).

Адаптивні реакції, що виникають з боку материнської та плодової частин плаценти, направлені на компенсацію нестачі кисню, відбувається збільшення кількості судин лабіринту та перебудови у материнській зоні, що не змінює співвідношення материнської та плодової частин та сприяє підтримці співвідношення об'ємів крові матері та плоду в плаценті.

Збільшенню товщини зони лабіринту, який складається із фетальних капілярів та плодових судин, а також синусів, в яких знаходиться материнська кров, на нашу думку, сприяв високий рівень клітин Кащенко-Гофбауера, які як відомо, впливають на процеси морфогенезу плаценти, виробляючи різні фактори росту та цитокіни [12, 17]. У групах комбінованого введення ацетату свинцю та цитратів металів рівень цих макрофагів в декілька разів перевищував норму на 20-тій добі вагітності (табл.1). Збільшення кількості клітин Кащенко-Гофбауера за даними літератури може виникати за умов хронічних гіпоксичних станів [13, 15, 18].

Таблиця 1

Показники відносного об'єму клітин Кащенко-Гофбауера плацент контрольної та дослідних груп, %

Показник	Контроль		Ацетат свинцю		Ацетат свинцю + цитрат золота		Ацетат свинцю + цитрат срібла	
	16-та доба	20-та доба	16-та доба	20-та доба	16-та доба	20-та доба	16-та доба	20-та доба
Клітини Кащенко-Гофбауера	15,66±0,87	3,66±0,10	21,57±0,96***	8,88±0,43***	20,81±1,35**	17,19±0,47***; ***	17,90±1,45°	12,30±0,61***; °

Примітка: ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ по відношенню до контрольної групи;

° $p < 0,05$; °° $p < 0,001$; °°° $p < 0,0001$ по відношенню до групи свинцевої інтоксикації.

Таблиця 2

Показники діаметру центральної матково-плацентарної артерії плаценти щура

Доба вагітності	Контроль	Дослідні групи		
		Ацетат свинцю	Ацетат свинцю + цитрат золота	Ацетат свинцю + цитрат срібла
16	238,68±4,85	215,57±10,10	283,23±8,18**;***	274,85±11,72*
20	344,91±12,07	358,08±9,38	349,70±9,54	359,28±15,43

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по відношенню до контрольної групи

*** $p < 0,0001$ по відношенню до групи свинцевої інтоксикації.

Аналіз результатів дослідження плацент щурів показав, що в результаті введення дослідним тваринам протягом вагітності низьких доз ацетату свинцю відбувається погіршення матково-плацентарного кровообігу, плодові судини та капіляри містили невелику кількість формених елементів крові, зустрічалось також явище сладжу еритроцитів в капілярах та материнських лакунах. Дослідження плацент груп комбінованого введення ацетату свинцю та цитратів металів виявило високу ступінь кровонаповнення плацент, що сприяє посиленню доставки кисню та поживних речовин та сприяє нормальному розвитку плоду.

Аналіз результатів вимірювання діаметру центральної матково-плацентарної артерії показав, що на 16-тій добі вагітності у групах комбінованого введення ацетату свинцю та цитратів металів відбувається достовірно збільшення цього показника відносно контрольної групи (табл. 2). На 20-тій добі вагітності достовірна різниця між контрольною та дослідними групами відсутня.

На нашу думку, розширення діаметру центральної матково-плацентарної артерії, що несе кров матері, є пристосувальною реакцією, що сприяє кращому кровопостачанню плаценти.

Висновки

Як показав аналіз отриманих експериментальних даних, при введенні цитратів металів дослідним тваринам на фоні інтоксикації свинцем до 20-ї доби вагітності формуються компенсаторні пристосування у плаценті, що призводять до покращення морфофункціональних показників розвитку у порівнянні із групою ізольованого введення свинцю, а саме: збільшення діаметру плаценти, розростання лабіринтного відділу, зростання відносного об'єму клітин Кащенко-Гофбауера, збільшення діаметру центральної матково-плацентарної артерії, що призводить до посиленого кровопостачання плаценти. Сукупність даних ознак сприяє формуванню живого плоду під час вагітності, що супроводжується хронічною свинцевою інтоксикацією.

Перспективи подальших досліджень

В подальших дослідженнях планується провести порівняльний аналіз з впливу ацетату свинцю більш високих доз при ізольованому введенні та при комбінованому з цитратами металів на плацентогенез щурів.

Література

1. Апихтіна О. Л. Вазотоксична дія свинцю: ендотеліальна дисфункція як наслідок порушень у системі ендогенного оксиду азоту / О. Л. Апихтіна // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, №2. – С. 346–354.
2. Білецька Е. М. Вплив свинцю у макроформі і у вигляді цитрату, отриманого за нанотехнологією, на перебіг вагітності та антенатальний розвиток щурів / Е. М. Білецька, Н. М. Онул // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 2 (59). – С. 5–9.
3. Грызлова Л. В. Влияние ацетата свинца на плацентарный барьер и на развитие костной ткани в раннем онтогенезе (экспериментальные исследования) : автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук : спец. 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» / Грызлова Л. В. – Саранск, 2006. – 21 с.
4. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А. А. Динерман. – М. : Медицина, 1980. – 191 с.
5. Зербино Д. Д. Свинец - этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства / Д. Д. Зербино, Т. И. Соломенчук, Ю. А. Поспишил. // Мистецтво лікування. – 2009. – № 8 (64). – С. 1214.
6. Куликова Г.В. Влияние низкой концентрации свинца на плаценту и плод (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук : спец. 03.00.25 «Гистология, цитология, клеточная биология» / Г.В. Куликова. – М., 2008. – 27 с.
7. Киреева Ю. В. Морфометрический анализ почек белых крыс при воздействии ацетата свинца / Ю. В. Киреева, О. С. Шубина, Н. А. Мельникова [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 11. – С. 98–99.
8. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М. : «Мир», 2004. – 271 с.
9. Трахтенберг И. М. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / И. М. Трахтенберг, И. П. Лубянова, Е. Л. Апыхтина // Therapia. – 2010. – № 7-8. – С. 36-39.
10. Шубина О. С. Влияние свинцовой интоксикации на морфофункциональное состояние системы плацента-плод / О. С. Шубина, Ю. В. Киреева. // Вестник ОГУ. – 2008. – № 6 (88). – С. 118–121.
11. Bellinger D. C. Teratogen update: lead and pregnancy / D. C. Bellinger // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2005. – Vol. 73, № 6. – P. 409–420.
12. Anteby E. Y. Human placental Hofbauer cells express sprouty proteins: a possible modulating mechanism of villous branching / E. Y. Anteby, S. Natanson-Yaron, C. Greenfield [et al.] // Placenta. – 2005. – № 6. – P. 476–480.
13. Kingdom J. C. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia / J. C. Kingdom, P. Kaufmann. // Placenta. – 1997. – № 18. – P. 613–621.

14. Lidsky T. I. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates / T. I. Lidsky, J. S. Schneider // *Brain*. – 2003. – Vol. 126, № 1. – P. 5–19.
15. Schwartz D. A. Chorangiomas and its precursors: Underdiagnosed placental indicators of chronic fetal hypoxia / D. A. Schwartz. // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2001. – № 56. – P. 523–525.
16. Semczuk M. New data on toxic metal intoxication (Cd, Pb, and Hg in particular) and Mg status during pregnancy / M. Semczuk, A. Semczuk-Sikora // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 332–340.
17. Demir R. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis / R. Demir, U. A. Kayisli, Y. Seval [et al.] // *Placenta*. – 2004. – № 6. – P. 560–572.
18. Stanek J. Hypoxic Patterns of Placental Injury: A Review / J. Stanek // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2013. – № 137. – P. 706–720.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АЦЕТАТА СВИНЦА И ЕГО КОМБИНАЦИЙ С ЦИТРАТАМИ МЕТАЛЛОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС

Майор В.В., Шаторная В.Ф.

Ключевые слова: ацетат свинца, цитрат золота, цитрат серебра, плацента крыс.

Проведенное экспериментальное исследование показало, что при введении цитратов металлов экспериментальным животным на фоне интоксикации свинцом к 20 суткам беременности формируются компенсаторные приспособления в плаценте, приводящие к улучшению морфофункциональных показателей развития по сравнению с группой изолированного введения свинца, а именно: увеличение диаметра плаценты, разрастание лабиринтного отдела, увеличение относительного объема клеток Кащенко-Гобфауэра, увеличение диаметра центральной маточно-плацентарной артерии, что приводит к усиленному кровоснабжению плаценты. Совокупность данных признаков способствует формированию живого плода во время беременности, сопровождающейся хронической свинцовой интоксикацией.

Summary

INFLUENCE LEAD ACETATE AND ITS COMBINATIONS WITH CITRATE METALS ON MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATUS PLACENTA OF PREGNANT FEMALE RATS

Maigor V.V., Shatorna V.F.

Key words: lead acetate, gold citrate, silver citrate, rat placenta.

At the present time it is well known fact that environmental contamination with heavy metal compounds, the most common of which is lead and its compounds is quite common. Entering the body, lead affects hemopoietic organs, nervous, cardiovascular, digestive system and other organs. The reproductive system becomes one of the most severely affected. Lead compounds can pass through blood-placental barrier and result in pathological processes in the body of the fetus and placenta. To assess the influence of these substances on the body it is important to be aware of cumulative effect of the elements toward the biological systems. Chemical elements functioning in the body interact with one another; these interactions can be detected in the form of synergistic or antagonistic effects. Lead is a physiological antagonist to zinc, iron, calcium, magnesium, phosphorus, selenium, and vitamins A, C, E, B complex, folic acid, sulphur-containing amino acids. Searching for new bio-antagonists for lead is an urgent task, as well as studying the impact of certain micronutrients can help to solve the issues on prevention of intoxication in industrial areas.

The aim of the research work was to investigate morphological and functional state of rat placenta, placental circulation under the influence of gold and silver citrates in lead intoxication.

The study was conducted on 64 white mature pregnant female Wistar rats. All animals were divided into 4 groups (16 animals in each group): Group I involved animals injected with lead acetate solution in a dose of 0.05 mg/kg, group II included animals injected with lead acetate solution in a dose of 0.05 mg/kg and gold citrate solution in a dose of 1.5 mcg/kg; III group involved animals injected with lead acetate solution in a dose of 0.05 mg/kg and silver citrate solution in a dose of 2 mcg/kg; IV group included control, animals injected with distilled water. Rats were mated by the standard scheme. First day of pregnancy was identified from the moment of determining sperm in vaginal smear. Solutions of heavy metals and nano-metals were injected to pregnant female through a tube once a day, at one and the same time. Operative slaughter was performed on 16th and 20th day of pregnancy. The animals were taken out of the experiment by an overdose of ether anaesthesia. Histological slides of placenta were prepared by standard techniques, placentas were fixed in a solution of 10% neutral formalin, dehydrated with successively stronger concentrations of ethyl alcohol, embedded in paraffin wax and sectioned on a microtome, and stained with haematoxylin and eosin.

The experimental research has shown the injection of citrate metal to experimental animals in condition of lead intoxication up to the 20th day of pregnancy develops compensatory adaptation in the placenta that leads to improved morphological parameters compared to the group, which was injected with isolated lead acetate. The mechanisms include increasing the diameter of the placenta, the expansion of labyrinthine zone, and increase in the relative volume of the Hofbauer cells, in the diameter of the central uterine-placental arteries, which leads to increased blood flow to the placenta. The combination of these features contributes to the formation of a living fetus during pregnancy followed by chronic lead intoxication.

УДК 611.389.013-053.13

Марчук В.Ф., Марчук Ф.Д., Процак Т.В., Гуменюк А.Л.

ЕМБРІОГЕНЕЗ ОРГАНІВ І СТРУКТУР РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ПРОСТОРУ НА ПОЧАТКУ ПЕРЕДПЛОДОВОГО ПЕРІОДУ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Дослідження проведене на передплодах людини 14,0-28,0 мм ТКД методами мікроскопії, графічної і пластичної реконструкції та морфометрії. Встановлено, що найбільшим органом за розміром ретроперитонеального простору на початку передплодового періоду серед інших досліджених органів є закладки надниркових залоз. Рівень розташування надниркових залоз упродовж другого місяця внутрішньоутробного розвитку по відношенню до хребтового стовпа суттєво не змінюється і коливається в межах XI-XII грудного – II поперекового хребця. Присередньо права і ліва надниркові залози стикаються зі скупченням щільної мезенхіми ретроперитонеального простору, яка без чітких меж переходить у корінь брижі кишкової трубки. У досліджених передплодів надниркові залози щільно прилягають до гонадомезонефричного комплексу. А в передплодів 25,0-26,0 мм ТКД відзначається зменшення площини зіткнення гонадомезонефричного комплексу з наднирковими залозами як латерально, так і спереду. З подальшим розвитком у передплодів 27,0-28,0 мм ТКД гонадомезонефричний комплекс розташовується нижче, так що топографоанатомічний зв'язок між цими утвореннями повністю втрачається. Зліва до передньої поверхні надниркової залози прилягають задня стінка шлунка, невеликих розмірів закладка селезінки, дорзальний мезогастрій, закладка підшлункової залози. На початку передплодового періоду розвитку передня межа примітивного ретроперитонеального простору представлена шаром однорядного мезотелію, а задня межа простору відносно безструктурна. На дослідженій стадії розвитку на задній стінці черевної порожнини розташовані: закладки надниркових залоз, мезонефросів і гонад, закладки постійних нирок, закладки сечоводів.

Ключові слова: ретроперитонеальний простір, передплід, розвиток, онтогенез.

Робота є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статеві-вікових особливостей будови і топографо-анатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини», № держ. реєстрації 0110U003078.

Вступ

Більшість наукових праць як морфологів, так і клініцистів присвячені вивченню будови та топографії органів та структур заочеревинного простору в постнатальному періоді онтогенезу людини. Відомо, що органи заочеревинного простору розвиваються в тісному топографо-анатомічному взаємозв'язку із суміжними органами черевної порожнини, утворюючи при цьому окремі огранокомплекси.

Наявність у ретроперитонеальному просторі чисельних судинно-нервових утворень і органів сечовидільної системи вимагає детального вивчення їх анатомії з метою диференціальної діагностики захворювань. Крім цього, знання пошарової будови заочеревинного простору і вивчення анатомії нирок, сечоводів і надниркових залоз обґрунтовує тактику основних оперативних втручань у цій ділянці.

Пухлини ретроперитонеального простору мають різну специфіку і природу. Серед найбільш небезпечних варто виділити пухлини сечоводів, нирок та надниркових залоз, які за відсутності своєчасної терапії можуть спричинити летальний результат пацієнта. Згідно зі статистичними даними пухлини ретроперитонеального простору найчастіше діагностуються у віковому інтервалі 20-50 років, причому жінки більш схильні до такої патології. Ретроперитонеальний простір за своєю топографо-анатомічною будовою забезпечує умови для безперешкодного розповсюдження об'ємного процесу на велику

ділянку. У зв'язку з цим, ці утворення зазвичай тривалий час ростуть безсимптомно та досягають значних розмірів [1,2,3,4,5,6,7].

Тому актуальність дослідження ембріогенезу органів і структур ретроперитонеального простору на початку передплодового періоду онтогенезу людини, не зважаючи на значні досягнення у вивченні цієї ділянки, не зменшується.

Мета дослідження

З'ясувати особливості закладки та простежити динаміку розвитку органів та структур ретроперитонеального простору на початку передплодового періоду онтогенезу людини.

Об'єкт і методи дослідження

Методами мікроскопії, графічної і пластичної реконструкції та морфометрії проведено дослідження на 20 серіях послідовних гістологічних зрізів передплодів людини 14,0-28,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД).

Результати досліджень та їх обговорення

Упродовж усього другого місяця внутрішньоутробного розвитку найбільшим за розміром із розглянутих органів є закладки надниркових залоз. Їх форма змінюється від овоїдної до краплеподібної, що відбувається за рахунок переважно росту краніального відділу органа. На відміну від дефінітивного стану в цьому періоді розвитку в наднирковій залозі можна розрізнити чотири заокруглені плавно перехідні одна в одну поверхні: передню, задню, латеральну і медіа-

льну. Рівень розташування надниркових залоз упродовж всього другого місяця по відношенню до хребтового стовпа суттєво не змінюється і коливається в межах: верхній полюс справа досягає верхнього краю XI грудного хребця, зліва відповідає нижній третині XI грудного хребця, нижній полюс справа досягає нижньої половини II поперекового хребця, зліва – верхній край II поперекового хребця. Синтопія органа справа і зліва різна, так само як і зміни у віковому аспекті. Так, на початку другого місяця внутрішньоутробного розвитку обидві залози ззаду на великій своїй протяжності оточені пухкою мезенхімою. Краніальна ж третина межує із закладкою плевральної порожнини, відокремлюючись від останньої прошарком мезенхіми – закладкою діафрагми. Але вже із середини 7-го тижня до каудальної третини залоз прилягає закладка постійної нирки. До кінця 2-го місяця половина задньої поверхні залози прилягає до закладки поперекової частини діафрагми, а нижня половина – до закладки постійної нирки.

Медіально права і ліва надниркові залози стикаються зі скупченням щільної мезенхіми ретро-мезотеліального простору, яка переходить вентрально у корінь брижі кишкової трубки. У цьому скупченні мезенхіми розташовуються формуючі утворення вегетативної нервової системи (нерви, ганглії), які частково проникають у залозу.

З латерального боку в передплода початку другого місяця надниркові залози на всьому протязі прилягають до гонадомезонефричного комплексу. Проте, у зв'язку з його подальшим опусканням, частина латеральної поверхні залоз звільнюється, зате торкається гонадомезонефричного комплексу передня поверхня каудальної частини залози. У зародків 25,0 мм ТКД відзначається зменшення площини зіткнення гонадомезонефричного комплексу з наднирковими залозами як латерально, так і спереду, а в передплода 27,0 мм ТКД комплекс розташовується нижче, так що топографо-анатомічний зв'язок між цими утвореннями повністю втрачається. Ще при зниженні рівня розташування комплексу його місця справа займає частка печінки, а зліва – дорзальний мезогастрій із закладкою підшлункової залози. Спереду і справа до надниркової залози на протязі всього другого місяця внутрішньоутробного розвитку прилягає права частка печінки і її хвостатий відросток, у медіальному відділі каудально розташовується нижня порожниста вена, яка краніально входить у тканину правої частки печінки. Зліва до передньої поверхні надниркової залози послідовно в краніально-каудальному напрямку прилягають задня стінка шлунка, невеликих розмірів закладка селезінки, дорзальний мезогастрій, що містить закладку підшлункової залози.

Як показало вивчення пластичних реконструкцій зародків 16,0 мм ТКД, закладка постійної нирки в середині другого місяця займає ще досить каудальне положення. У зв'язку зі значною

вигнутістю зародка закладки постійних нирок у цей період займають похиле положення, близьке до горизонтального. Закладка постійних нирок розташовується на рівні відходження пупкових та інших більш дрібних судин, тобто в межах примітивного великого таза. Від нижніх полюсів закладки надниркових залоз і постійних нирок відокремлені прошарком мезенхіми. Закладки нирок з усіх боків оточені мезенхімою. До кінця 7-го тижня закладки постійних нирок своєю верхньою частиною прилягають до закладок надниркової залози, а до кінця другого місяця займають майже половину довжини надниркової залози, а нижньою половиною прилягають до мезонефроса, площа зіткнення з яким по мірі опущення гонадомезонефричного комплексу зменшується. Звільняючий простір стикається справа з ділянкою печінки, зліва – із дорзальним мезогастрієм.

У зв'язку з вигнутістю каудального кінця передплода закладки нирок мають похиле положення по відношенню до умовної вертикальної лінії (осі, проведеної через тіло передплода). Закладки нирок розташовуються безпосередньо над місцем ділення аорти на великі судини.

У передплодів 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку передня межа примітивного ретроперитонеального простору представлена шаром мезотелію. При визначенні межі в центрі умовно відсікається дорзальна брижа кишкової трубки по її кореню. Лінія відходження межі стає більш виломленою в зв'язку з великим відходженням гонадомезонефричного комплексу від задньої стінки і бурхливим зростанням закладок надниркових залоз, які теж досить сильно виступають вентрально, хоча в цілому продовжують залишатися в тісному контакті із задньою стінкою, не відокремлюючись від неї подібно до гонадомезонефричного комплексу. Гістологічне вивчення показало, що тканина ретромезотеліального простору, за виключенням органів, представлена двома видами мезенхіми – пухкою і щільною. Пухка мезенхіма розташовується позаду і по боках закладок постійних нирок, а щільна – розташовується у вентральній частині простору, прилягає до закладок надниркових залоз, нирок медіально, оточує аорту, її гілки, венозні судини, нервові елементи.

Задня межа ретромезотеліального простору відносно безструктурна, однак пухка мезенхіма обмежується позаду розташованими клітинами, маючи деяку орієнтацію – закладки м'язових елементів.

Як і на попередній стадії розвитку, на задній стінці черевної частини ціломічної порожнини розташовані: закладки надниркових залоз; мезонефросів і гонад; закладки постійних нирок; закладки сечоводів.

Вивчення пластичних реконструкцій, виготовлених із серій зрізів зародків 19,0 і 22,0 мм ТКД, показує наявність певної динаміки в розташуванні органів на початку та наприкінці 7-го тижня ембріогенезу.

Висновок

На початку передплодового періоду розвитку відбувається інтенсивне збільшення закладок надниркових залоз, визначається закладка постійних нирок, що супроводжується редукцією мезонефросів. Надниркові залози впередплодів 16,0-18,0 мм ТКД на всьому протязі прилягають до гонадомезонефричного комплексу, з подальшим їх розвитком (передплоди 25,0-27,0 мм ТКД) відзначається зменшення площини зіткнення з гонадомезонефричним комплексом. Передня межа примітивного ретроперитонеального простору на досліджуваній стадії представлена шаром мезотелію, а задня межа – відносно безструктурна.

Перспективи подальших досліджень

Мала кількість досліджень та відсутність комплексного підходу до вивчення ембріогенезу структур ретроперитонеального простору зумовлює актуальність даної проблеми та потребу подальшого її вивчення. Одержані результати

можуть стати основою для подальшого дослідження розвитку і становлення нирок та надниркових залоз у наступних вікових періодах онтогенезу людини з метою з'ясування особливостей будови, синтопії та їх варіантної анатомії.

Література

1. Аляев Ю.Г. Истинная серозная внеорганный киста забрюшинного пространства / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, Т.Г. Маркосян // Урология. – 2005. – № 6. – С. 46-48.
2. Багрий М.М. Геморагична кіста заочеревинного простору: клініко-морфологічний аналіз фатального випадку / М.М. Багрий // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 4(64). – С. 223-226.
3. Борисов А.Е. Редкие клинические проявления жидкостных образований забрюшинного пространства / А.Е. Борисов, А.В. Антонов, Е.Ю. Ишутин // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – № 4. – С. 88-91.
4. Бурдо І.С. Труднощі діагностики пухлин заочеревинного простору / І.С. Бурдо, І.В. Комісаренко // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія. – 2009. – № 4 (29). – С. 77-80.
5. Зубков Р.А. Эпидемиология неорганных абрюшинных опухолей / Р.А. Зубков, Р.И. Расулов // Сибир. мед. ж. – 2008. – № 1. – С. 57-59.
6. Dana K. Andersen The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis / K. Dana, F. Frey Charles // Annals of surgery. – 2010. – Vol. 251. – P. 18-32.
7. Sinha C.K. Biliary atresia / C.K. Sinha, M. Davenport // Indian Assoc. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol. 13, Issue 2. – P. 49-56.

Реферат

ЭМБРИОГЕНЕЗ ОРГАНОВ И СТРУКТУР РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА В НАЧАЛЕ ПРЕДПЛОДНОГО ПЕРИОДА ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Марчук В.Ф., МарчукФ.Д., Процак Т.В., Гуменюк А.Л.

Ключевые слова: ретроперитонеальное пространство, предплод, развитие, онтогенез.

Исследование проведено на предплодах человека 14,0-28,0 мм ТКД методами микроскопии, графической и пластической реконструкции и морфометрии. Установлено, что самым большим органом по размеру ретроперитонеального пространства в начале предплодного периода среди других исследованных органов являются закладки надпочечников. Уровень расположения надпочечников в течение второго месяца внутриутробного развития по отношению к позвоночнику существенно не меняется и колеблется в пределах XI-XII грудного – II поясничного позвонка. Медиально правый и левый надпочечники соприкасаются со скоплением плотной мезенхимы ретроперитонеального пространства, без четких границ переходят в корень брыжейки кишечной трубки. У исследованных предплодов надпочечники плотно прилегают к гонадомезонефрическому комплексу. А у предплодов 25,0-26,0 мм ТКД отмечается уменьшение плоскости соприкасания гонадомезонефрического комплекса с надпочечниками как латерально, так и спереди. С дальнейшим развитием у предплодов 27,0-28,0 мм ТКД гонадомезонефрический комплекс располагается ниже, так что топографоанатомическая связь между этими образованиями полностью теряется. Слева к передней поверхности надпочечника прилегают задняя стенка желудка, небольших размеров закладка селезенки, дорзальный мезогастрий, закладка поджелудочной железы. В начале предплодного периода развития передняя граница примитивного ретроперитонеального пространства представлена слоем однородного мезотелия, а задняя граница пространства относительно бесструктурная. На исследованной стадии развития на задней стенке брюшной полости расположены: закладки надпочечных желез, мезонефросов и гонад, закладки постоянных почек, закладки мочеточников.

Summary

EMBRYOGENESIS OF ORGANS AND STRUCTURES OF RETROPERITONEAL SPACE AT THE BEGINNING OF PREFETAL PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

Marchuk V.F., Marchuk F.D., Protsak T.V., Humeniuk A.L.

Key words: retroperitoneal space, prefetal development, ontogenesis.

This study was conducted on human prefetuses 14.0-28.0 mm CCL by microscopy techniques, graphic and plastic reconstruction and morphometry. It was established that the adrenal glands are the largest organs in the size in the retroperitoneal space at the beginning of the prenatal period of human ontogenesis. Location of the adrenal glands during the second month of prefetal development in relation to the vertebral column was not significantly changed and ranged at the level of XI-XII thoracic - II lumbar vertebra. Medially right and left adrenal glands were adjacent to an accumulation of dense mesenchyme retroperitoneal space that passes without clear limits to the root of mesentery intestinal tube. In the prefetuses under the study adrenal glands were adjacent to gonadomesonephric complex. And prefetuses 25.0-26.0 mm TKD demonstrated marked reduction of contact plane between gonadomesonephric adrenal complex and adrenal gland both laterally and anteriorly. With further development in prefetuses 27.0-28.0 mm TKD honadomesonephric

complex became located slightly below, so topographic-anatomical relationship between these structures were completely lost. Left to the front surface of the adrenal there is the back wall of the stomach, rudiments of spleen, pancreas, dorsal mesogastrum. In the early period of prefetal development anterior boundary of primitive retroperitoneal space was represented by mesothelial layer, while posterior boundary of the space was relatively structureless. At investigated study of the ontogenesis at the back of the abdomen there were rudiments of adrenal glands, gonads and mesonephros, kidneys and ureters.

УДК 616.12 – 008.331.1:616 – 092.41 – 085: 615.225.2:615:036.6

Нагорна О.О., Бєленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Кучеренко Л.І., Мазур І.А., Чекман І.С.

ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

В останні роки вчені світу звернули особливу увагу на ендотелій як патогенетичну мішень порушень серцевої діяльності при патологічних станах та точку прикладання дії лікарських засобів в експериментах на щурах з хронічною серцевою недостатністю, яку моделювали внутрішньоочеревинним введенням доксорубіцину (в кумулятивній дозі 15 мг/кг, поділеної на 6 ін'єкцій протягом 14 днів). В міокарді щурів визначали порушення показників енергетичного обміну – вмісту аденілових нуклеотидів, малату, ізоцитрату, пірувату, лактату, аспартату, глутамату, активності НАД-малатдегідрогенази, креатинфосфокінази в цитозолі і мітохондрія. Ангіолін при внутрішньошлунковому введенні в дозі 100 мг/кг у вигляді суспензії з Твіном-80 паралельно з доксорубіцином відновлював вміст та активність вищезазначених біохімічних показників енергетичного обміну. Мілдронат в дозі 250 мг/кг, який вводили за подібною схемою проявляв менш виражений вплив на біохімічні показники енергетичного обміну.

Ключові слова: ангіолін, мілдронат, хронічна серцева недостатність, енергетичний обмін міокарда.

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ

В останні роки вчені світу звернули особливу увагу на ендотелій як патогенетичну мішень порушень серцевої і судинної діяльності при патологічних станах та точку прикладання дії лікарських засобів. Ендотелій підвищує судинний гомеостаз, реалізує вазодилатуючу, протизапальну, протифібринолітичну, антитромботичну, антигіпертензивну дію [1]. Дисфункція ендотелію спостерігається у більшості пацієнтів з серцево-судинними хворобами [4, 11].

Пошук ендотеліопротекторів здійснюють серед метаболічних і метаболітотропних сполук, які можуть володіти безпечністю та ефективністю [9,10]. Одним з нещодавно створених вітчизняних ендотеліопротекторів є ангіолін (первинна назва лізіній, синтезований НВО «Фарматрон») [2].

Мета дослідження

Встановлення впливу ангіоліну на показники енергетичного обміну в міокарді щурів при експериментальній серцевій недостатності.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження виконані на 70 білих безпородних щурах-самцях масою 180-220г, які утримувались у віварії НМУ імені О.О. Богомольця. Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Для відтворення хронічної серцевої недостатності застосовували доксорубіцинову модель [3]. Дана модель веде до розвитку вираженої та прогресуючої серцевої недостатності у більшості тварин. Призначення доксорубіцину (внутрішньоочеревинно в кумулятивній дозі 15 мг/кг поділеної на 6 ін'єкцій протягом 14 днів) веде до пониження скоротливості міокарду лівого шлуночка, його ремоделюванню і формуванню у щурів прогресуючої серцевої недостатності. В дослідженні застосовували доксорубіцин «Ебе-ве» 50 мг/25 мл (ЕБЕВЕ ФармаГесю-мюб.Х.Нфг.КГ, Австрія). Доксорубіцин розводили фізіологічним розчином згідно інструкції до 25 мл і вводили в дозі 2,5 мг/кг (0,125 мл/ 100 г маси) внутрішньоочеревинно 1 раз на 2 доби протягом 14 днів.

Ангіолін вводили за схемою, що була запропонована Д.П. Хлопоніним [7]. Для оцінки кардіопротективних властивостей препарату, на даній моделі хронічної серцевої недостатності ангіолін вводили 1 раз на добу внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг у вигляді суспензії з Твіном-80 паралельно з введенням доксорубіцину протягом 14 діб, а потім ще протягом 21 доби. Референтним препаратом був метаболітотропний засіб мілдронат. Мілдронат вводили за такою ж схемою в дозі 250 мг/кг [5]. Тварин виводили з експерименту на 35 добу під тіопенталовим нарко-

зом (40 мг/кг). В роботі застосовували ангіолін у вигляді таблетованої маси НВО «Фарматрон» (Запоріжжя) та мілдронат в капсулах по 250 мг/кг виробництва АТ «Гриндекс» (Латвія). Кардіопротективну властивість оцінювали за змінами біохімічних маркерів, що свідчить про ішемічне пошкодження міокарду.

Тканини серця гомогенізували на холоді в сольовому ізотонічному середовищі (0,15МКСІ) при температурі 4 °С за допомогою скляного гомогенізатора у співвідношенні тканина-сольовий розчин 1:40. Безбілковий екстракт одержували додаванням гомогенату тканин серця до хлорної кислоти (0,6 М) із нейтралізацією (5,0М) калію карбонатом. Мітохондріальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma (ФРН) у 10-разовому об'ємі.

Активність креатинфосфокінази в цитоплазмі (КФК -цт) та мітохондріях (КФК -мх) в міокарді визначали після хроматографічного поділення за оптичним тестом Варбурга [Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. – Киев : Авиценна, 2002. – 568 с.]. Кількість малата визначали за методом Хохорста за

зменшенням НАДН при 340 нм. Вміст пірувата ідентифікували за методом Цоха-Ломпрехта за зменшенням НАДН при 340 нм, вміст лактату – за методом Хохорста за підвищенням НАДН при 340 нм. Активність НАД-залежної малатдегідрогенази визначали спектрофотометрично в мітохондріальній фракції. Аденілові нуклеотиди визначали методом тонкошарової хроматографії.

Вміст глутамату та аспартату розраховували за калібрувальною кривою з перерахуванням на вагу тканин [8].

Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, застосовуючи стандартний пакет програм статистичного оцінювання результатів версії Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення

В експериментах на щурах з ХСН, яку моделювали 14-денним введенням доксорубіцину, було встановлено порушення енергетичного обміну міокарду – показників гліколізу, що супроводжувалося зростанням рівня лактату в 3,3 разу, пониження вмісту малату на 73%, пірувату на 44%, ізоцитрату на 56% (табл.).

Таблиця
Вплив ангіоліну і мілдронату на показники енергетичного обміну і малат-аспартатного шунта при ХСН на 35 добу експерименту

Досліджувані показники	Інтактні щури	ХСН (контроль)	ХСН+ангіолін 100 мг/кг	ХСН+мілдронат 250 мг/кг
АТФ, мкмоль/г	2,81±0,21	1,63±0,17*	2,39±0,17** (+47%)	1,81±0,18* (+11%)
АДФ, мкмоль/г	0,622±0,04	0,288±0,03*	0,511±0,04** (+77,4%)	0,310±0,07* (+7,6%)
АМФ, мкмоль/г	0,11±0,01	0,28±0,01*	0,15±0,01** (-46,4%)	0,31±0,02* (+7,1%)
Лактат, мкмоль/г	2,47±0,22	8,11±0,52*	4,31±0,38** (-47%)	10,7±1,17* (+32%)
Піруват, мкмоль/г	0,18±0,02	0,10±0,01*	0,16±0,02** (+60%)	0,10±0,04* (0%)
Ізоцитрат, мкмоль/г	0,711±0,04	0,312±0,02*	0,421±0,04** (+35%)	0,317±0,03* (0%)
Малат, мкмоль/г	0,77±0,05	0,21±0,01*	0,60±0,05** (+185,7%)	0,22±0,03* (0%)
НАД-МДГ, мкмоль/г/хв	6,21±0,45	2,31±0,17*	6,83±0,45** (+195%)	2,47±0,22* (+7%)
Глутамат, мкмоль/г	24,1±1,8	17,7±1,0*	22,1±1,10** (+24,8%)	16,1±1,3* (-9%)
Аспартат, мкмоль/г	17,0±0,11	10,2±0,92*	14,0±1,0 (+37%)	9,51±0,71 (-6,7%)
КФК-цт, мкмоль/мг/хв	1,156±0,11	0,774±0,032*	1,121±0,11** (+44,8%)	0,822±0,054* (+9,6%)
КФК-мх, мкмоль/мг/хв	0,832±0,05	0,434±0,02*	0,789±0,04** (+81,8%)	0,451±0,07* (+4%)

Примітка: *P<0,05 відносно контролю; **P<0,05 відносно ХСН.

Спостерігається дефіцит макроергічних фосфатів: так рівень АТФ знижується на 42%, АДФ на 54% при підвищенні рівня АМФ на 61%. Зміни рівня малату та ізоцитрату свідчать також про зміни при ХСН реакцій циклу Кребса. Падіння активності залежної від НАД малатдегідрогенази на 63%, пониження вмісту глутамату на 27%, аспартату на 40%, малату на 73% пов'язано з гальмуванням малат-аспартатного шунту.

Крім того, порушується не тільки утворення енергії, а також її транспорт, про що стверджує падіння активності креатинфосфокінази, як в мітохондріях (КФК-мх) на 52%, так і в цитозолі (КФК-цт) на 33%.

Тобто при доксорубіциновій серцевій недостатності порушуються всі шляхи утворення енергії. Призначення ангіоліну тваринам з ХСН призводило до підвищення продукції АТФ в міокарді на 47% за рахунок інтенсифікації аеробних процесів. Важливим моментом в енерготропно-

му механізмі дії ангіоліну було те, що підвищення рівня АТФ на 47% відбувалося на фоні зростання вмісту АДФ на 77 4% та на фоні зменшення вмісту АМФ на 46,4%.

Курсове призначення ангіоліну вело до обмеження активності маловиробничого анаеробного гліколізу, про що свідчить пониження рівня лактату в міокарді на 47%. При цьому ангіолін проявляв нормалізуючу дію по відношенню до компонентів реакцій циклу Кребса на дикарбоновій ділянці (підвищення рівня малата на 185%). Ангіолін також мав позитивний вплив на окислювальні процеси на трикарбоновій ділянці циклу Кребса (підвищення рівня ізоцитрату на 35%).

Важливим моментом в механізмі енерготропної дії ангіоліну при порушенні енергетичного метаболізму на моделі ХСН був його активізуючий вплив на малат-аспартатний шунт, який здійснює перенос відновлених еквівалентів, що

утворюються в цитоплазмі під час гліколізу, та мітохондріях в умовах ішемії. НАДН⁺, який ідентифікується в цитоплазмі в умовах пониженого вмісту кисню, застосовується для перетворення щавлевооцтової кислоти в малат. Цей малат проникає в мітохондрії та бере участь в експорті альфа-кетоглутарату. Малат в мітохондріях перетворюється в щавлевооцтову кислоту з утворенням НАДН, який доступний для електротранспортного ланцюга (з 2 протонів утворюються 3 молекули АТФ). Щавлевооцтова кислота, що утворюється з малату, перетворюється в альфа-кетоглутарат і аспартат. Альфа-кетоглутарат переміщується з мітохондрій в обмін на малат, а аспартат обмінюється на глутамат. Перенос відбувається за рахунок градієнту глутамату та високого внутрішньомітохондріального співвідношення глутамат/аспартат. Співвідношення НАДН/НАД⁺ та малат/щавлевооцтова кислота регулюється малатдегідрогеназою (МДГ). Моделювання ХСН 14-добовим введенням доксорубцину веде на 35 добу спостереження до гальмування малат-аспартатного шунта, що виражалося в пониженні активності НАД-МДГ на 63%, зменшенню рівня малату на 73%, аспартату на 40% та глутамату на 27%. Курсове призначення ангіоліну щурам з ХСН вело до інтенсифікації активності малат-аспартатного шунта в міокарді, про що свідчило підвищення активності НАД-МДГ на 195%, збільшення рівня малату на 185%, аспартату на 37%, глутамату на 24,8%. Ангіолін підвищує не лише продукцію енергії, але також і її транспорт, що підтверджено зростанням активності мітохондріальної креатинфосфокінази (КФК-мх) на 81,8%, цитозольної креатинфосфокінази (КФК-цт) на 44%. Введення мілдронату тваринам з ХСН призводило до підвищення синтезу АТФ за рахунок активації анаеробного гліколізу та до підвищення транспорту енергії, про що свідчить зростання активності мітохондріальної та цитозольної КФК. При цьому призначення мілдронату на відміну від застосування ангіоліну не мало позитивного впливу на окислювальну продукцію енергії в циклі Кребсу і активацію малат-аспартатного компенсаторного шунта. Сумарний внесок мілдроната в енергозабезпеченні серця при експериментальній ХСН був нижче порівняно з аналогічною енерготропною дією ангіоліну.

Висновки

1. У міокарді щурів при хронічній доксорубци-

Реферат

ДЕЙСТВИЕ АНГИОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В МИОКАРДЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Нагорная Е.А., Беленичев И.Ф., Горчакова Н.А., Кучеренко Л.И., Мазур И.А., Чекман И.С.

Ключевые слова: ангиолин, милдронат, хроническая сердечная недостаточность, энергетический обмен миокарда.

В последние годы ученые мира обратили особое внимание на эндотелий как патогенетическую мишень нарушений сердечной деятельности при патологических состояниях и точку приложения действия лекарственных средств. В экспериментах на крысах с хронической сердечной недостаточностью, которую моделировали внутрибрюшинным введением доксорубцину (в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделённой на 6 инъекций в течении 14 дней) в миокарде крыс определяли нарушения показа-

новой сердечной недостаточности нарушаются показатели энергетического обмена: понижается вміст АТФ, АДФ, малату, ізоцитрату, пірувату, аспартату, глутамату, активність НАД-малатдегідрогенази, креатинфосфокінази в цитозолі і мітохондріях, зростає вміст АМФ і лактату.

2. Ангіолін в дозі 100 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні щурам відновлює вміст показників, що характеризують синтез, транспорт енергії, активність компонентів циклу Кребса та малат-аспартатного шунта. Мілдронат в дозі 250 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні щурам в меншому ступені відновлює показники енергетичного обміну в міокарді щурів з доксорубциновою хронічною серцевою недостатністю.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується визначення впливу ангіоліну на морфофункціональні показники кардіоміоцитів у експериментальних тварин з хронічною серцевою недостатністю.

Література

1. Бабушкина И. В. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия / И. В. Бабушкина, А. С. Сергеева, Ю. И. Пивоваров [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 2. – С. 82-86.
2. Беленичев И.Ф. Деякі механізми ендотеліопротективної дії нового оригінального препарату лізину в умовах експериментального ішемічного пошкодження головного мозку / І.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, І.А. Мазур, А.В. Абрамов // Одес. Мед. Журнал. – 2011. – № 2. – С. 21-24.
3. Метаболические кардиопротекторы / В.А. Визир, Н.А. Волошин, И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев. – Запорожье, 2006. – 34 с.
4. Колесник Ю. М. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів / Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. А. Мазур [та ін.] // Журнал Національної Академії медичних наук України. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 289-299.
5. Мазур И.А. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев. – Запорожье, 2007. – 309 с.
6. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств / А.В. Стефанов. – Киев : Вицвенна, 2002. – 568 с.
7. Хлопонин Д.П. Анализ кардиопротективного влияния небиволулу на ультраструктуру миокарда при регенеративно-пластической сердечной недостаточности у крыс / Д.П. Хлопонин // Биомедицина. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 86-91.
8. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації / [І.С. Чекман, І.Ф. Беленичев, О.О. Нагорна та ін.]. – Київ, 2016. – 92 с.
9. Gabryel B. Superoxidedismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation / B. Gabryel, K. Jarzabek, G. Machnik [et al.] // Microvasc. Res. – 2016. – Vol. 103. – P. 26-35.
10. Sukhanov D. S. Hepato- and endothelioprotective action of runihol and ademethionine in experimental liver injury induced by TB drugs in combination with alcohol / D. S. Sukhanov, E. B. Artyushkova, V. T. Dudka // Patol. Fisiol. Exsp. Ter. – 2013. – № 2. – P.45-49.
11. Toggweiler S. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease / S. Toggweiler, A. Schoenenberger, N. Urlunek, P. Erne // Clinical Cardiology. – 2010. – Vol. 33. – P. 746-752.

телей энергетического обмена – содержания адениловых нуклеотидов, малата, изоцитрата, пирувата, лактата, аспартата, глутамата, активности НАД-малатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы в цитозоле и митохондриях. Ангиолин при внутривенном введении в дозе 100 мг/кг в виде суспензии с Твином-80 параллельно с доxorубицином восстанавливает содержание вышеупомянутых показателей энергетического обмена. Милдронат в дозе 250 мг/кг, который вводили согласно подобной схеме, оказывал менее выраженное влияние на биохимические показатели энергетического обмена.

Summary

ANGIOLIN INFLUENCE ON MARKERS OF ENERGETIC METABOLISM IN MYOCARDIUM OF RATS WITH MODELLED HEART INSUFFICIENCY

Nagornaya E.A., Belenichev I.F., Gorchakova N.A., Kucherenko L.I., Mazur I.A., Chekman I.S

Key words: angiolin, mildronat, chronic cardiac insufficiency, energetic metabolism of myocardium.

Last years the scientists throughout the world paid particular attention to the endothelium as pathogenetic target of the cardiac disturbances as well as the site of drugs action. There are many drugs designed to perform endothelioprotective functions such as vasodilators, ACE inhibitors, angiotensine receptor blockers, calcium channels blockers and different metabolic compounds. Angiolin is a new endothelioprotector with cardioprotective, antihypoxic, antioxidant, neuroprotective properties. The experiments were conducted on the 70 white rats weighed 180-220g, 10 of which had normotensive cardiac insufficiency, 20 rats had doxorubicin cardiac insufficiency treated by angiolin, and 20 rats had doxorubicin-induced cardiac insufficiency treated by mildronat that also provided endothelioprotective properties. Angiolin was injected intragastrically together with doxorubicin in the dose 100 mg/kg. Mildronat was injected intragastrically in the dose 250 mg/kg by the same scheme. The animals were decapitated under thiopental injection. It was found out that in the myocardium of rats affected with cardiac insufficiency the content of adenyl nucleotides (ATP, ADP), malate, pyruvate, isocitrate, aspartate, glutamate, activity of creatine-phosphokinase in cytosole and mitochondria and the activity of NAD-malate dehydrogenase was observed to be decreased. The content of lactate, AMP was increased. Angiolin normalized all markers of energetic metabolism. Mildronat was also observed to provide normalizing action.

УДК: 616.71-001-007-092.9-085.849.112:615.835.1:534.222.2:621.374-078-097:611-018.54:612.017.1

Се-Фей, Остапчук Р.Н.

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАВМЕ КОСТИ.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Ряд научных работ свидетельствуют об активизации экстракорпоральной ударно-волновой терапии костеобразовательных процессов. Одним из предполагаемых механизмов действия при этом рассматривается индукция иммунокомпетентных клеток. Цель исследования. Изучение влияния ударных волн на активность иммунных клеток сыворотки крови кролей в динамике до и после экспериментальной травмы большеберцовой кости. Материал и методы. Иммунологическими исследованиями на 40 кроликах изучено влияние ударных волн на активность иммунных клеток сыворотки крови животных в динамике до и после травмы кости. В сыворотке крови исследовали уровень цитотоксической активности лимфоцитов / макрофагов, цитотоксическую активность сыворотки крови, уровень среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов. Результаты и выводы. Динамика выполненных исследований показала, что у животных на 2й день после травмы большеберцовой кости отмечается «частичный паралич» функциональной активности иммунных клеток сыворотки крови (фаза истощения). У животных опытной группы под влиянием ЭУВТ восстановление активности иммунных клеток сыворотки крови происходило более интенсивно, к концу наблюдения (45 день) их активность не только нормализовалась, но и достоверно превышала норматив.

Ключевые слова: иммунные клетки, ударно-волновая терапия.

Введение

Ряд данных литературы свидетельствует об эффективности фокусированной и радиальной экстракорпоральной ударно-волновой терапии ЭУВТ при лечении свежих переломов и псевдоартрозов. При свежих переломах эффект радиальной ЭУВТ связывают с индукцией стволовых мезенхимальных клеток костного мозга [2, 9], при псевдоартрозах – эффект фокусированной ЭУВТ обуславливают микроповреждениями ме-

жотломковых тканей с последующей пролиферацией остеидных клеток [3, 6]. Одним из факторов воздействия ЭУВТ на репаративный остеогенез является индукция функциональной активности иммунокомпетентных клеток [4, 5]. В ряде работ было показано, что в условиях экспериментальной травмы кости под влиянием радиальной ЭУВТ у животных наблюдается формирование костной мозоли с большим количеством иммунных агниогенных и остеогенных маркеров роста, с большим числом костных пе-

рекладин и более высокими прочностными характеристиками [7, 8].

Цель исследования

С учетом вышеизложенного, целью настоящего исследования было изучение влияния ЭУВТ на активность иммунных клеток сыворотки крови кролей в динамике до и после экспериментальной травмы большеберцовой кости.

Материал и методы исследования

Иммунологические исследования проведены на 40 взрослых кроликах-самцах, массой от 2,9 до 3,4 кг, которые составили контрольную (20 животных) и опытную (20 животных) группы. У животных применена стандартная модель сквозного дырчатого дефекта проксимального метадиафиза большеберцовой кости во фронтальной плоскости, диаметром 2,5 мм. В опытную группу наблюдений взяты животные, у которых, в отличие от контрольных, после получения дефекта кости на участок травмы влияли радиальной ЭУВТ. Нами использован аппарат для радиальной ЭУВТ фирмы Storz Medical (Suisse), модель MP 200 (Мастерпульс МП 200). Частота ударов составляла 1-21 герц, рабочее давление 1-5 бар. Лечебное действие осуществляли при общем количестве ударов на участок дефекта костной ткани за одну процедуру - 2 тыс., максимальной энергии 0,48 мДж / мм кВ, общем количестве лечебных сеансов на курс - 4, интервале между процедурами - 4 суток.

На каждый срок наблюдения (до, и спустя 2, 15, 30, 45 дней после травмы) в обеих группах животных взято по 5 кролей. Исследование

функциональной активности иммунных клеток сыворотки крови (СК) проводили в ММТ-тесте по методике Т.Р.Stankovic et al., [10] в модификации О.С.Дворщенко с соавт. [1]. При этом изучали: уровень цитотоксической активности лимфоцитов/макрофагов (ЦТА Лц/Мф), потенцирование аутологической СК цитотоксической активности лимфоцитов и макрофагов (индекс модуляции), цитотоксическую активность СК, уровень среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Иммунологические исследования выполнены в лаборатории иммуномодуляторов ИЕПОР имени Р.Е.Кавецкого НАН Украины, они консультированы проф. Г.П.Потебней.

Статистическую обработку результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики. Вероятность разницы между измерениями оценивали по t-критерию Стьюдента. Вероятной считали разницу между сравниваемыми показателями при $p < 0,05$. Расчеты и построение графиков выполняли с использованием прикладной программы OriginLab.

Результаты и их обсуждение

При исследовании ЦТА Лц было установлено, что травма большеберцовой кости приводит на 2 день к резкому падению этого показателя в СК кроликов контрольной группы – до $3,64 \pm 0,77\%$, против $43,81 \pm 1,22\%$, так и опытной группы – до $2,82 \pm 0,08\%$, против $41,65 \pm 1,31\%$ на начало эксперимента, при $p < 0,001$ в обеих группах животных (рис. 1).

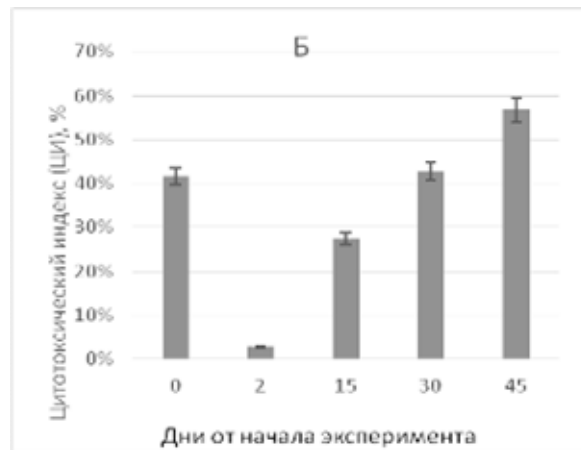
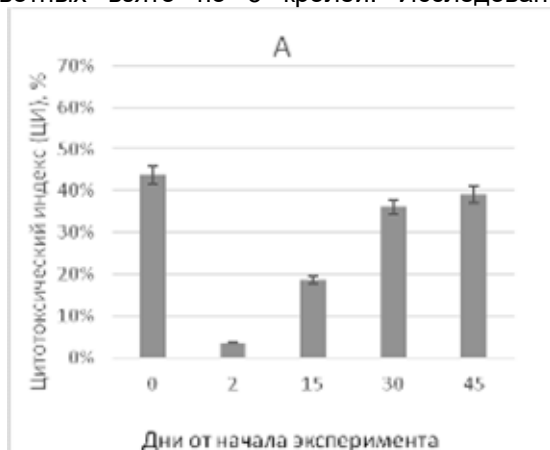


Рис. 1. ЦТА Лц СК у кроликов контрольной (А), и опытной (Б) групп после травмы кости.

При этом не установлено достоверных отличий приведенных показателей между контрольной и опытной группами кролей как на начало эксперимента, так и на 2 день после травмы кости ($p > 0,05$). На 15 и 30 день после травмы активность лимфоцитов в СК у кроликов обеих групп восстанавливалась и составляла у животных контрольной группы $18,71 \pm 8,43\%$ и $36,18 \pm 1,5\%$ соответственно, у животных опыт-

ной группы – $27,43 \pm 6,15\%$ и $42,74 \pm 8,27\%$, при $p < 0,01$ в сравнении с предыдущими сроками и двумя группами кролей. На 45 день ЦТА Лц у кроликов контрольной группы хотя и продолжала возрастать, но находилась ниже исходных показателей – $39,15 \pm 11,56\%$ ($p < 0,05$), в то же время у кроликов опытной группы она была выше начального уровня – $56,80 \pm 3,03\%$ ($p < 0,02$).

Исследования ЦТА Мф показало снижение их активности в СК на 2 и 15 дни после травмы

кости у обеих групп животных. Эти показатели в отмеченные сроки составляли $11,61 \pm 1,09\%$ и $9,88 \pm 5,38\%$ соответственно у кроликов контрольной группы; $12,8 \pm 2,16\%$ и $16,01 \pm 4,32$ – у кроликов опытной группы (рис. 2), при $p < 0,001$ в

обеих группах кролей в сравнении с исходными показателями. На 30 день уровень функциональной активности макрофагов в СК приближался к исходному показателю ($20,69 \pm 1,68$) и составлял $18,65 \pm 0\%$ (при $p < 0,05$).

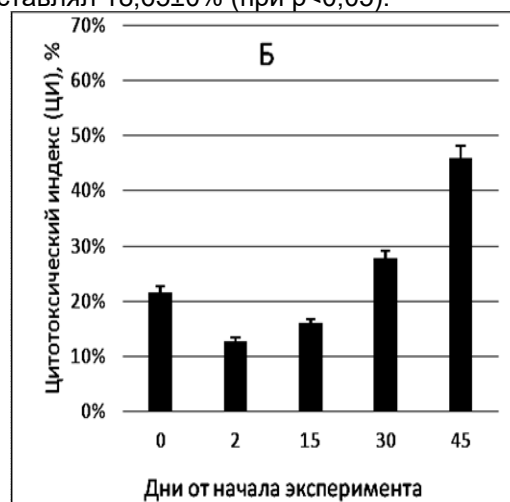
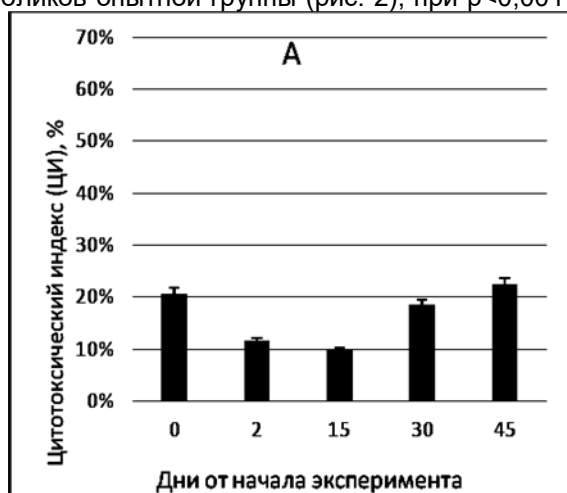


Рис. 2. ЦТА Мф СК у кроликов контрольной (А), и опытной (Б) групп после травмы кости.

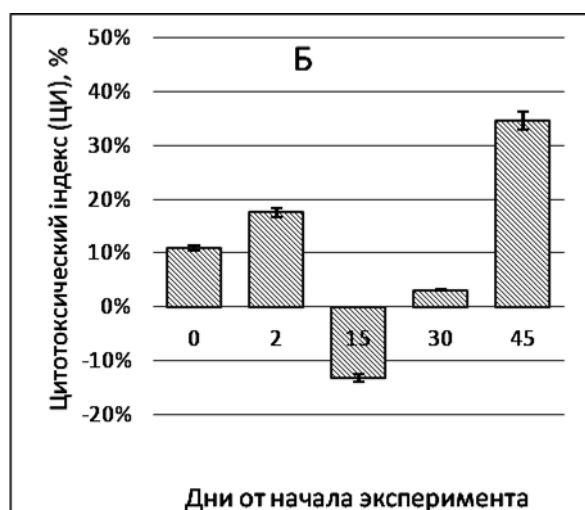
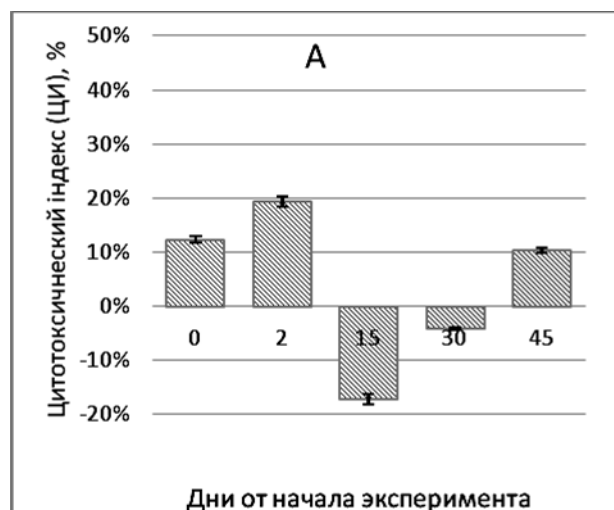


Рис. 3. Цитотоксическая активность СК у кроликов контрольной (А), и опытной (Б) групп после травмы кости.

В то же время этот показатель у кроликов опытной группы существенно превышал исходные данные ($21,64 \pm 5,07\%$), достигая $27,71 \pm 5,09\%$ ($p < 0,02$). На 45 день уровень ЦТА Мф у кроликов контрольной группы не отличался достоверно от норматива и составлял $22,5 \pm 2,63$ ($p > 0,05$); у кроликов опытной группы – резко возрастал, составляя $45,93 \pm 1,17$, $p < 0,001$ в сравнении с нормативом.

При исследовании ЦТА СК отмечали достоверное возрастание этого показателя на 2 день после травмы как у животных контрольной группы – до $19,44 \pm 3,86\%$ ($12,29 \pm 2,16\%$ исходный уровень), так и у животных опытной группы – до $17,59 \pm 3,72\%$ ($10,92 \pm 2,45\%$ исходный уровень), при $p < 0,001$ в обеих группах кроликов (рис.3).

Наоборот, на 15 и 30 день после травмы кости констатировано значительное снижение этого показателя, который у кроликов контрольной группы соответствовал $17,15 \pm 4,92\%$ и $-4,18 \pm 1,32\%$, а у кроликов опытной группы – $13,29 \pm 2,3\%$ и $3,14 \pm 1,12\%$. На 45 день у кроликов контрольной группы цитотоксичность СК составляла $10,32 \pm 2,25\%$, не отличаясь достоверно от исходных показателей ($p > 0,05$), у кроликов опытной группы этот показатель существенно превышал исходный уровень, достигая $34,64 \pm 2,67\%$ ($p < 0,001$).

Анализ уровня среднемолекулярных ЦИК в СК животных контрольной группы показал их возрастание ко 2, 15 дням после травмы до $0,23 \pm 0,005$ опт.ед. и $0,24 \pm 0,016$ опт.ед., против

0,009±0,001 опт.ед. (исходный уровень), при $p < 0,001$; в СК кроликов опытной группы эти показатели составляли 0,23±0,012 опт.ед. и 0,185±0,014 опт.ед. (исходный уровень 0,011±0,006) соответственно, $p < 0,001$ (рис.4).

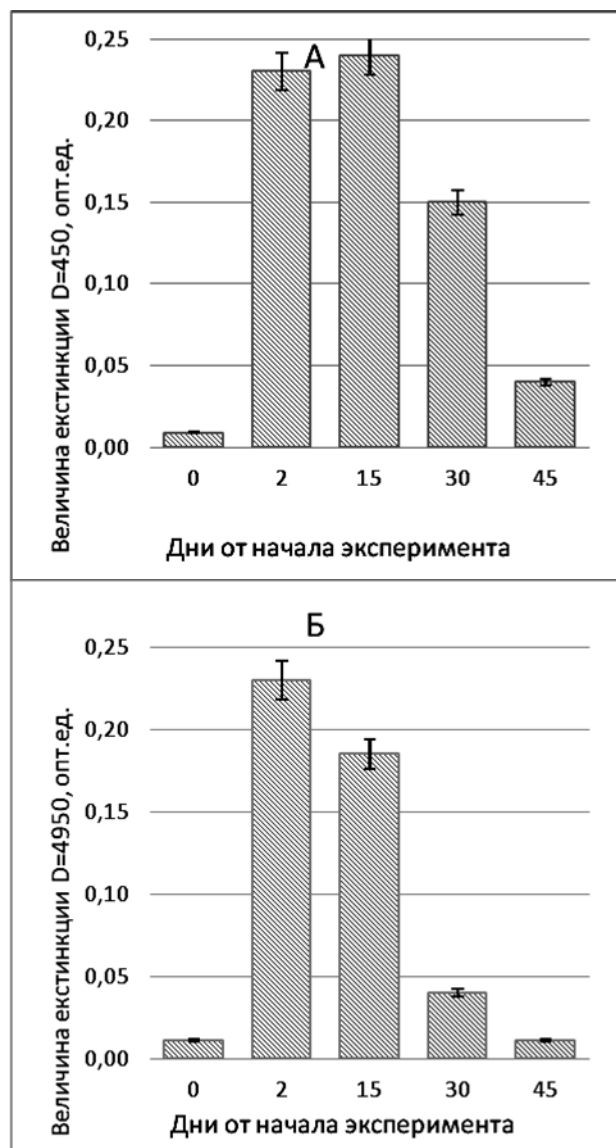


Рис. 4. Уровень среднемолекулярных ЦИК в СК у кроликов контрольной (А), и опытной (Б) групп после травмы кости.

На 30 и 45 день уровень среднемолекулярных ЦИК в СК животных контрольной группы снижался и составлял соответственно 0,15±0,012 опт.ед. и 0,04±0,02 опт.ед., хотя достоверно превышал показатели нормы при

$p < 0,001$; у животных опытной группы эти показатели составляли соответственно 0,04±0,001 опт.ед., и 0,011±0,004 опт.ед., что соответствовало нормативу ($p > 0,05$).

Выводы

1. Экспериментальные исследования показали, что после травмы большеберцовой кости (травматический дефект) у кроликов достоверно снижаются функциональная активность лимфоцитов и макрофагов сыворотки крови, цитотоксическая активность сыворотки крови, возрастают уровень циркулирующих иммунных комплексов (фаза истощения), что свидетельствует о частичном «параличе» функциональной активности отмеченных иммунных маркеров;

2. После фазы истощения у животных наступает фаза восстановления функциональной активности иммунных клеток сыворотки крови, однако к концу наблюдения (45 день после травмы) у животных контрольной группы не было полного восстановления их функциональной активности, тогда как у животных опытной группы после 4 сеансов ЭУВТ иммунные маркеры достоверно превышали исходные величины.

Литература

1. Дворченко О.С. Моделивання ксеногенних клітинних систем на твердих фазах з використанням пухлиноасоційованих та ембріональних антигенів / О.С. Дворченко, Г.В. Діденко, М. Г. Чередарчук [та ін.] // Доповіді НАН України. - 2007. - №12. - С.155-161.
2. Егорова Е.А. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия в лечении переломов костей конечностей / Е.А. Егорова, А.Ю. Васильев // Спортивная медицина. - 2013. - №1. - С.12-17.
3. Левенец В.М. Ударно-хвильова терапія в лікуванні несправжніх суглобів / В.М. Левенец, М.М. Риган, А.О. Веремій // Спортивна медицина. - 2013. - №1. - С.17-21.
4. Островський О.А. Зміни в клітинах і тканинах живих організмів під впливом ударно-хвильової терапії (огляд спеціальної літератури) / О.А. Островський // Спортивна медицина. - 2013. - №1. - С. 7-11.
5. Се-Фей. Експериментальне дослідження впливу екстракорпоральної радіальної ударно-хвильової терапії на імунні маркери сироватки крові у кроликів з травмою кістки / Се-Фей // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шулика. - К., 2015. - Випуск 24. - Книга 2. -329-335 с.
6. Chiara M. Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Fracture nonunions / M. Chiara, M. Vetrano, F. Conforti [et al.] // The American Journal of Orthopedics. - 2012. - P. 122-127.
7. Wang Ching-Jen Biological effects of extracorporeal shockwave in bone healing: a study in rabbits / Ching-Jen Wang, Feng-Sheng Wang, Kuender D. Yang [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. - 2008. - V.128. - P. 124-132.
8. Wang, Ching-Jen Extracorporeal Shock wave therapy in musculoskeletal disorders / Ching-Jen Wang // Journal of Orthop Surgery and Research. - 2012. - Vol.7 - P. 11 - 15.
9. Czamovska M. Predictive role of scintigraphy (BS) in bone union induction using extracorporeal shock wave treatment (ESWT) / M. Czamovska // J.Orthop. - 2013. Vol. - 10(2). P.70-73.
10. Stanojkovic T.P. The antitumor immune response in HER-2 positive metastatic breast cancer patients / T.P. Stanojkovic, Z. Zizak, T. Svalic [et al.] // Transpl. Med. - 2005. - №3. - P.13-18.

Реферат

ІМУННІ КЛІТИНИ КРОВІ ПІД ВПЛИВОМ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ УДАРНО-ХВИЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ТРАВМІ КІСТКИ. Се-Фей, Остапчук Р.М.

Ключові слова: імунні клітини, ударно-хвильова терапія.

Вступ. Ряд наукових робіт свідчать про активізацію під впливом ударно-хвильової терапії кісткоутворюючих процесів. Одним з імовірних механізмів дії при цьому розглядається індукція імунокомпетентних клітин. Мета дослідження. Вивчення впливу ударних хвиль на активність імунних клітин сироватки крові кролів в динаміці до і після експериментальної травми великогомілкової кістки. Матеріал і

методи. Імунологічними дослідженнями на 40 кроликах вивчено вплив ударних хвиль на активність імунних клітин сироватки крові тварин в динаміці до і після травми кістки. У сироватці крові досліджували рівень цитотоксичної активності лімфоцитів / макрофагів, цитотоксичну активність сироватки крові, рівень середньомолекулярних циркулюючих імунних комплексів. Результати та висновки. Динаміка виконаних досліджень показала, що у тварин на 2й день після травми великогомілкової кістки відзначається «частковий параліч» функціональної активності імунних клітин сироватки крові (фаза виснаження). У тварин дослідної групи під впливом ЕУВТ відновлення активності імунних клітин сироватки крові відбувалося більш інтенсивно, до кінця спостереження (45 день) їх активність не тільки нормалізувалася, але і достовірно перевищувала норматив.

Summary

EFFECTS OF RADIAL EXTRACORPOREAL SHOCK-WAVE THERAPY ON IMMUNE BLOOD CELLS IN CASE OF BONE INJURY

Xie Fei, Ostapchuk R.N.

Key words: immune cells, shock-wave therapy.

Introduction. Available scientific reports have proven that the radial extracorporeal shock-wave therapy promotes osteogenesis. The induction of immunocompetent cells is considered to be one of the suggested modes of its action. The aim of this study was to investigate the effects produced by radial shock-wave on the activity of immune blood serum in rabbits in the dynamics before and after the tibia injury. **Materials and Methods.** Immunological studies involved 40 rabbits to detect the level of cytotoxic activity of lymphocytes and macrophages, the cytotoxic activity of the blood serum cells, and the level of middle molecular circulating immune complexes. **Results and conclusion.** The findings obtained showed that on the 2nd day after the tibial bone injury the animals demonstrated partial paralysis of functional activity of immune blood serum cells (depletion phase). And by the end of the observation (the 45th day) the immune cells activity was characterized as normal, moreover, it was significantly higher than norm level.

УДК 616.31-008.87-092:616.314-008.87]-07-092.19

Смоляр Н.І., Дацко В.А., Федечко Й.М.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ ПАРОДОНТАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ДЕНТАЛЬНИХ МІКРОБІОЦЕНОЗІВ (ПОВІДОМЛЕННЯ 1)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Створена модель для вивчення дентальних мікробіоценозів in vitro та вивчення факторів вірулентності пародонтопатогенних мікроорганізмів. Основою такої моделі використано модифіковане середовище Кітта-Тароцці з аналогом зубного органу. Після 72 годинного культивування проводилась мікроскопія мазків, виготовлених з окремих «біотопів» моделі, та досліджувалась колагеназна, гемолітична та лецитиназна активність мікробіоценозів експериментальної моделі. Доведено, що в запропонованій моделі створюються умови для розвитку різних мікробних угруповань, які близькі до мікробіоценозів поверхні зуба та ясен. При культивуванні мікроорганізмів з матеріалу, забраного від хворих з ураженням м'яких тканин пародонта, виявлено фактори патогенності з колагеназною, гемолітичною та лецитиназною активністю.

Ключові слова: пародонт, дентальні мікробіоценози, фактори патогенності.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри стоматології дитячого віку Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення чинників ризику виникнення стоматологічних захворювань у дітей, обґрунтування методів та засобів їх профілактики та лікування», № держ. реєстрації 0105U007869.

Вступ

Дослідження мікрофлори зубної бляшки та взаємодії її компонентів з тканинами ротової порожнини є одним із вирішальних елементів доказової медицини при дослідженні етіології, патогенезу та оцінки ефективності лікувальних засобів при хворобах пародонту [2].

Мікроорганізми зубної бляшки, зокрема в субгінгівальній зоні, становлять своєрідну мікроекосистему, функціуючи як єдине ціле. Регуляторна взаємодія між елементами цієї екосистеми відбувається завдяки сигнальним молекулам мікроорганізмів. Ця екосистема взаємодіє з тканинами пародонту та складовими ясенної рідини,

внаслідок чого може відбуватися регуляція експресії факторів вірулентності та медіаторів запального процесу. На основі цих досліджень сформульована «екологічна гіпотеза зубної бляшки», як основа етіопатогенезу запальних хвороб пародонта [8].

Більшість видів пародонтопатогенних мікроорганізмів зустрічаються і у клінічно здорових осіб, входячи до складу нормальної мікрофлори порожнини рота [6]. Проте, основним мікробним компонентом субгінгівальної зубної бляшки, виділеним при хворобах пародонту, властивий комплекс факторів вірулентності. Так фактором вірулентності *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* є лейкотоксин, що руйнує

поліморфноядерні нейтрофіли і моноцити, а також ферменти – колагенази [4]. У *Porphyromonas gingivalis* виявлено комплекс пептидаз, які діють як фактори вірулентності на епітеліальні клітини ясен [9]. При порівнянні властивостей бактерій *Bacteroides forsythus*, виділених від хворих з патологією пародонта та від здорових осіб, виявлено високовірулентні, помірновірулентні, а також авірулентні варіанти, залежно від продукції кількох факторів вірулентності [11]. При гнійно-запальних процесах пародонту виділені *Prevotella intermedia* та *Prevotella melanogenica* з високою протеїнажною активністю [10].

Отже, етіологічними факторами запальних процесів у пародонті є біовари мікроорганізмів, які характеризуються наявністю факторів вірулентності. В патогенезі запального процесу вирішальну роль відіграє взаємодія цих факторів з тканинами пародонта. Тому одним з основних напрямків сучасних мікробіологічних досліджень є вивчення факторів патогенності та їх взаємодії з тканинами пародонта [2,7].

Ефективним напрямком дослідження етіопатогенетичних механізмів розвитку хвороб зубів і тканин пародонта є створення коректних моделей оральних мікробіоценозів *in vitro*. Зокрема, так звана «цюріхська модель» застосовується для вивчення цитопатогенної дії оральної мікрофлори. Аналогічні моделі розроблені для вивчення карієсогенної мікрофлори [5], а також для вивчення факторів патогенності мікроорганізмів субгінгівальної зубної бляшки [3].

Мета роботи

Розробка моделі для вивчення дентальних мікробіоценозів *in vitro* та виявлення факторів вірулентності пародонтопатогенної мікрофлори.

Матеріали та методи дослідження

Як основу для створення моделі оральних мікробіоценозів використано модифіковане середовище Кітта-Тароцці з вітаміном «К», сироваткою крові та кусочками печінки. Для створення аналога зубного органу використовувались стерилізовані зуби людини, видалені при хірургічних втручаннях. Зуб розрізався повздовж, а на одержані половинки щільно намотували і фіксували колагенову нитку, в якості якої застосовували кетгут Ігаг діаметром 0,200-0,249. На відміну від звичайного середовища, в якому на поверхню наноситься шар рідкого вазеліну, в нашій моделі анаеробні умови створювались шляхом внесення у пробірку на поверхню середовища розплавленого парафіну, який при застиганні забезпечував надійну ізоляцію середовища від атмосферного кисню. Парафін наносився після внесення посіву від хворого матеріалу, забраного з поверхні ясен та з ясенної борозни. Матеріал для дослідження з пробірки забирався при проколюванні шприцом або пінцетом. Таким чином, в моделі створювались умови для розвитку планктонної фази орального мікробіоценозу в

рідкому середовищі, тканинної фази на кусочках печінки, твердої фази на вільній поверхні зуба. Умови ясенної щілини моделювались між нитками колагену та поверхнею зуба.

Посів матеріалу від хворого з пародонтитом здійснювали у три пробірки. У першій пробірці містилось тільки середовище. У другу пробірку додавали гентаміцин до концентрації 20 мкг/мл, при цій концентрації пригнічується ріст факультативно-анаеробної мікрофлори (ФАМФ), але ростуть грамнегативні бактерії родів *Bacterioides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacteria*. У третій пробірці з метронідазолом (20 мкг/мл) затримувався ріст анаеробної мікрофлори (АМФ) бактерій; при цьому ФАМФ та аеробна мікрофлора не розмножувались. Після 72 годин культивування готували мазки з рідкої (планктонної) фази, поверхні зуба, поверхні зуба під колагеновою ниткою та з поверхні кусочків печінки. Після фарбування за Грамом визначали морфотинкторіальні типи елементів мікробіому. Після 72-годинної інкубації проводили мікроскопічне дослідження колагенової нитки, а також визначення її міцності динамометром TIRA test 2200.

Гемолітична активність (ГА) визначалась щодо еритроцитів людини групи І(А). У пробірки вносили культуральну рідину від 0,1 до 1мл, об'єм доводився до 1 мл ізотонічним розчином натрій-хлориду. Після цього вносили 1 мл 1% суспензії еритроцитів. ГА визначалась після одногодинного витримання в термостаті за 100% гемолізом.

Для виявлення лецитиназної активності (ЛА) культуральну рідину з планктонної фази експериментальних мікробіоценозів вносили до виїмок діаметром 5мм у жовтково-сольовому агарі (середовищі, яке використовується для визначення ЛА). Після 24 год. інкубації визначався радіус зони просвітлення середовища від краю виїмки до кільця із зниженою прозорістю.

Результати досліджень та їх обговорення

Після 72 годинного культивування проводився контроль росту мікроорганізмів. В контрольних пробірках фіксували наявність мікроорганізмів в рідкій фазі у вигляді суспензії у всьому об'ємі середовища. На твердій та тканинній фазах утворювався пухкий наліт. Під парафіновою пластинкою нагромаджувались газоподібні продукти, які утворювались внаслідок мікробного метаболізму (рис.1).

При мікроскопії мазків, виготовлених з окремих «біотопів» моделі виявлено різні мікробні угруповання. Виділено 6 основних морфотинкторіальних типів мікрофлори. До типу «1» віднесено гармпозитивні коки скупченнями, ланцюжками, попарно чи поодиноці. Цей тип включав стафілококи, стрептококи та граммпозитивні диплококи. До типу «2» віднесені грамнегативні коки. Тип «3» складали грамнегативні паличкоподібні монобактерії, переважно ешеріхії та клеб-

сієли. До типу «4» віднесено грамнегативні поліморфні палички, включно з веретеноподібним фузобактеріями. Тип «5» складала довгі ниткоподібні грамнегативні бактерії *Leptotrix* або лактобактерії. Дріжджоподібні гриби віднесено до типу «6». Ступінь присутності морфоелементів у мікробіомі оцінювали наступним чином: «++++» -

морфоелемент одного типу, інші морфоелементи відсутні або поодинокі; «+++» - морфоелемент переважає; «++» - морфоелемент в меншості; «+» - морфоелемент, як поодинокі клітини; «-» - морфоелемент відсутній. Результати досліджень морфотинкторіальних типів мікробіоценозів представлено в табл. 1.



Рис. 1. Ознаки росту мікроорганізмів внаслідок мікробного метаболізму.

Таблиця 1.
Морфологічні типи елементів мікробіому в залежності від умов культивування

Умови культивування	Складові моделі				
	Морфотип	Планктонна фаза	Поверхня зуба	Поверхня зуба під колагеновою ниткою	Тканина печінки
Без антибіотика	1	+++	++++	+	++
	2	+	+	+	+
	3	+	-	-	-
	4	+	+	+++	+++
	5	-	++	++	++
	6	++	-	-	-
З гентаміцином	1	-	-	-	-
	2	++	+	+	+
	3	-	-	-	-
	4	++	+++	++++	+++
	5	-	+	+	+
	6	++	-	-	-
З метронідазолом	1	+++	+++	++++	++++
	2	-	+	-	-
	3	+	-	-	+
	4	-	-	-	-
	5	-	+	+	+
	6	++	+	-	+

Представлені в таблиці 1 дані показують, що на окремих складових запропонованої моделі розвиваються різні мікробіоценози в залежності від умов культивування. У планктонній фазі в анаеробних умовах розмножуються переважно ФАМФ – коки та дріжджоподібні гриби (морфотипи 1 та 6). На поверхні зуба розмножуються бактерії з вираженими адгезивними властивостями – морфотипи 1 та 5. Під колагеновою ниткою виявляються поліморфні грамнегативні бактерії – морфотип 4. У середовищі з гентаміцином, який пригнічує ріст ФАМФ, створюються умови для розмноження неклостридіальних анаеробів (морфотип 4), що переважають на повер-

хні зуба, під колагеновою ниткою, тканині печінки, а кількість їх у планктонній фазі незначна. У середовищі з метронідазолом, який пригнічує ріст грамнегативних бактерій, всюди переважають грампозитивні коки. Отже, в запропонованій моделі створюються умови для розвитку різних мікробних угруповань, які близькі до мікробіоценозів поверхні зуба та ясен.

Дослідження колагеназної активності у моделях мікробіоценозів. Для дослідження колагеназної активності проводились посіви за вказаною вище методикою від хворих з гінгівітом та пародонтитом. Як і в попередніх дослідженнях, посів проводився у три пробірки запропонованої моделі - 1-ша без антибіотика, 2-га з гентаміцином,

3-тя - з метронідазолом. У 4-ту, контрольну пробірку, матеріал з мікроорганізмами не вносився. Усі пробірки містили колагенову нитку, фіксовану на зубі. Після 72-годинної інкубації проведено мікроскопічне дослідження колагенової нитки, а також визначення її міцності. Виявлено мікроскопічні зміни колагенової нитки, які полягали у порушенні структури, розривів поверхні та деформаціях (рис. 2).

Результати дослідження міцності на розрив представлені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, мікробіоценози, що розвивались в різних умовах культивування, спричиняли виражений вплив на структуру колагену, що проявилась у зменшенні міцності нитки. У змішаних мікробіоценозах, де розвивалась ФАМФ разом з АМФ, міцність нитки на розрив становила $6,68 \pm 0,2$ Н, тобто у 7,5 разу нижчою ніж у контролі, де вона становила $50,13 \pm 1,2$ Н. В культурах з гентаміцином, де розвивались тільки анаеробні мікроорганізми, міцність нитки становила $15,21 \pm 0,9$ Н, тобто зменшувалась у 3,2 разу. У культурах, де розвивались факультативно-анаеробні мікроорганізми, міцність нитки зменшувалась у 1,5 разу.



Рис. 2. Мікроскопічні зміни колагенової нитки після 72-годинної інкубації.

Таким чином, проведені дослідження показують, що запропонована модель забезпечує розвиток мікробіоценозів, які мають колагеназну активність. Найбільша колагеназна активність відмічається у змішаних культурах, у яких розвиваються факультативно-аеробні мікроорганізми кокової групи та анаероби, що відповідає сучасним даним про вплив мікробіомів ротової порожнини на тканини пародонта [1].

Таблиця 2
Вплив мікробіоценозів моделі на міцність колагенової нитки

Умови культивування	Без антибіотика	З гентаміцином	З метронідазолом	Без мікроорганізмів (контроль)
Міцність на розрив у ньютонах (Н)	$6,68 \pm 0,2$	$15,21 \pm 0,9$	$35,51 \pm 1,4$	$50,13 \pm 1,2$

Таблиця 3
Гемолітична активність мікробіоценозів експериментальної моделі

Умови культивування	Мінімальна кількість рідини в мл., що викликає 100% гемоліз (середній показник із 6 дослідів)		
	24 год.	48 год.	72 год.
Без антибіотиків	$0,73 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,05$	$0,17 \pm 0,01$
З гентаміцином	-	-	$0,82 \pm 0,07$
З метронідазолом	$0,81 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,02$

Дослідження нагромадження гемолізинів у планктонній фазі при культивуванні дентальних мікроорганізмів. Як і в попередніх дослідях, культивування проводилось в присутності гентаміцину або метронідазолу, а також без антибіотиків. Проби культуральної рідини відбиралась через 24, 48 та 72 години після посіву. Результати досліджень наведені в табл. 3. Цифрові показники оцінюються як зворотні показники активності гемолізинів, тобто більше числове значення вказує на нижчу активність гемолізинів.

Наведені в таблиці 3 дані вказують, що в рідкій фазі середовища, де культивувались мікроорганізми з ясенної щілини та зубної бляшки, нагромаджувались гемолізину. Через 24 години культивування 100% гемоліз викликала доза $0,73$ мл, яка одержана з культур, вирощених без антибіотиків. У середовищі з гентаміцином, де ФАМФ не розвивалась, гемолітичної активності не виявлено. У середовищі з метронідазолом, у якому затримувался ріст АМФ, активність гемо-

лізинів була дещо нижчою, 100% гемоліз забезпечувався дозою $0,81$ мл. Через 48 год. активність гемолізинів наростала, повний гемоліз забезпечувала доза в 2-2,3 разу менша. Через 72 год. повний гемоліз забезпечувався дозою в 3 рази нижчою, ніж після 24-х годинного культивування. Через 72 години виявлено нагромадження гемолізинів у пробірці, де відмічався ріст анаеробів, але їхня активність була невисокою, повний гемоліз забезпечувався дозою $0,82 \pm 0,07$ мл. Таким чином виявлено, що мікроорганізми у запропонованій моделі проявляють гемолітичні властивості. Кількість гемолізинів зростає протягом часу культивування. Дослід показує, що цей фактор патогенності продукується переважно коковою мікрофлорою.

Лецитиназна активність визначалась у культуральній рідині планктонної фази моделі через 24, 48 та 72 год. після посіву. Результати дослідження лецитиназної активності наведені в табл. 4.

Таблиця 4
Лецитиназна активність у культуральній рідині мікробіоценозів

Умови культивування	Лецитиназна активність у культуральній рідині (радіус зони активності в мм)		
	24 год.	48 год.	72 год.

Без антибіотиків	3,4±0,3	4,1±0,6	6,3±0,7
З гентаміцином	2,1±0,1	3,0±0,3	4,8±0,4
З метронідазолом	1,9±0,1	3,0±0,3	4,4±0,4

Найвища ЛА відмічена у системі без антибіотиків, де розмножувалась ФАМФ і АМФ. При дослідженні через 24 і 72 год. ЛА зростала від 3,4±0,3 мм до 4,8±0,6 мм і 6,3±0,7мм відповідно. Наростання ЛА в 1,4-4,2 разу відмічено в системі, де розвивались анаеробні мікроорганізми. У середовищі, в якому розмножувались аеробні мікроорганізми, ЛА на 24-тій годині культивування становила 1,9±0,1 мм і зростала в 1,4 – 2,3 разу. Отже, в експериментальних мікробіоценозах, що розвивались після посіву матеріалу з м'яких тканин та зубної бляшки виявлялась ЛА, яка є показником вірулентності мікрофлори.

Висновки

1. Розроблено модель оральних мікробіоценозів на основі модифікованого середовища Кітта-Тароцці, що містить вітамін «К», сироватку крові та нитку колагену, фіксовану на стерилізованому зубі людини, а для створення анаеробних умов у пробірці із середовищем вноситься розплавлений парафін.

2. При посіві матеріалу з поверхні зуба, зубо-ясенної щілини, поверхні ясен у пробірках розвиваються мікробіоценози планктонної фази в рідкому середовищі, тканинної фази на кусочках печінки, твердої фази на вільній поверхні зуба та між нитками колагену й поверхнею зуба. Ці мікробіоценози відрізняються за морфотинкторіальними особливостями мікрофлори, та є подібними до структури дентальної мікрофлори.

3. При культивуванні мікроорганізмів з матеріалу, забраного від хворих з ураженням м'яких тканин пародонта в рідкій фазі середовища виявляються фактори патогенності з колагеназною, гемолітичною та лецитиназною активністю.

Перспективи подальших досліджень

В наступних дослідженнях планується вивчення комбінованої дії фотосенсибілізаторів та лазерного опромінення в розробленій нами експериментальній моделі дентальних мікробіоценозів, та за змінами активності факторів вірулентності оцінити ефективність дії лікарських препаратів.

1. Література
2. Побожьева Л. В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л. В. Побожьева, И. С. Копецкий // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 9-13.
3. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність порожнини рота / Н. О. Савичук // Український медичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 90.
4. Guggenheim B. In vitro modeling of host-parasite interactions: the 'subgingival' biofilm challenge of primary human epithelial cells / B. Guggenheim, R. Gmür, J.C. Galicia [et al.] // BMC microbiology. – 2009. – Vol. 9. – №. 1. – P. 280.
5. Kachlany S. C. Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin from Threat to Therapy / S. C. Kachlany // Journal of dental research. – 2010. – Vol. 89, №. 6. – P. 561-570.
6. Salli. K.M. The use of *in vitro* model systems to study dental biofilms associated with caries: a short review / K.M. Salli, A.C. Qwehand // J Oral Microbiol. – 2015. – Vol. 7, - P. 10. - 3402/jom.v7.26149.
7. Lewandowski Z. Fundamentals of biofilm research / Z. Lewandowski, H. Beyenel // J. Microbiology. – 2007. – Vol. 71, № 2. – P. 347-349.
8. Sanz M. Periodontal infections: understanding the complexity – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology / M. Sanz, A.J. van Winkelhoff // Journal of Clinical Periodontology. – 2011. – Vol. 38, Suppl. s11. – P. 3-6.
9. Marsh P.D. How is the development of dental biofilms influenced by the host? / P.D. Marsh, D.A. Devine // Journal of Clinical Periodontology. – 2011. – Vol. 38, Suppl. s11. – P. 28-35.
10. de Diego I. Porphyromonas gingivalis virulence factor gingipain RgpB shows a unique zymogenic mechanism for cysteine peptidases / I. de Diego, F.T. Veillard, T. Guevara [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol. 288, №. 20. – P. 14287-14296.
11. Yanagisawa M. Proteinase Activity of Prevotella Species Associated with Oral Purulent Infection / M. Yanagisawa, T. Kuriyama, D. Williams [et al.] // Current Microbiology. – 2006. – Vol. 52. – P. 375-378.
12. Wexler H. M. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty / H. M. Wexler // Clinical microbiology reviews. – 2007. – Vol. 20, №. 4. – P. 593-621.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ ПАРОДОНТАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДЕНТАЛЬНЫХ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ (СООБЩЕНИЕ 1)

Смоляр Н.И., Дацко В.А., Федечко Й.М.

Ключевые слова: пародонт, дентальные микробиоценозы, факторы патогенности.

Создана модель для изучения дентальных микробиоценозов *in vitro* и изучение факторов вирулентности пародонтопатогенных микроорганизмов. Основой такой модели использована модифицированная среда Китта-Тароцци с аналогом зубного органа. После 72 часового культивирования проводилась микроскопия мазков, изготовленных из отдельных «биотопов» модели, и исследована колагеназная, гемолитическая и лецитиназная активность микробиоценозов экспериментальной модели. Доказано, что в предложенной модели создаются условия для развития различных микробных группировок, которые близки к микробиоценозам поверхности зуба и десны. При культивировании микроорганизмов из материала, взятого от больных с поражением мягких тканей пародонта выявлены факторы патогенности с колагеназною, гемолитической и лецитиназною активностью.

Summary

PATHOGENICITY FACTORS INFLUENCING ON PERIODONTAL BIOTA IN MODELLED DENTAL MICROBIOCENOSIS (Part 1)

Smolyar N.I., Dacko V.A., Fedechko J.M.

Key words: paradontium, dental microbiocenosis, pathogenicity factors.

In dentistry the studying pathogenicity factors, oral biota and their interaction with periodontal tissues is one of the most significant directions. Therefore, the aim of this work was to study the development of dental

microbiocoenosis in vitro and the virulence factors produced by pathogenic microorganisms in paradontium. We used modified Kitta-Taroci medium and an analogue of tooth for the experimental model. After 72 hours of cultivating the smears taken from some biotopes models were studied microscopically as well as collagenase, hemolytic and phospholipase biocenosis activity of experimental model was explored. It was proven that the model suggested created the conditions for different microbial groups, which were close to microbiocenosis of dental and gum surfaces. During the cultivation of microorganisms by using the material taken from patients with soft tissue lesions of periodontium the pathogenic factors with collagenase, hemolytic and phospholipase biocenosis activity were identified.

УДК 611.133.27.013-053.15

Хмара Т.В., Комар Т.В., Нікорич Д.М., Хмара А.Б.

ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕРХНЕВОЇ СКРОНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ПЛОДІВ 5 МІСЯЦІВ

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Макроскопічне дослідження типової і варіантної анатомії поверхневої скроневої артерії проведено на 6 препаратах плодів людини 136,0-185,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) за допомогою методів анатомічного препарування з використанням ін'єкції судин і морфометрії. У плода 181,0 мм ТКД виявлена асиметрія топографії, кількості і довжини гілок правої і лівої поверхневих скроневоїх артерій. Встановлена асиметрія довжини і топографії лобової і тім'яної гілок призводить до певних змін ділянок кровопостачання правої і лівої поверхневих скроневоїх артерій, зокрема, лобова гілка правої поверхневої скроневої артерії розвинута краще, ніж її тім'яна гілка. Дослідження галуження поверхневої скроневої артерії у межах апоневротичного шолома не тільки дає нам відомості про варіанти кровопостачання окремих ділянок голови, а також про особливості його структури, оскільки у досліджених плодів апоневротичний шолом ще не має типової будови і представлений сплучнотканинними пластинками. Спостерігаються широкі межі коливання довжини правої і лівої середніх скроневоїх артерій. Окрім цього встановлено відмінності в топографії, кількості і довжини передніх вушних і привушних гілок. У даного плода також виявлено початок правої вилочно-очноямкової артерії від лобової гілки правої поверхневої скроневої артерії відсутність лівої вилочно-очноямкової артерії.

Ключові слова: поверхнева скронева артерія, анатомія, топографія, плід, людина.

Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедр анатомії людини ім. М.Г. Туркевича (зав. – проф. В.В. Кривецький) і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О.М. Слободян) ВДНЗУ України «Буковинський державний медичний університет» «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Вступ

Дослідження варіантів топографії поверхневої скроневої артерії у плодів людини з позицій макроскопічного погляду в сучасній анатомії вважається актуальним і перспективним. Останнім часом кількість хірургічних втручань з використанням реваскуляризованих комплексів тканин для усунення дефектів лица зростає [1,5,6]. Тому з'являється необхідність вдосконалення знань щодо топографоанатомічних особливостей поверхневої скроневої артерії. Зокрема, встановлення варіантів анастомозів між поверхневою скроневою артерією і задньою вушною артерією забезпечує успіх операцій з реконструкції дефектів носа [2,3]. З'ясування варіабельності гілок поверхневої скроневої артерії відіграє значну роль у стоматологічній хірургії для відновлення пошкоджень щелепно-лицевої ділянки голови [4]. Отримання нових даних про клінічну анатомію гілок зовнішньої сонної артерії дозволяє розширити можливості їх використання у пластичній хірургії. Вивчення особливостей ангіоархітекtonіки поверхневої скроневої артерії дає змогу уточнити межі безпечного формування варіантів донорських клаптів на судинній ніжці із

тканин скроневої ділянки [4,5]. Актуальною є розробка нових видів трансплантантів у зоні галуження зовнішньої сонної артерії для заміщення дефектів тканин та уражених органів і структур голови [1,5,6]. Біопсія поверхневої скроневої артерії дозволяє отримати цінну інформацію при встановленні діагнозу, а також для проведення подальших досліджень, спрямованих на визначення патогенезу і боротьбу з синдромом Хортонна [7]. Однак, у джерелах літератури відсутні дані щодо типової і варіантної анатомії поверхневої скроневої артерії у плодів людини різних вікових груп.

Мета дослідження

Встановити топографоанатомічні особливості поверхневої скроневої артерії та її гілок у плодів 5 місяців.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження типової і варіантної анатомії кінцевоїх гілок зовнішньої сонної артерії, зокрема поверхневої скроневої артерії, проведено на 6 препаратах плодів людини (136,0-185,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) за допомогою методів анатомічного препарування з викорис-

танням ін'єкції судині морфометрії.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати досліджень та їх обговорення

У плодів 5 місяців поверхнева скронева артерія має дві постійні гілки: лобову і тім'яну, наявність і кількість інших гілок характеризуються великою варіабельністю. У 5 досліджених плодів спостерігається симетричність розвитку поверхневої скроневої артерії та її гілок.

У плода 181,0 мм ТКД виявлено атиповий варіант галузнення і кількості гілок поверхневої скроневої артерії. Поверхнева скронева артерія проходить під шкірою перед вушною раковиною, вкрита поверхневою фасцією, яка є продовженням сухожилкового шолому (рис. 1). У досліджених плодів сухожилковий шолом ще не має апоневротичної будови і складається з декількох шарів сполучнотканинних пластинок.

Поверхнева скронева артерія разом із верхньощелепною артерією беруть початок від зовнішньої сонної артерії у товщі привушної слинної залози на рівні шийки нижньої щелепи і є її кінцевими гілками. Поверхнева скронева артерія є безпосереднім продовженням зовнішньої сонної артерії, на відміну від верхньощелепної артерії, яка відходить від неї під прямим кутом. Довжина правої зовнішньої сонної артерії до її поділуна кінцеві гілки становить 10,0 мм, лівої – 14,0 мм. Поверхнева скронева артерія прямує вгору та віддає 3 привушні гілки, які забезпечують кровопостачання привушної слинної залози. Поперечна артерія лица (права – довжиною 15,0 мм, ліва – 16,0 мм) відходить від поверхневої скроневої артерії під прямим кутом, розміщується горизонтально, пронизує привушну слинну залозу, кровопостачаючи останню. Далі поверхнева скронева артерія проходить по зовнішній поверхні жувального м'яза між нижнім краєм виличної дуги і привушною протокою. Поперечна артерія лица живить шкіру лица і мімічні м'язи щічної і підочноямкової ділянок голови. Кінцеві гілки поперечної артерії лица під різними кутами анастомозують з гілками лицевої артерії. На рівні відгалуження правої поперечної артерії лица від правої поверхневої скроневої артерії відходять 4 передні вушні гілки довжиною $5,0 \pm 1,5$ мм, що кровопостачають передню поверхню правої вушної раковини.

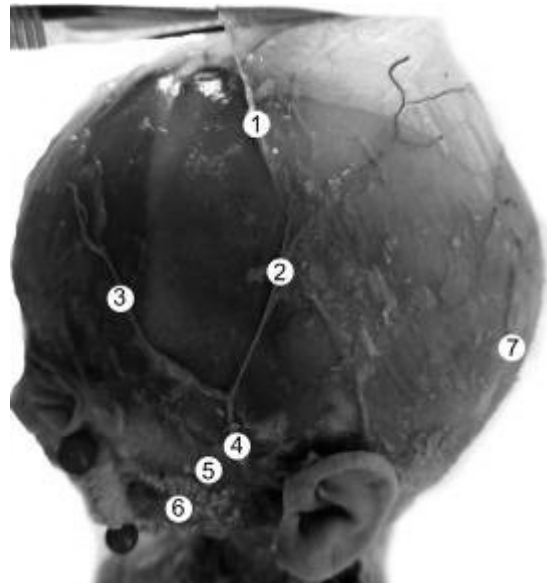


Рис. 1. Кровопостачання ділянки голови плода 181,0 мм ТКД. Ліва задньобічна проекція. Макропрепарат. 3б. 2,6":
1 – сухожилковий шолом; 2 – тім'яна гілка поверхневої скроневої артерії; 3 – лобова гілка поверхневої скроневої артерії; 4 – ліва поверхнева скронева артерія; 5 – середня скронева артерія; 6 – поперечна артерія лица; 7 – потилична артерія.

Права середня скронева артерія бере свій початок на 6,0 мм вище відходження поперечної артерії лица, прямує горизонтально, пронизує поверхневу пластинку скроневої фасції, а далі розгалужується у товщі скроневого м'яза. Довжина правої середньої скроневої артерії дорівнює 3,0 мм, у той час як довжина лівої одностовій артерії сягає 11,0 мм. Права виличноочная артерія довжиною 6,0 мм, відходить від лобової гілки правої поверхневої скроневої артерії, має звивистий хід, піднімається вгору, проходить над виличною дугою до бічного кута очної ямки (рис. 2). Виличноочная артерія анастомозує з поперечною артерією лица і очною артерією та кровопостачає коловий м'яз ока і відповідні ділянки шкіри.

Лобова і тім'яна гілки є кінцевими гілками поверхневої скроневої артерії, які відходять на одному рівні з середньою скроневою артерією. У даного плода лобова гілка правої поверхневої скроневої артерії, довжиною 28,0 мм, крупніша за тім'яну гілку, що має довжину 22,0 мм, яка в інших досліджених плодів була краще розвинутою.

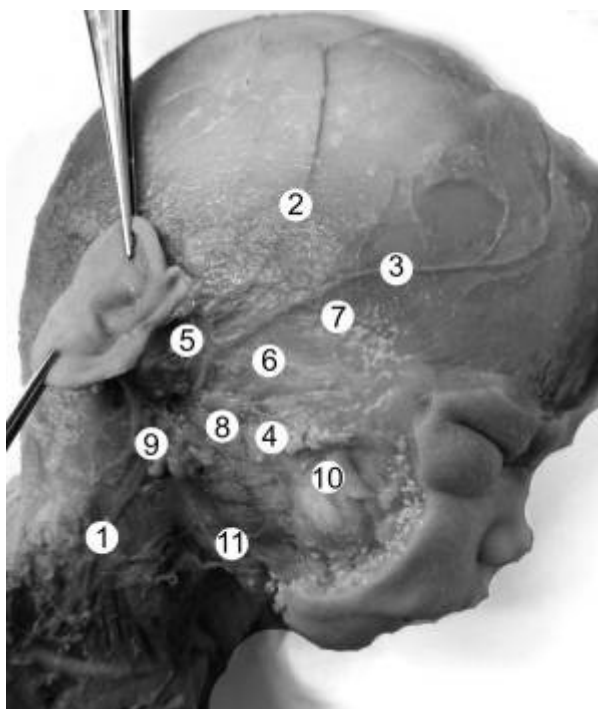


Рис. 2. Кровопостачання ділянки голови і шиї плода 181,0 мм ТКД. Права бічна проекція. Макропрепарат. Зб. 2,8^х:
1 – права зовнішня сонна артерія; 2 – тім'яна гілка поверхневої скроневої артерії; 3 – лобова гілка поверхневої скроневої артерії; 4 – поперечна артерія лица; 5 – передні вушні гілки; 6 – середня скронева артерія; 7 – вилично-очная артерія; 8 – привушна слинна залоза; 9 – привушні лімфатичні вузли; 10 – жирове тіло щоки; 11 – верхньощелепна артерія.

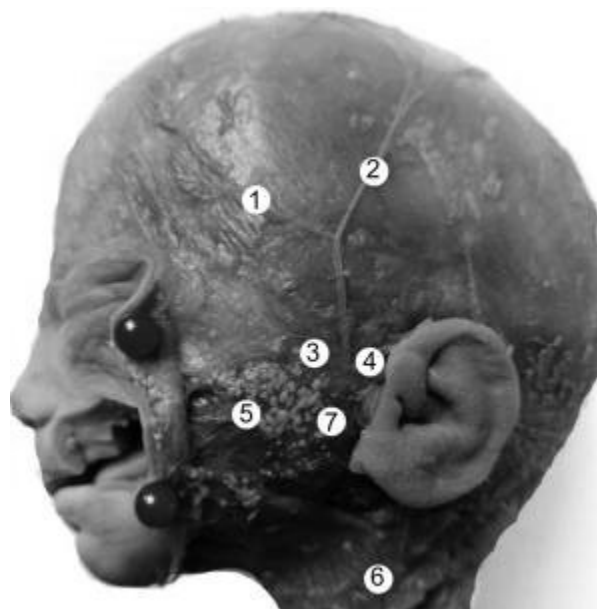


Рис. 3. Кровопостачання ділянки голови плода 181,0 мм ТКД. Ліва передньобічна проекція. Макропрепарат. Зб. 2,6^х:
1 – лобова гілка поверхневої скроневої артерії; 2 – тім'яна гілка поверхневої скроневої артерії; 3 – середня скронева артерія; 4 – передня вушна гілка; 5 – поперечна артерія лица; 6 – ліва зовнішня сонна артерія; 7 – привушна слинна залоза.

Лобова гілка правої поверхневої скроневої артерії прямує вентрокраніально, дає початок 6 гілкам, які кровопостачають лобове черевце потлично-лобового м'яза, коловий м'яз ока, сухожилковий шолом, шкіру відповідних ділянок голови. Тім'яна гілка правої поверхневої скроневої артерії в ділянці вушної раковини віддає відповідну гілку довжиною 8,0 мм, а згодом прямує краніодорсально, де розгалужується на дві кінцеві гілки. Ця тім'яна гілка кровопостачає скронево-тім'яний м'яз, сухожилковий шолом і шкіру скроневої і тім'яної ділянок.

Розгалуження лівої поверхневої скроневої артерії на лобову і тім'яну гілки знаходиться на 13,0 мм вище відходження середньої скроневої артерії. Лобова гілка лівої поверхневої скроневої артерії на своєму протязі не галузиться, окрім 2 кінцевих гілок, які кровопостачають відповідні частини лобової ділянки (рис. 3).

Довжина лобової гілки лівої поверхневої скроневої артерії дорівнює 26,0 мм, а її тім'яної гілки – 34,0 мм. Тім'яна гілка на 10,0 мм вище місця роздвоєння лівої поверхневої скроневої артерії, в свою чергу, поділяється на гілки наступного порядку. Ліва вилично-очная артерія відсутня, виявлено одну ліву передню вушну гілку довжиною 7,0 мм і дві привушні гілки, довжиною 3,5 і 5,0 мм, лівої поверхневої скроневої артерії.

Висновки

1. У більшості досліджених 5-місячних плодів спостерігається симетрія топографії гілок правої і лівої поверхневих скроневоїх артерій.

2. У плода 181,0 мм ТКД виявлено асиметрію щодо кількості, топографії і довжини гілок правої і лівої поверхневих скроневоїх артерій: відсутність лівої вилично-очная артерії, початок правої вилично-очная артерії від лобової гілки правої поверхневої скроневої артерії, різну кількість передніх вушних і привушних гілок та різну довжину лобової і тім'яної гілок і середніх скроневоїх артерій зазначених вище артерій.

3. На даному етапі розвитку апоневротичний шолом анатомічно не сформований і являє собою сукупність сполучнотканинних структур.

Перспективи подальших досліджень

Результати проведеного дослідження засвідчують необхідність подальшого вдосконалення знань про варіантну анатомію гілок зовнішньої сонної артерії у плодів і новонароджених людини.

Література

1. Дьяконов И.Н. Анатомо-хирургическое обоснование использования донорских ресурсов височной области в реконструктивно-восстановительной хирургии: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / И.Н. Дьяконов. – Саратов, 2003. – 24 с.
2. Заднепровская И.В. Применение лоскутов, васкуляризированных поверхностными височными сосудами в восстановительной хирургии челюстно-лицевой области: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / И.В. Заднепровская. – М., 2010. – 20 с.

3. Кожевников А.М. Височно-заушный лоскут в реконструктивной хирургии дефектов носа / А.М. Кожевников, А.М. Горячкин // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – №6. – Режим доступа <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=562>.
4. Неробеев О.І. Хірургічна анатомія термінальних гілок зовнішньої сонної артерії стосовно до ангіосомних клаптів голови та шиї / О.І. Неробеев, Д.С. Аветіков, В.М. Соколов // Вісник проблем біології і медицини.–2014. – Т.2, № 2. – С. 41-44.
5. Роман Л.Д. Опыт применения свободных ревааскуляризованных лоскутов для пластики онкологических дефектов головы и шеи / Л.Д. Роман, А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – № 5. – С. 684-687.
6. Турчинский И.Ф. Применение свободных ревааскуляризованных комплексов тканей для устранения дефектов лица / И.Ф. Турчинский, В.В.Рогинский, А.В. Шахин [и др.]. – Режим доступа: http://shemshur.narod.ru/Portfolio/Roginsky/10-Year_42.pdf.
7. Schmidt D. Temporal arteriitis / D. Schmidt, K.U. Löffler // Acta Ophthalmologica. – 1994. –Т. 72, № 3.– P. 319-325.

Реферат

ТОПОГРАФОАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕРХНОСТНОЙ ВИСОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПЛОДОВ 5 МЕСЯЦЕВ

Хмара Т.В., Комар Т.В., Никорич Д.М., Хмара А.Б.

Ключевые слова: поверхностная височная артерия, анатомия, топография, плод, человек.

Макроскопическое исследование типичной и вариантной анатомии поверхностной височной артерии проведено на 6 препаратах плодов человека 136,0-185,0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) с помощью методов анатомического препарирования с использованием инъекции сосудов и морфометрии. У плода 181,0 мм ТКД обнаружена асимметрия топографии, количества и длины ветвей правой и левой поверхностных височных артерий. Установленная асимметрия длины и топографии лобной и теменной ветвей приводит к определенным изменениям участков кровоснабжения правой и левой поверхностных височных артерий, в частности, лобная ветвь правой поверхностной височной артерии развита лучше, чем ее теменная ветвь. Исследование ветвления поверхностной височной артерии в пределах сухожильного шлема не только дает нам сведения о вариантах кровоснабжения отдельных областей головы, а также об особенностях его структуры, поскольку у исследованных плодов сухожильный шлем еще не имеет типичного строения и представлен соединительнотканными пластинками. Наблюдаются широкие пределы колебания длины правой и левой средних височных артерий. Кроме этого, установлены различия в топографии, количестве и длине передних ушных ветвей и ветвей к околоушной железе. У данного плода также обнаружено начало правой скулоглазничной артерии от лобной ветви правой поверхностной височной артерии и отсутствие левой скулоглазничной артерии.

Summary

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF superficial temporal artery in 5-month fetuses

Khmara T.V., Komar T.V., Nikorych D.M., Khmara A.B.

Key words: superficial temporal artery, anatomy, topography, human fetus.

Macroscopic study of typical and variant anatomy of superficial temporal artery was performed on 6 human fetal preparations 136,0-185,0 mm parietal-coccyx length (TCL) using the methods of anatomical dissection with vascular injection and morphometry. Fetus 181.0 mm TCD demonstrated asymmetry in the topography, in the number and length of the branches of the left and right superficial temporal artery. The asymmetry detected in length and in topography frontal and parietal branches determined certain changes in the blood supplying in the right and left superficial temporal artery, and in particular in the frontal branch of the right superficial temporal artery better developed than its parietal branch. The research of the superficial temporal artery branching within the tendon helmet not only gives us information about the cases of blood supply to certain areas of the head, as well as about the nature of its structure, as the studied fetal tendon helmet does not have the typical structure and is represented by connective tissue plates. There is a wide fluctuation limits in the length of the left and right middle temporal arteries. In addition, we established differences in topography, in the number and length of the front auricular branches and branches near the parotid gland. We also found out the starting point of right zygomatico-orbital artery originating from frontal branch of the right superficial temporal artery and the absence of left zygomatico-orbital artery.

УДК 616-005.1-08

Черновол Н.П., Черновол П.А., Горохова В.С., Делій В.Ю., Сулаєва О.М.

РЕАКЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ НА АДФ – МОЖЛИВІ ЧИННИКИ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ РОЗБІЖНОСТЕЙ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Клініко-діагностична лабораторія, ФК «Металург»

Запорізький державний медичний університет

У роботі був проведений аналіз АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів серед 32 умовно здорових осіб чоловічої статі віком від 18 до 42 років. Встановлено широку варіабельність реакції тромбоцитів на АДФ у концентрації, що викликає 50% агрегацію при бімодальному характері розподілу ознаки. Виявлено піки агрегації тромбоцитів у діапазоні 30-50% і 60-80%. Аналіз агрегатограм дозволив встановити індивідуальні розбіжності амплітуди агрегації, часу досягнення максимуму агрегації, терміну виходу на плато. Також, у кількох випадках зафіксовано зворотній характер агрегаційної кривої, що відображає відсутність фази стабілізації тромбогенеза, і можливо, обмеження дегрануляції тромбоцитів. Це обґрунтовує доцільність попередньої оцінки агрегації тромбоцитів для передбачення ефективності дегрануляції та секреції біологічно активних молекул, що визначають морфогенетичний потенціал багатої на тромбоцити плазми.

Ключові слова: тромбоцити, агрегація, багата тромбоцитами плазма.

Робота виконана в рамках НДР Науково-дослідного інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця «Вивчити механізми розвитку тканинних реакцій, ланки міжклітинної взаємодії, особливості регенеративних процесів за локального термічного uszkodження при порушенні вуглеводного обміну».

Вступ

Як відомо, тромбоцити (Тц) не тільки є ключовим компонентом системи гемостазу, але й регулюють процеси запалення та регенерації [2, 9]. Це визначає широке використання тромбоцитів в якості моделі для аналізу механізмів порушення тромбогенеза. З іншого боку, аналіз функціонального стану тромбоцитів на сьогодні широко використовується для прогнозування перебігу та управління репаративними процесами [8, 16]. Останнє тісно пов'язане з потужним морфогенетичним потенціалом Тц, що обумовлене акумулюванням у Тц значної кількості факторів росту, які стимулюють репаративні процеси при uszkodженні [1, 9]. Потужний морфогенетичний потенціал Тц став активно застосовуватися в регенеративній медицині, прикладом чого є використання плазми або гелів, багатих на Тц, в дерматології, косметології, стоматології, травматології, гастроентерології, хірургії та інших галузях медицини [1, 10, 15, 17]. Умовою реалізації морфогенетичного потенціалу Тц є їх активація і агрегація, що супроводжується дегрануляцією, вивільненням факторів росту та інших біологічно активних речовин [2, 6, 7]. При цьому за межами досліджень як правило залишається запитання, наскільки однорідною є агрегаційна активність Тц, і чи завжди використання багатої на тромбоцити плазми (БТП) гарантує реалізацію морфогенетичних ефектів Тц. Для відповіді на ці питання було проведено дане пілотне дослідження.

Мета дослідження

Аналізі варіабельності агрегації Тц, яка сполучена і, по суті, відбиває повноцінність процесу дегрануляції та вивільнення тромбоцитарних морфогенів.

Об'єкт і методи дослідження

У роботі проведена оцінка дослідження агрегації Тц у 32 добровольців-чоловіків віком від 18 до 42 років. У дослідження були залучені здорові індивідууми. Критерії виключення: захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок, патологія системи гемостазу, гострі запальні захворювання, прийом лікарських препаратів. Забір крові проводили вранці натще з ліктьової вени з використанням системи забору венозної крові S-Monovette, SARSTEDT (Німеччина). Отримання БТП і бідної тромбоцитами плазми здійснювали стандартним методом [8] з використанням центрифуги Labofuge 200 (Німеччина). Вимірювання агрегації Тц здійснювали спектрофотометричним методом на агрегометрі PM-2110 SOLAR (Республіка Білорусь). В якості індуктора агрегації використовували АДФ (РЕНАМ, РФ) в кінцевій концентрації 0,4 мкМ. Дослідження агрегації Тц проводили відповідно до методики, викладеної в інструкції до апарату [5]. При оцінці результатів агрегометрії враховували ступінь і швидкість агрегації, кількість Тц, час досягнення піку агрегації. Статистичну обробку даних проводили в пакеті MedCalc. Всі дані наведені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильний інтервал (IKI).

Результати дослідження та їх обговорення

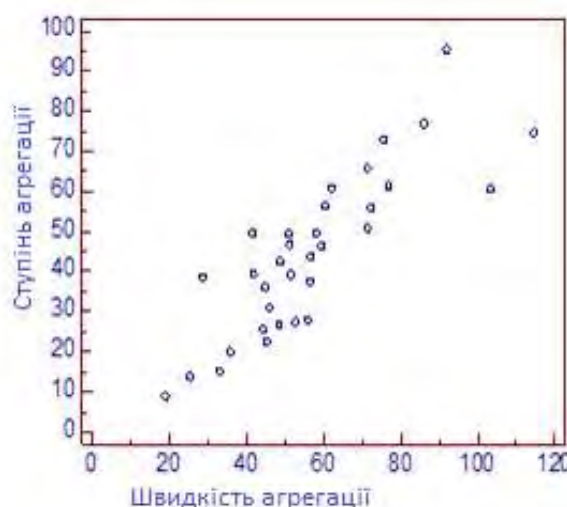
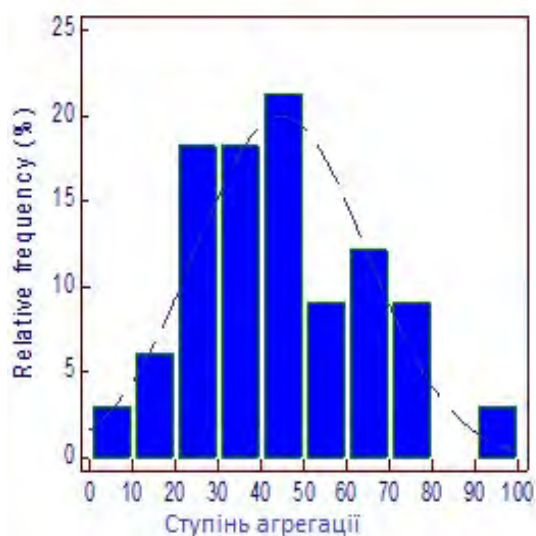
Оцінка параметрів агрегації Тц серед здорових осіб дозволила виявити ряд цікавих фактів. По-перше, незважаючи на те, що ступінь агрегації Тц по вибірці був в рамках референтних значень (табл.), характер розподілу ознаки носив бімодальний характер (рис. 1) з піками в діапазоні 30-50% і 60-80%. Параметри агрегації Тц не залежали від статі та віку обстежуваних, не були пов'язані з кількістю Тц в БТП. При цьому зафіксовано значний кореляційний зв'язок між показ-

никами ступеня і швидкості агрегації ($r=0,875$; $p=0,0013$). По-друге, час досягнення піку агрегації також широко варіював, що було обумовлене наявністю в ряді випадків тривалого латентного періоду і двофазного виходу на пік агрегації. Як правило, наявність латентного періоду пов'язують зі швидкістю дегрануляції Тц і вивільненням

вторинних ауто- і паракринних стимуляторів агрегації Тц з щільних гранул. Виходячи з цього, можна припускати, що серед здорових осіб існують широкі варіації швидкості та ефективності дегрануляції при використанні стандартних доз стимуляторів агрегації.

Таблиця
Показники агрегації Тц, індукованої АДФ, у здорових осіб

Показники	Me	ІКІ	Мінімум	Максимум
Ступінь агрегації (%)	43,7	36,6 - 50,2	8,90	95,4
Швидкість агрегації	52,8	47,1 - 60,1	19,0	114,8
Час (с)	179,0	73,0 - 262,4	24,0	417,0
Кількість Тц	252,1	236,6 - 262,8	173,8	354,5



A

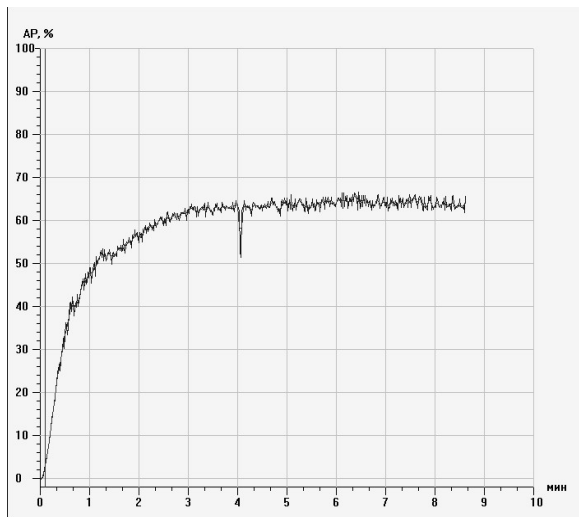
Б

Рис. 1. Розподіл показника ступеня агрегації Тц, індукованої АДФ (А), та його зв'язок зі швидкістю агрегації у здорових волонтерів (Б).

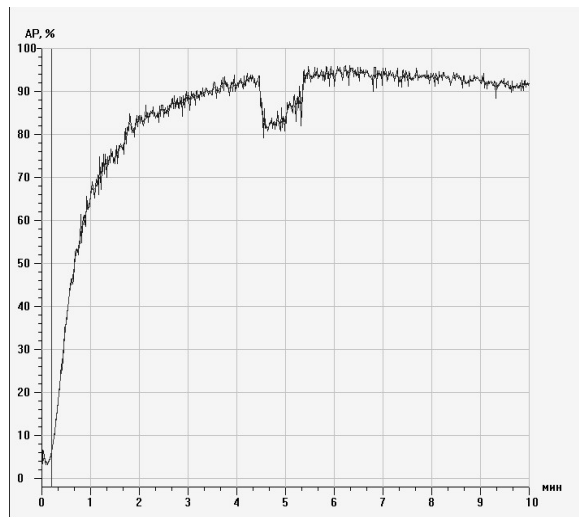
Третьою цікавою знахідкою була варіабельність форм агрегаційних кривих. Окрім класичних типів агрегатограм, варіантами гіпо- і гіпер агрегації були зафіксовані варіанти зворотної агрегації за умов використання стандартної концентрації АДФ (рис. 2). Даний варіант, по суті, відображає порушення фази стабілізації тромбогенеза, яка реалізується шляхом активації GPIIb/IIIa, що забезпечує зв'язок з фібриногеном і формування «мостиків» між Тц в агрегаті [3, 10]. Частково такий варіант може бути пов'язаний з молодим віком волонтерів та наявністю значних резервних можливостей щодо механізмів обмеження тромбоутворення за рахунок активації цАМФ- і eNOS-залежних механізмів негативної регуляції тромбогенеза [2, 4]. Однак, це припущення вимагає фактичного підтвердження в подальших дослідженнях.

Виявлені нами серед здорових донорів випадки варіацій агрегації Тц, індукованої АДФ, по суті, відображають прояви і роль індивідуальної реактивності, моделлю реалізації якої в даній

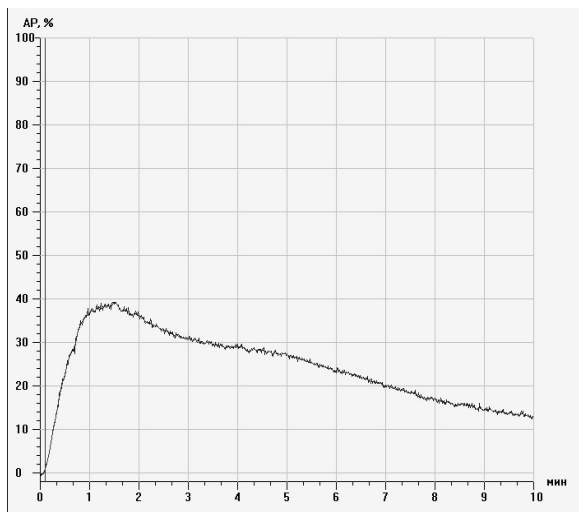
роботі були Тц. У цьому контексті окрім суто теоретичного аналізу причин і механізмів реалізації різних варіантів відповіді на стимулятори агрегації, не менш важливою є і практична складова – можливість і алгоритм оптимізації використання БТП [9, 11]. Ефекти застосування БТП обумовлені властивостями активованих Тц, які є носіями численних регуляторів регенерації різноманітних тканин через стимуляцію стовбурових та прогеніторних клітин [10, 15]. У цитоплазмі Тц крім мітохондрій, пероксисом і включень глікогену знаходяться 3 види гранул: α-гранули, δ-гранули та λ-гранули (лізосоми) [2, 9, 11]. До складу α-гранул входить більше 30 різних білків, що мають широкий спектр біологічних ефектів, включаючи: а) регуляцію проліферації; 2) модуляцію адгезії та хемотаксису; 3) участь у реалізації плазмової ланки системи гемостазу; 4) вазоактивна дія; 5) імунні та інші ефекти [1, 10, 17]. Ці характеристики Тц призвели до широкого використання у регенеративній медицині та косметології БТП [1, 11].



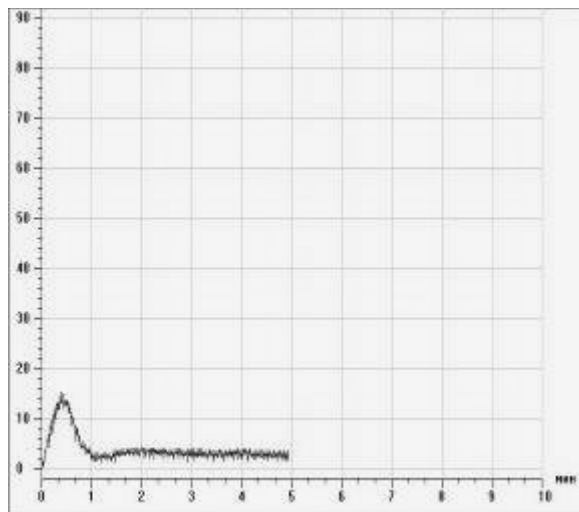
А



Б



В



Г

Рис. 2. Варіанти агрегаційних кривих при індукції Тц АДФ.
 А – варіант нормальної агрегаційної відповіді тромбоцитів на АДФ, Б - приклад гіперагрегації,
 В - варіант зворотної агрегації у відповідь на АДФ, Г - слабка зворотна агрегація тромбоцитів.

Провідними складовими останньої є численні фактори росту, в тому числі VEGF, що стимулює ангиогенез, і PDGF – фактор росту тромбоцитарного походження, який забезпечує репарацію судинної стінки і сполучної тканини, стимулює проліферацію міофібробластів грануляційної тканини та гладких міоцитів у стінці судин, а також підсилює продукцію глікозаміногліканів, колагену та інших елементів сполучної тканини [2, 10, 17]. Активна секреція факторів росту та інших молекул, що входять до складу гранул Тц, починається протягом декількох хвилин після активації Тц і протягом години виділяється більше 90% вмісту гранул Тц [13]. Оскільки механізми агрегації та дегрануляції тісно пов'язані між собою через сигнальні шляхи, зниження або пролонгування агрегаційної відповіді передбачає можливість порушення дегрануляції та вивільнення біологічно активних речовин з Тц. Більш того, концентрація і навіть спектр стимуляторів й інгібіторів морфогенезу, які вивільняються з Тц,

залежить від дії лікарських препаратів, природи стимулюючого агента, його концентрації та активації різних підтипів рецепторів [3, 12]. Так, стимуляція тромбоцитів тромбіном через PAR-1 супроводжується переважним звільненням VEGF, тоді як дія тромбіну через PAR-4 викликає секрецію ендостатину, який має протилежний ефект на ангиогенез [14].

Дані факти диктують необхідність попередньої оцінки агрегаційних характеристик БТП перед її клінічним застосуванням з метою стимуляції регенеративних процесів.

Висновки та перспективи подальших досліджень

У здорових осіб можливі різні варіанти агрегаційної відповіді Тц на АДФ, що відрізняється за амплітудою, швидкістю, тривалістю латентного періоду, повнотою агрегації. Попередня оцінка даних параметрів може бути корисна для прогнозування морфогенетичних ефектів БТП.

Література

1. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting / Р.Р. Ахмеров. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2014. – Режим доступа <http://plasmobook.ru/>
2. Баринов Э.Ф. Молекулярные механизмы тромбогенеза / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Кардиология. – 2012. – Т. 52 (12). – С. 45-56.
3. Баринов Э.Ф. Роль пуриновых рецепторов тромбоцитов в регуляции гемостаза / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Клин. лаб. диагностика. – 2012. – № 11. – С. 30-35.
4. Баринов Э.Ф. Пуриновые рецепторы и ассоциированные с ними сигнальные системы в регуляции функционирования тромбоцитов / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, Т.А. Твердохлеб // Кардиология. – 2014. – Т. 54 (2). – С. 56-62.
5. Инструкция к реагенту АДФ <http://www.renam.ru/dokumentaciya/instrukcii/issledovanie-funkcii-trombocitov/instrukciya-po-ispolzovaniyu-adf-1mmol-l/view>.
6. Anitua E. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 4-15.
7. Arnoczky S. P. Platelet-rich plasma to augment connective tissue healing: making sense of it all / S. P. Arnoczky, O. Caballero, Y.N. Yeni // J. Am. Acad. Orthopaed. Surg. – 2010. – Vol. 18 (7). – P. 445-448.
8. Barinov E. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding / E. Barinov, O. Sulaeva, Y. Lyakch [et al.] // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 6. – P. 139-148.
9. Brass L. Understanding and Evaluating Platelet Function / L. Brass // Hematology. – 2010. – Vol. 10. – P. 387-396.
10. Compos R. Platelet-rich plasma in skin ulcer treatment / R. Compos, D.N. Parraza, A.F. Barandiaran // Wounds. – 2013. – Vol. 25 (9). – P. 256-262.
11. Eppley B. L. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing / B. L. Eppley, J. E. Woodell, J. Higgins // Plastic Reconstr. Surg. – 2004. – Vol. 114. – P. 1502-1508.
12. Etulain J. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin / J. Etulain, C. Fondevila, S. Negrotto [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 170 (2). – P. 255-265.
13. Jonnalagadda D. Platelet secretion is kinetically heterogeneous in an agonist-responsive manner / D. Jonnalagadda, L.T. Izu, S.W. Whiteheart // Blood. – 2012. – Vol. 120 (26). – P. 5209-5216.
14. Ma L. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets / L. Ma, R. Perini, W. McKnight [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2005. – Vol. 102 (1). – P. 216-220.
15. Shani S. Platelet rich concentrate promotes early cellular proliferation and multiple lineage differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro / S. Shani, R.E. Ahmad, S.V. Naveen [et al.] // Sci. World. J. – 2014. – Vol. 2014. – P. 845293.
16. Sulaeva O. Relationship between leukocytes recruitment and risk of rebleeding in patients with peptic ulcers / O. Sulaeva, V. Deliy, S. Zharikov // Pathophysiology. – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 175-182.
17. Xu F.T. Effect of activated autologous platelet-rich plasma on proliferation and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in vitro / F.T. Xu, H.M. Li, Q.S. Yin // Am. J. Transl. Res. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 257-270.

Реферат

РЕАКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ НА АДФ – ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ

Черновол Н.П., Черновол П.А., Горохова В.С., Делий В.Ю., Сулаева О.Н.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, богатая тромбоцитами плазма.

В работе был проведен анализ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у 32 условно здоровых лиц мужского пола в возрасте от 18 до 42 лет. Выявлена широкая вариабельность реакции тромбоцитов на АДФ в концентрации, вызывающей 50% агрегацию, при бимодальном характере распределения признака. Пики агрегации тромбоцитов зарегистрированы в диапазоне 30-50% и 60-80%. Анализ агрегатограмм позволил установить индивидуальные различия амплитуды агрегации, времени достижения максимума агрегации, срока выхода на плато. Кроме того, в ряде случаев зафиксирована обратимая агрегация тромбоцитов, отражающая отсутствие фазы стабилизации тромбогенеза, и вероятно, нарушение дегрануляции тромбоцитов. Это обосновывает целесообразность предварительной оценки агрегации тромбоцитов для прогнозирования эффективности дегрануляции и секреции биологически активных молекул, определяющих морфогенетический потенциал богатой тромбоцитами плазмы.

Summary

PLATELETS REACTION TO ADP-POSSIBLE MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF INDIVIDUAL DIVERSITY

Chernovol N.P., Chernovol P.A., Gorokhova V.S., Deliy V.Yu., Sulaeva O.N.

Key words: platelets, aggregation, platelet-rich plasma.

ADP-induced platelet aggregation was measured and assessed in 32 healthy male individuals aged 18 – 42. We found put wide variability of platelets response to ADP in a concentration causing 50% aggregation and bimodal distribution of variance. We also detected the peaks of platelet aggregation occurred within the range of 30-50% and 60-80%. The assessment of platelet aggregometry revealed individual differences of aggregation amplitude, time to reach a peak of aggregation and plateau. In addition, in several cases we recorded reversible aggregation curve, reflecting the lack thrombus stabilization phase. As stable aggregation is associated with activation and degranulation process, such variability of aggregation may reflect individual differences in granules secretion. This grounds the necessity for preliminary assessment of platelets aggregation to predict the effectiveness of degranulation and secretion of biologically active molecules which determine the morphogenetic potential of platelet rich plasma.

УДК 611.12-034:591.33-092.9

Шаторна В.Ф., Гарець В.І., Нефьодова О.О

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЦИТРАТУ СРІБЛА НА КАРДІОГЕНЕЗ ЩУРІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Метою дослідження було визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів ізольованого впливу ацетату свинцю та комбінованої дії ацетату свинцю з цитратом срібла, отриманого за аквананотехнологією на розвиток серця зародків щурів в експерименті. При ізольованому введенні ацетату свинцю визначалась його токсична дія на кардіогенез в зменшенні середніх показників маси серця ембріонів, зменшенні товщини компактного міокарду стінки шлуночку серця, в витонченні різних частин міжшлуночкової перегородки. Спостерігалась також затримка розвитку міокарда передсердь на тлі збільшення об'єму та зменшенні товщини стінок передсердь. При комбінованому введенні ацетату свинцю та цитрату срібла визначається зменшення кардіотоксичності ацетату свинцю за всіма означеними показниками, що дає можливість розглядати цитрат срібла як біоантогоніст ацетату свинцю щодо впливу на кардіогенез у щурів.

Ключові слова: кардіогенез, ацетат свинцю, цитрат срібла, ембріогенез, серце.

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи » «Морфогенетичні закономірності ембріогенезу під впливом нанометалів» (№ державної реєстрації 0115U004879).

Вступ

Вплив промислового забруднення довкілля на організм людини в комплексі з дією інших шкідливих факторів призводить до виникнення або загострення різних захворювань, що кваліфікуються в сучасній науці як екологічна патологія. Проблема екологічної детермінованості здоров'я населення є однією з найбільш актуальних проблем сучасності. В нашій країні на сьогоднішній день спостерігаються виражені процеси депопуляції населення, основними причинами якої є зниження народжуваності та підвищення смертності, обумовлені як соціальними, так і екологічними факторами. При цьому вченими та практичними лікарями, як правило, аналізуються лише клінічні аспекти проблеми, в той час як її екологічна та морфологічна складова залишається поза увагою.

Не дивлячись на значні досягнення в діагностиці та лікуванні багатьох захворювань серцево-судинної системи, існує тенденція до їх зростання в Україні як у дорослих, так і у дітей [1, 2]. За останні 25 років кардіоваскулярна патологія серед населення України виросла в 3 рази, а за даними Всесвітньої ліги серця Україна займає одне з перших місць серед держав Європи по рівню смертності від хвороб кровообігу та інсультів [1]. Результати численних досліджень підтверджують, що однією з етиопатогенетичних причин серцево-судинних хвороб може бути вплив екологічних факторів: викиди промислових підприємств та автотранспорту, хімізація сільського господарства, використання барвників, консервантів та інших хімічних домішок у виробництві продуктів харчування [3, 9].

Серед багатьох негативних факторів навколишнього середовища, що впливають на здоров'я населення, одне з найважливіших місць посідає хімічне забруднення важкими металами, серед яких найпоширенішим є свинець. В останнє сторіччя прогресує накопичення свинцю в ґрунті, атмосферному повітрі та воді, що може

мати незворотні наслідки для людства. Рядом експериментальних робіт сучасних українських вчених, таких як Трахтенберг І.М., Зербіно Д.Д., показано, що свинець має високий тропізм до ендотелію судин, викликаючи в ньому структурні зміни, які зумовлені його прямим впливом безпосередньо на внутрішньоклітинні ультраструктури. Ці зміни призводять до порушень транспортної, метаболічної, синтетичної, адгезивної функцій клітин і сприяють розвитку судинної патології, яка супроводжується порушеннями гемореології і мікроциркуляції [4-7, 16]. Аналіз результатів проведених експериментів групи дослідників на чолі з професором Д.Д. Зербіно дозволив зробити припущення неповноцінного лікування захворювань серцево-судинної системи без урахування впливу на організм сполук свинцю. Автор наполягає, що стратегія лікування таких патологій як васкуліти, ангіопатії, інфаркти повинна враховувати вплив сполук свинцю не як фактор ризику, а як важливий етіологічний стимул розвитку серцево-судинних захворювань [6-8]. Експериментальними дослідженнями показано, що при введенні свинцю низької концентрації дослідним тваринам, відбувається підвищення його рівня в крові, збільшення до- і післяімплантаційної загибелі ембріонів та виникають структурно-метаболічні порушення в органах плодів, що супроводжується затримкою їх росту і диференціювання [3, 15, 17]. Тому важливим є пошук шляхів захисту від негативного впливу низьких доз свинцю на організм в цілому та репродуктивну систему зокрема.

В сучасних медичних дослідженнях та практиці досить широко використовуються нанопрепарати, препарати з наночастинками срібла широко застосовують у хірургії завдяки його бактерицидним та фунгіцидним властивостям [19]. Об'єкти нанорозмірів надзвичайно реакційно активні, оскільки мають велику питому поверхневу енергію, тому наночастинки легко можуть агрегувати одна з одною та з мембранами клітин,

взаємодія з білками, тими або іншими речовинами в зовнішньому середовищі і так далі [10-12]. Недостатньо вивченим залишається питання впливу наночасток на організм та на процес ембріонального розвитку. Не визначеними на сьогодні залишаються і питання можливого антагонізму чи синергізму нанорозмірних металів по відношенню до дії на організм ацетату свинцю [13, 14, 18, 19].

Безпосереднє спостереження за формуванням порушень розвитку у людини неможливо, тому за допомогою індукованих експериментальних моделей стає можливим аналіз морфогенетичних змін протягом ембріогенезу під впливом досліджуваних чинників.

Мета дослідження

Визначення морфогенетичних закономірностей формування ефектів ізольованого впливу ацетату свинцю та комбінованої дії ацетату свинцю з цитратом срібла, отриманого за аквананотехнологією на розвиток серця зародків щурів в експерименті.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник «Далі», м. Київ). Утримання експериментальних тварин здійснювалося відповідно до санітарно-гігієнічних норм віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» (температура повітря: $22 \pm 2^\circ\text{C}$, світлий/темний цикл: 12/12 годин, їжа та пиття *ad libitum*). Усі досліді проводили у відповідності до законодавства України [Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. - № 27. – с.230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.]. Комісією з біоетики Дніпропетровської державної медичної академії (протокол №1 від 22 січня 2015 р.) встановлено, що проведені наукові дослідження зародків експериментальних тварин відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року.

Всі щури були розділені на 3 групи: 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05мг/кг, 2 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла у дозі 2мкг/кг; 3 група - контрольна. В експериментальних моделях використовували розчини цитрату, срібла, золота, заліза, отриманих за аквананотехнологією Розчини цитратів нанометалів отримували згідно договору про наукову співпрацю в НДІ Нанобіотехноло-

гій та ресурсозбереження України (м. Київ). Впливу зазначених чинників самок щурів піддавали з 1-го по 19-й день вагітності. Результати впливу досліджуваних чинників на ембріогенез та репродуктивну систему самиць оцінювали після евтаназії під наркозом тіопенталу натрію самиць на 20 день вагітності.

Для визначення впливу ацетату свинцю на хід кардіогенезу проводили вилучення серця у фіксованих нейтральним формаліном ембріонів щурів. Серце досліджували спочатку макроскопічно – під біокулярною лупою: проводили розрізи горизонтальні та сагітальні для визначення відповідності розвитку органа стадії розвитку ембріона: визначали стан розвитку камер серця та міжшлуночкової перегородки та внутрішнього рельєфу шлуночків. Також виготовляли серійні гістологічні зрізи для визначення змін на гістологічному рівні.

Результати досліджень та їх обговорення

Як результат токсичної дії ацетату свинцю при ізольованому введенні на кардіогенез в експерименті виявлялось зменшення середніх показників маси серця ембріонів з $35,33 \pm 1,03\text{мг}$ в нормі до $32,45 \pm 1,08\text{мг}$ в групі свинцевої інтоксикації.

Кардіотоксичність ацетату свинцю у щурів в експерименті визначалась у зменшенні товщини компактного міокарду стінки шлуночка серця з $201,6 \pm 8,3\text{ мкм}$ до $179,1 \pm 12,3\text{ мкм}$ ($p < 0,05$). Також визначалось збільшення об'єму та зменшення товщини стінок передсердь із затримкою утворення та розвитку міокарда передсердь. В наших дослідженнях ми спостерігали витончення різних частин міжшлуночкової перегородки: апікальна частина з $490 \pm 15,74\text{ мкм}$ до $432 \pm 15,89\text{ мкм}$, середня частина з $447 \pm 16,67\text{ мкм}$ у контролі до $412 \pm 15,69$, базальна частина – з $439 \pm 14,88\text{ мкм}$ до $417 \pm 13,45\text{ мкм}$, що також свідчить про кардіотоксичний ефект ацетату свинцю.

Вплив ацетату свинцю також відбивався на формоутворюючих процесах стулок півмісяцевих заслінок крупних судин в порівнянні до контролю, а саме - ми спостерігали формування аномальних за формою стулок, що безумовно, призводило до порушення гемодинаміки серця. Введення ацетату свинцю відбивалось на порушенні базових гістогенетичних процесів серця, що розвивається. Порушення процесів делямінації та компактизації міокарду шлуночків призводило до зсувів процесу утворення трабекулярного шару міокарду шлуночків та закладки і утворення клапанів передсердно-шлуночкових отворів: укорочення стулок, зміна вмісту та обсягу передсердно-шлуночкових клапанів супроводжувалась утворенням додаткових аномальних сухожилкових струн, що прикріплювались не до краю стулки, а до її нижньої поверхні. Нами зу-

стрічались потовщення крайової поверхні стулки за рахунок розростання мезенхімних клітин (рис. 1).

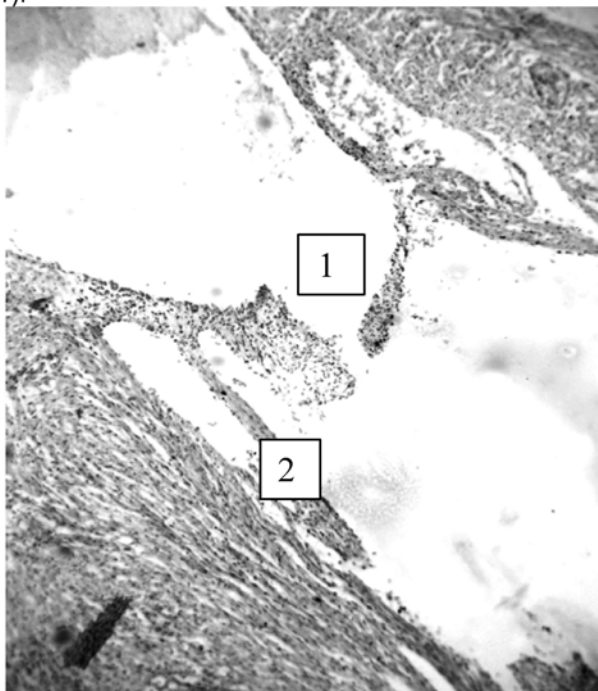


Рис. 1. Мікрофотографія стулок передсердно-шлуночкового клапану серця ембріона щура в групі свинцевої інтоксикації. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.8 х об.10.

Позначення: 1 - Стулки клапанів; 2 - Аномальна сухожилкової нитка, що кріпиться до нижньої поверхні стулки.

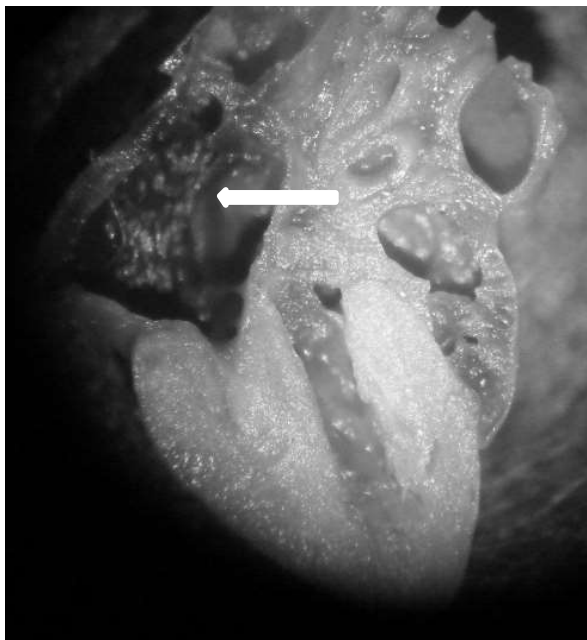


Рис. 2. Розріз фіксованого серця ембріона експериментальної групи комбінованого впливу ацетат свинцю + цитрат срібла. Розширені передсердя вказано стрілкою.

В групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла визначалось гіпертрофічне збільшення обсягу передсердь, при цьому спостерігалось розширення аорти та легеневого

стовбура в місцях відходження вказаних структур від серця (рис. 2). Збільшення передсердь супроводжувалось також гіпертрофічним розростанням сполучної навколосерцевої тканини та формуванням лакун з чітко визначеними краями (рис. 2). Такі дані відповідають результатам наукових досліджень [6, 15], в яких визначено, що важкі метали, такі як ртуть, сурма і срібло, є індукторами утворення вільних радикалів в уражених тканинах серця, підвищення концентрації цих мікроелементів в міокарді призводить до збільшення в ньому кількості фіброзної тканини.

Досліджуючи розвиток передсердь серця ембріона щура в експериментальній групі комбінованого впливу на гістологічному рівні ми спостерігали локальне потовщення міокардіального шару в 38,7% випадків (рис. 3). Гребенясті м'язи передсердь були потовщені, що підсилювало контрактильність стінок передсердь серця.

В серцях ембріонів групи свинцевої інтоксикації ми зустрічали витончення стінки передсердь та затримку формування трабекул, або навпаки - збільшення кількості та поліморфність трабекул. Особливість впливу цитрату срібла на токсичність ацетату свинцю при комбінованому введенні пояснюється специфічною дією сполук срібла на стан судин у дослідженнях на дорослих людях. Виявлено, що хронічний вплив срібла або його солей визначається на товщині судин, а саме: судини м'язово-еластичного типу у відповідь на контакт зі сріблом потовщуються за рахунок розростання як сполучної тканини, так і м'язової. Передсердя є похідною венозного синусу, тому і відповідь з боку формоутворюючих процесів передсердь схожа на відповідь з боку судин (рис. 3), визначаються потовщення міокарда у вушках ембріонального серця.

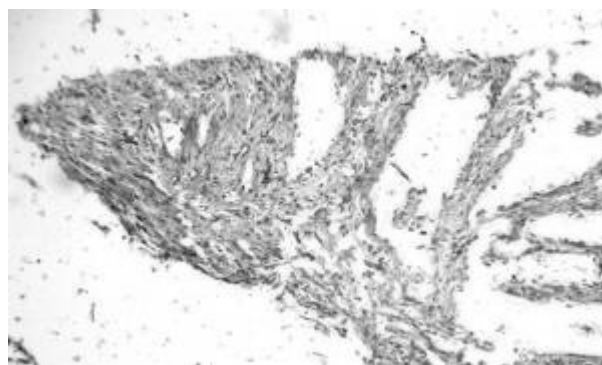


Рис. 3. Мікрофотографія стінки лівого передсердя серця ембріона щура в групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.8 х об.40.

Порожнина передсердя групи комбінованого впливу була значно збільшена, стінка сформована, але потовщена, трабекули утворені широкими тяжами орієнтованого міокарда. Деякі тра-

бекули мали нетипову форму та розміри, різниці в показниках між правим і лівим передсердям ми не спостерігали. Вад формування міжпередсердної перегородки в групі комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату срібла ми не зустріли.

Висновок

При ізольованому введенні ацетату свинцю визначалась його токсична дія на кардіогенез у зменшенні середніх показників маси серця ембріонів, зменшенні товщини компактного міокарду стінки шлуночка серця, у витонченні різних частин міжшлуночкової перегородки. Спостерігалась також затримка розвитку міокарда передсердь на тлі збільшення об'єму та зменшення товщини стінок передсердь.

При комбінованому введенні ацетату свинцю та цитрату срібла визначається зменшення кардіотоксичності ацетату свинцю за всіма означеними показниками, що дає можливість розглядати цитрат срібла як біоантогоніст ацетату свинцю щодо впливу на кардіогенез у щурів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати, на нашу думку, пов'язані із компенсаторним впливом цитратів металів на свинцеву токсичність, що потребує подальших гістологічних та морфологічних досліджень.

Література

1. Волосовець О.П. Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіоревматологічної служби України / О.П. Волосовець // Здоров'я ребенка. — 2006. — № 1. — С. 914.
2. Глущенко Н.Н. Сравнительная токсичность солей и наночастиц металлов и особенность их биологического действия / Н.Н. Глущенко, О.А. Богословская, И.П. Ольховская // Известия Академии промышленной экологии. - 2006. - N 3. - С. 46-47.
3. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. — 2007. — № 6 (9). — С. 8287.
4. Зербино Д.Д. Новая теория этиологии коронарной болезни у пациентов молодого возраста. / Д.Д. Зербино // Матеріали V конгресу кардіологів України 12-14 травня 1997 р. — 1996. — Додаток 3. — С. 45.
5. Зербино Д.Д. Новые данные о роли свинца в генезе сосудистой патологии / Д.Д. Зербино, Ю.А. Поспишль // Акт. вопр. пат. анатомии: Сб. научн. трудов. — Харьков, 1990. — С. 108-110.
6. Зербино Д.Д. Свинец — этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства / Д.Д. Зербино, Т.М. Соломенчук, Ю.О. Поспишль // Архив патологии. — 1997. — № 1. — С. 9-12.
7. Зербино Д.Д. Инфаркт миокарда в молодому віці: етіологія і морфогенез / Д.Д. Зербино, Ю.А. Поспишль // Лікарська справа. — 1993. — № 5-6. — С. 117-118.
8. Зербино Д.Д. Инфаркт миокарда: порівняльний аналіз етіологічних факторів / Д.Д. Зербино, Ю.А. Поспишль // Доповіді Академії наук України. — 1992. - № 9. — С. 17-19.
9. Трахтенберг І.М. Книга про отрути та отруєння. Нариси токсикології / І.М. Трахтенберг [пер. з рос.]. — Тернопіль : ТДМУ, 2008. — 364с.
10. Москаленко В.Ф. Нанонаука, нанобіотехнології, наномедицина, нанофармакологія / В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Т.І. Небесна [та ін.] // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. - 2010. - №3. - С.9-16.
11. Лахтин В.М. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, М.В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. — 2008. — № 4. — С. 50—55.
12. Сердюк А.М. Нанотехнології мікронутрієнтів: питання безпечності та біотичності наноматеріалів при виробництві харчових продуктів / А.М. Сердюк, М.П. Гуліч, В. Г. Каплушенко, М.В. Косінов // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 16, №3. - С. 467-471.
13. Савенкова О.О. Експериментальне визначення антагонізму біметалів при впливі на стан репродуктивної системи та ембріогенез щура / О.О. Савенкова // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Т.2., Вип. 1. - С.259-265.
14. Савенкова О.О. Експериментальне дослідження ембріотоксичності ацетату свинцю окремо та в комбінації з наносріблом / О.О. Савенкова // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. - 2013. - № 19 (278). - С. 34-41.
15. Трахтенберг І.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды / И.М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я. — 1997. — № 2. — С. 48—51.
16. Трахтенберг І. М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца / И. М. Трахтенберг, С. П. Луговской // Журнал АМН України. - 2005. — Т. 11, № 1. - С. 63-74.
17. Трахтенберг І. М. Свинцева небезпека в Україні / І. М. Трахтенберг // Науковий журнал МОЗ України. - 2013.— № 3. - С. 50-60.
18. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. — Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2004. — 148 с.
19. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. — К. : Задруга, 2011. — 424 с.

Реферат

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АЦЕТАТА СВИНЦА И ЦИТРАТА СЕРЕБРА НА КАРДИОГЕНЕЗ КРЫС

Шаторная В.Ф., Гарец В.И., Нефедова Е.А

Ключевые слова: кардиогенез, ацетат свинца, цитрат серебра, эмбриогенез, сердце.

Целью исследования было определение морфогенетических закономерностей формирования эффектов изолированного воздействия ацетата свинца и комбинированного действия ацетата свинца с цитратом серебра, полученного по аквананотехнологии на развитие сердца зародышей крыс в эксперименте. При изолированном введении ацетата свинца определялась его токсическое воздействие на кардиогенез в уменьшении средних показателей массы сердца эмбрионов, уменьшении толщины компактного миокарда стенки желудочка сердца, в утончении различных частей межжелудочковой перегородки. Наблюдалась также задержка развития миокарда предсердий на фоне увеличения объема и уменьшении толщины стенок предсердий. При комбинированном введении ацетата свинца и цитрата серебра определяется уменьшение кардиотоксичности ацетата свинца по всем обозначенным показателям, что позволяет рассматривать цитрат серебра как биоантогонист ацетата свинца по влиянию на кардиогенез у крыс.

Summary

EXPERIMENTAL EVALUATION OF COMBINED EFFECTS OF LEAD ACETATE AND CITRATE SILVER ON CARDIOGENESIS IN RATS

Shatorna V.F., Harets V.I., Nefedova O.O.

Key words: cardiogenesis, lead acetate, citrate silver, embryogenesis, heart.

Aim of the study was to determine the effects of morphogenetic patterns of the isolated impact produced by lead acetate and lead acetate combined action of silver citrate obtained by aqua-nano-technology on the development of heart fetuses of rats in the experiment. When lead acetate was introduced separately, its toxic effect on cardiogenesis was manifested by reducing the average weight of the heart embryos, reducing myocardial wall thickness of compact ventricle, the thinning of different parts of the interventricular septum. There was also a delayed development of atrial myocardium against the background of increased volume and decreased thickness of the atrial walls. Combined administration of lead acetate and citrate silver was characterised by reducing cardiotoxicity of lead acetate in all definite parameters that makes it possible to consider silver citrate as bio-antagonist for lead acetate by its influence on the cardiogenesis in rats.

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

УДК 614.253.4: 378.147: 17.023.36: 617-053.2 (477)

Байбаков В.М.

ФОРМУВАННЯ ОСНОВ ПРОФЕСІЙНОЇ КУЛЬТУРИ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ ЗА ФАХОМ «ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ»

Дніпропетровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро

Згідно європейських стандартів в контексті Болонського процесу передбачається уніфікація навчального процесу, використання різних форм навчання, спрямованих на максимальну реалізацію самостійності та ініціативності студентів. Підготовкою фахівців до самостійної діяльності - одне з головних завдань вищого навчального закладу. Об'єктом дослідження були студенти V-VI курсів Дніпропетровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини, у яких проводилися заняття за фахом «дитяча хірургія». Дослідження проводилося протягом 2014-2016 років з використанням загальноприйнятих методів опитування, анкетування, тестування студентів. У дослідженні брали участь 368 студентів Дніпропетровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини. Для якісної підготовки майбутніх фахівців за спеціальністю «дитяча хірургія» встановлено, що необхідно методичне, матеріально-технічне та інформаційне забезпечення, яке має забезпечити кафедра. Але дуже важливим при цьому є активність і самостійність самих студентів. Принцип активності в навчанні має трактуватися не як адаптація студентів до нового навчального плану, а як самостійне оволодіння навчальним матеріалом на підставі власного досвіду, що сприяє становленню комунікативних навичок. Важливим джерелом пізнавальної діяльності є творчість студента, як здатність до самостійного оволодіння матеріалом, так і його осмислення. На цьому етапі дуже важливу роль виконує викладач.

Ключові слова: студенти, самостійна підготовка, дитяча хірургія.

Дана робота є фрагментом НДР «Оперативне лікування та реабілітація дітей з хірургічною патологією і вадами розвитку», ІМ. 04.11. № держ. реєстрації 0111U0011432.

Вступ

Покращення підготовки лікарів є державним завданням, що стоїть перед фахівцями вищої школи. В умовах реформування вищої медичної освіти в Україні зростають вимоги до якості підготовки лікарів. Згідно європейських стандартів в контексті Болонського процесу передбачається уніфікація навчального процесу, використання різноманітних форм навчання, спрямованих на максимальну реалізацію активності самостійності та ініціативності студентів. Підготовка спеціалістів до самостійної діяльності – це одне із головних завдань вищого навчального закладу з освоєнням основ інтерпрофесійної та інтрапрофесійної комунікації.

Мета дослідження

Обґрунтувати необхідність самостійності та ініціативності студентів в учбовому процесі вищого медичного навчального закладу за напрямком «дитяча хірургія».

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були студенти V-VI курсів Дніпропетровського медичного інститу-

ту традиційної і нетрадиційної медицини, у яких проводилися заняття зі спеціальності «дитяча хірургія». Дослідження виконувалось на протязі 2014-2016 років з використанням загальноприйнятих методів опитування, анкетування, тестування студентів за згодою. В дослідженні приймали участь 368 студентів Дніпропетровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини.

Результати досліджень та їх обговорення

Робоча навчальна програма «Дитяча хірургія» складена на основі типової навчальної програми «Хірургія» та передбачає вивчення цієї дисципліни на V-VI курсах навчання за спеціальністю «Педіатрія», «Лікувальна справа». Згідно програми МОЗ України розподіл годин з дисципліни «Дитяча хірургія» включає до 50% для проведення самостійної роботи.

Для якісної підготовки майбутніх спеціалістів з фаху «дитяча хірургія» встановлено, що необхідне методичне, матеріально-технічне та інформаційно-комп'ютерне забезпечення, яке повинна забезпечити кафедра. Але дуже важливим при цьому є активність самих студентів. Прин-

цип активності у навчанні повинен трактуватися не як адаптація студентів до нового навчального плану, а як самостійне оволодіння навчальним матеріалом на основі власного досвіду, що неабияк сприяє становленню комунікативних навичок. Важливим джерелом пізнавальної діяльності є досвід творчості, який забезпечує студентам як освоєння матеріалу, так і його перетворення. На цьому етапі дуже важлива роль викладача за навчальним планом. Під час практичних занять передбачається курація тематичного хворого, оволодіння спеціальними засобами діагностики та деякими методами лабораторних досліджень. В професійному розумінні дуже важливою ланкою є мистецтво спілкування лікаря із хворою дитиною та її батьками. Взаємовідношення між хворою дитиною та лікарем залежить не тільки від індивідуальних особливостей дитини, її психіки, але від особистості та поведінки лікаря, його загальної та професійної культури, дотримання принципів етики та деонтології, глибокого внутрішнього релігійного почуття, як висловлення співчуття та співпереживання до хворої дитини та її батьків. Пряме зобов'язання лікаря – зруйнувати психологічну перешкоду, знайти підхід та визвати довіру у дитини та її батьків, створивши умови участі та теплоти. Культура мови відіграє в цих процесах далеко не останню роль. Подолання комунікативних перешкод між майбутнім педіатром та хворою дитиною повинно розпочинатись на молодших курсах і вдосконалюватись протягом усього періоду навчання.

Виробнича практика, яка починається з перших курсів навчання, є надзвичайно важливою частиною процесу та потребує важливих змін. При організації та проведенні виробничої практики ми зіткнулися з такими труднощами. Підготовка лікаря загальної практики передбачає вміння працювати з хворими терапевтичного, хірургічного та педіатричного профілів. Виникає необхідність по переміщенню студентів із одного відділення до іншого. Тільки єдиний організаційний підхід, чітке методичне забезпечення студентів може допомогти в виконанні цілей, які поставлені перед виробничою практикою. Це завдання можливо виконати при формуванні індивідуального плану проходження практики, який дозволяє оволодіти необхідними навичками в профільних відділеннях. Добре себе зарекомендувала робота в командах студентів різних курсів. Спілкування студентів старших курсів з хворими відбувається за участю студентів молодших курсів, що допомагає їм набути досвіду.

Добре себе зарекомендувала участь студентів в чергуваннях. Чергування в клініці дозволяє студенту оволодіти різними практичними навичками. Особливо важливим є навчити дитячого лікаря спілкуватись не тільки з хворим, а і з його батьками, від рівня освіченості котрих залежить здоров'я дитини.

Ще однією важливою на наш погляд формою

виховання є створення центрів медичної і соціальної реабілітації самотніх, непрацевдатних, соціально не захищених громадян. Такі центри створено нашими студентами під керівництвом викладачів для надання допомоги дітям-сиротам. Центр працює в позанавчальний час, студенти чергують в відділеннях, виконують обов'язки молодших сестер та медсестер. Студенти надають медичну допомогу тим, хто її потребує. Це підвищує самостійність та пізнавальну активність студентів. Крім медичної допомоги студенти проводять виховну роботу, котра одночасно виховує їх самих. Свої таланти і здібності вони проявляють не тільки в навчанні, а й у хужодній самодіяльності.

Особливої уваги потребує волонтерська допомога пораненим в зоні АТО військовослужбовцям, які проходять лікування на базі військового шпиталю. В позанавчальний час студенти нашого інституту чергують у відділеннях хірургічного та терапевтичного профілю, допомагаючи медичному персоналу шпиталю в лікуванні поранених бійців. Ця важлива робота студентів підвищує не тільки їх професійний рівень майбутнього лікаря, але й укріплює моральний та патріотичний настрій справжнього громадянина та патріота своєї незалежної Батьківщини.

Обов'язковою умовою розвитку ефективної комунікації студента ми вважаємо участь викладача на всіх етапах навчання. Консультації, як один із видів самостійної діяльності, проводиться викладачем протягом семестру та перед заключним заняттям.

Позааудиторна самостійна робота, крім підготовки до практичних занять, до поточного та проміжного контролю, передбачає виконання індивідуальної роботи і має на меті, поглиблення, узагальнення та закріплення знань, застосування цих знань на практиці, що створює можливість формування комунікативних навичок майбутнього лікаря. Вона передбачає не тільки вивчення додаткової наукової літератури, підготовки рефератів, доповідей, а й виконання науково-дослідницької роботи. Результатом науково-дослідницької роботи повинна стати підготовка доповіді на науково-практичній конференції.

Висновки

1. Згідно новим стандартам навчання молодий фахівець повинен вміти широко використовувати нові інформаційні технології, вміти працювати з довідковим матеріалом, першоджерелами, що сприяє вихованню медичної комунікації майбутнього лікаря.

2. В сучасних соціально-економічних умовах неможливо сформувати фахівця відключивши його від дійсності, яка в економічному плані ще далека від бажаної. А тому пошук можливостей надання матеріальної, гуманітарної допомоги знедоленим дітям, одночасно формує громадянську активність, без якої в сучасних умовах медичне обслуговування практично неможливе.

Таким чином, використання поряд з традиційними формами виховання, виховання через громадські центри є перспективним. Разом з цим, це клопітна і тривала справа, але вона значно допоможе покращити підготовку фахівця.

3. За умови дотримання всіх перерахованих вимог після закінчення ВНЗ держава отримує сформованого кваліфікованого лікаря, здібного самостійно та разом з колегами приймати виважені рішення в конкретній реальній ситуації.

Перспективи подальших досліджень

Подальші систематизація, поглиблення та узагальнення, закріплення отриманих знань повинні проводитися під час засідань студентського наукового гуртка та чергувань в клініці. Перспективним напрямком цього виду діяльності є умови для самостійного виконання експериментальних досліджень – це особливий розділ індивідуальної самостійної діяльності студента і не всім студентам, нажаль, він під силу. Деякі практичні навички повинні виконуватися в патологоанатомічному відділенні. Подальшим розвитком

професійної особистості студента є написання доповідей, статей в фахових виданнях. Пріоритет в формуванні майбутнього лікаря дитячого хірурга віддається ініціативності, творчості студента, які заслуговують вищої оцінки.

Література

1. Бех І.Д. Виховання особистості: Підручник / І.Д. Бех. – К. : Либідь, 2008. – 848 с.
2. Perevozchikov V.I. Actual issues of the development of acmeological science in Ukraine / V.I. Perevozchikov // *Acmeology in Ukraine: theory and practice*. – 2010. – № 1 – P. 14–17.
3. Ohnevyuk V.O. The development of acme-competence potential of a future specialist in university education / V.O. Ohnevyuk // *Acmeology – the science of the 21-st century: materials of the 3-d International scientific conference, 17–18 February. 2011.* - Kyiv, 2011. – P. 6–9.
4. Ohnevyuk V.O. Acme-personality, acme-society, acme-country / V.O. Ohnevyuk // *Acmeology – the science of the 21-st century: Materials of the 6th International scientific conference, 30 May 2014.* Kyiv : Borys Grinchenko, Kyiv University, 2014. – P. 3–19.
5. Pyatigorskaya N.V. Uninterrupted education of specialists of pharmaceutical industry / N.V. Pyatigorskaya, A.P. Meshkovsky, V.V. Pichugin // *Bulletin VSNTS SO RAMN.* – 2012. – №1. - P. 139–142. [Electronic resource]. Access link: <http://cyberleninka.ru/article/n/neprepryvnnoe-obrazovanie-spetsialistov-farmatsevticheskoy-otrasli>.
6. Yuriy S.I. A field professor should dominate at the university but not a department / S.I. Yuriy // *Vyshshaya shkola.* – 2005. – № 4. – P. 3–19.

Реферат

ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ УКРАИНЫ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»

Байбаков В.М.

Ключевые слова: студенты, самостоятельная подготовка, детская хирургия.

Согласно европейских стандартов в контексте Болонского процесса предусматривается унификация учебного процесса, использование различных форм обучения, направленных на максимальную реализацию самостоятельности и инициативности студентов. Подготовка специалистов к самостоятельной деятельности – одно из главных заданий высшего учебного учреждения. Объектом исследования были студенты V-VI курсов Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины, у которых проводились занятия по специальности «детская хирургия». Исследование проводилось на протяжении 2014-2016 годов с использованием общепринятых методов опроса, анкетирования, тестирования студентов. В исследовании принимали участие 368 студентов Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины. Для качественной подготовки будущих специалистов по специальности «детская хирургия» установлено, что необходимо методическое, материально-техническое и информационное обеспечение, которое должна обеспечить кафедра. Но очень важным при этом является активность и самостоятельность самих студентов. Принцип активности в обучении должен трактоваться не как адаптация студентов к новому учебному плану, а как самостоятельное овладение учебным материалом на основании собственного опыта, что способствует становлению коммуникативных навыков. Важным источником познавательной деятельности является творчество студента, как способность к самостоятельному овладению материалом, так и его осмыслению. На этом этапе очень важную роль выполняет преподаватель.

Summary

DEVELOPMENT OF BASICS OF PROFESSIONAL CULTURE IN MEDICAL STUDENTS MAJORING IN "PAEDIATRIC SURGERY"

Baybakov V.M.

Key words: students, self-learning, pediatric surgery.

European standards determined by Bologna convention provide for the unification of the educational process and use of different forms of training aimed at maximizing students' independence and initiative. Development of self-learning skills is one of the main tasks of the higher educational institutions. 368 V-VI year students of Dnepropetrovsk Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine, who attended classes on the subject "Pediatric Surgery", were the object of this study. It was conducted during 2014-2016 years based on conventional methods of research, surveys, and testing of students. It was found out the training of sophisticated specialists in majoring "Pediatric Surgery" needed methodological, technical and informational support provided by the departments. On the other hand, among the priorities is the learning activity and independence of the students themselves. The approach of activity in the training process should not be interpreted as an adaptation of students to the new curriculum, but as an independent mastering educational material on the basis of their own experience that contributes to the formation of communicative skills. An important source of cognitive activity is students' creativity and the ability to self-learning together with curriculum material comprehension.

УДК 616-036.86:614.253.2-055:378.147

Науменко Л.Ю., Борисова І.С., Березовський В.М.

ВДОСКОНАЛЕННЯ ЗНАТЬ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ З ПИТАНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Станом на початок 2016 року кількість осіб з інвалідністю в Україні становить 5,8% від населення країни. Основна задача держави по відношенню до людини з обмеженими можливостями – надати можливість повного або часткового відновлення здібностей до побутової, суспільної та професійної діяльності. Відповідно сучасним вимогам медико-санітарної допомоги населенню серед першочергових завдань і обов'язків лікаря загальної практики-сімейного лікаря щодо надання кваліфікованої медичної допомоги хворим, містяться завдання: проводити експертизу тимчасової непрацездатності хворих, за наявності показань направляти їх на лікарську консультативну комісію (ЛКК); брати участь у роботі ЛКК та медико-соціальних експертних комісій (МСЕК) під час розглядання питань, що стосуються хворих, яких він обслуговує; оформлення документів для представлення на розгляд МСЕК та проводити роботу з питань медико-соціальної реабілітації хворих та інвалідів, в тому числі питань професійної реабілітації. Лікар сімейної медицини приймає безпосередню участь і у вирішенні питань реабілітації інвалідів. Професійна реабілітація при цьому стає найважливішою умовою для створення соціальної адаптації інвалідів, досягнення їми матеріальної незалежності та інтеграції у суспільство. В статті на основі аналізу власних даних щодо потреби інвалідів в професійній реабілітації та на основі детального аналізу ряду нових державних нормативних документів для лікарів загальної практики-сімейних лікарів викладені відомості щодо проблем професійної реабілітації людей з обмеженими можливостями. Викладені в статті відомості сприятимуть вдосконаленню знань лікарів в рамках звітності та моніторингу виконання ІПР інваліда та їх інтеграції в суспільство.

Ключові слова: сімейний лікар, інвалідність, реабілітація.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка клініко-експертних підходів до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів з ревматичними ураженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань». № державної реєстрації 0105U007832, шифр ІН.05.06.

Вступ

Україна в 2009 році ратифікувала Конвенцію ООН по правам інвалідів, а Факультативний протокол вступив в силу в 2010 році [5]. Станом на початок 2016 року кількість осіб з інвалідністю в Україні становить 5,8% від населення країни [4].

Основна задача держави по відношенню до людини з обмеженими можливостями – надати можливість повного або часткового відновлення здібностей до побутової, суспільної та професійної діяльності. Відповідно сучасним вимогам медико-санітарної допомоги населенню на засадах загальної практики-сімейної медицини, сімейний лікар – це лікар широкого профілю, «лікар-універсал», що вирішує цілий комплекс проблем, пов'язаних із здоров'ям пацієнтів [5, 9]. Серед першочергових завдань і обов'язків лікаря загальної практики-сімейного лікаря щодо надання кваліфікованої медичної допомоги хворим, містяться завдання: проводити експертизу тимчасової непрацездатності хворих, за наявності показань направляти їх на лікарську консультативну комісію (ЛКК); брати участь у роботі ЛКК та медико-соціальних експертних комісій (МСЕК) під час розглядання питань, що стосуються хворих, яких він обслуговує; проводити роботу по профілактиці захворювань та настанню інвалідності; проводити відбір хворих та на санаторно-курортне лікування; оформлення документів для представлення на розгляд МСЕК та проводити роботу з питань медико-соціальної реабілітації хворих та інвалідів, в тому числі питань профе-

сійної реабілітації [2,9]. Лікар сімейної медицини, акумулюючи практично всі види медичної допомоги: діагностичну, лікувальну, реабілітаційну, санітарно-просвітницьку, консультативну та організаційну [3,9], приймає безпосередню участь і у вирішенні питань реабілітації інвалідів. Професійна реабілітація при цьому стає найважливішою умовою для створення соціальної адаптації інвалідів, досягнення їми матеріальної незалежності та інтеграції у суспільство неможливо. Законом України "Про реабілітацію інвалідів в Україні" визначено, що професійна реабілітація - це система заходів, спрямованих на підготовку людини до професійної діяльності, відновлення або отримання професійної працездатності шляхом адаптації, навчання, перенавчання чи перекваліфікації з можливим подальшим працевлаштуванням [12,13]. В комплексній системі реабілітації інвалідів «професійна реабілітація» - один з найважливіших засобів інтеграції в суспільство людей з обмеженими фізичними можливостями. Державна система заходів професійної реабілітації включає: оцінку виду та ступеню обмеження життєдіяльності; професійну орієнтацію (оцінку здібності до навчання); професійну освіту та працевлаштування [12,13]. При цьому, в реалізації практично всіх компонентів програми професійної реабілітації (ІПР) приймають участь лікарі сімейної медицини.

Мета роботи

На прикладі аналізу потреб інвалідів в професійній реабілітації ознайомити лікарів загаль-

ної практики-сімейної медицини з особливостями складання трудових рекомендацій хворим та інвалідам при складанні індивідуальної програми реабілітації.

Матеріали та методи дослідження

Проведено анкетування 869 осіб, що були оглянуті в 2015 році комісіями МСЕ Дніпропетровської області та аналіз наданих сімейними лікарями трудових рекомендацій для ІПР інваліда.

Результати досліджень та їх обговорення

Основним інструментом реалізації реабілітаційних заходів є індивідуальна програма реабілітації інваліда (ІПР) [6,7,11]. Нажаль, не завжди лікарями сімейної медицини рекомендації щодо реабілітації хворих та інвалідів надаються в повному обсязі, особливо з питань професійної реабілітації. За даними державної статистики, в 2012 році ІПР були складені для 173931 осіб, яких вперше визнано інвалідами, з них 19795 – для осіб I групи, 66092 – для осіб II групи, 88144 – для осіб III групи; для повторно визнаних інвалідами ІПР були складені для 411441 інвалідів [2,5]. При цьому, рекомендації з медичної реабілітації надані 90% інвалідам (480 тисяч), а з питань працевлаштування лише 46,9% інвалідам, з питань професійної освіти – 4,7% інвалідам відповідно [1].

Дослідження потреб інвалідів у різних видах реабілітації на пострадянському просторі засвідчує, що 62,6 % осіб з інвалідністю потребують тих чи інших заходів з професійної реабілітації. Ця потреба є особливо високою у інвалідів молодого та середнього віку - 82,8% и 78,7% відповідно [14].

Власні дослідження виявили високу потребу в професійній реабілітації осіб з інвалідністю. В групі оглянутих в 2015 році лікарями МСЕ Дніпропетровської області інвалідів з причиною «загальне захворювання» така частка склала 46,7%. При цьому, раціональне працевлаштування для інвалідів цієї групи вважали найважливішим питанням для своєї соціалізації. Особи з причиною інвалідності «з дитинства» найбільш потребували реалізації свого права на отримання професійної освіти, що становило 88,1%. Нагальним для них було і питання працевлаштування в спеціально створених умовах. Частка таких обстежених становила 90,2%.

Нажалі, недосконалість складання ІПР, недостатні рекомендації щодо медичної та/або професійної реабілітації призводять до неповноцінної адаптації інвалідів, що обумовлює негативні соціально-економічні наслідки для суспільства.

При формуванні професійної частини ІПР сімейні лікарі повинні взаємодіяти з центрами зайнятості населення, центрами профорієнтації молоді, центрами професійної реабілітації інвалідів, відділами освіти, управліннями соціально-

го захисту населення, лікувально-профілактичними закладами. Це необхідно для: розробки при необхідності програм додаткового обстеження; використання інформації про поточний стан ринку праці; отримання і використання інформації про вакантні робочі місця; отримання і використання інформації про можливості навчання і перенавчання інвалідів.

Трудова рекомендація, що повинна бути надана сімейним лікарем інваліду, повинна відповідати наступним вимогам. Зміст рекомендації повинний відповідати стану працездатності інваліда у зв'язку із ступенем обмежень у трудовій діяльності [8, 13]. Трудова рекомендація повинна включати докладний опис всіх чинників та елементів майбутньої трудової діяльності інваліда. А саме, враховувати протипоказані за станом здоров'я інваліда чинники професійної діяльності або протипоказання до виконання роботи з колишньої професії загалом; показані інваліду умови праці (важкість і напруженість, режим праці та відпочинку, форму організації праці, санітарно-гігієнічні чинники); в разі можливого продовження інвалідом роботи за своєю професією із зменшенням обсягу роботи — необхідні обмеження щодо виконання окремих посадових і функціональних обов'язків, планових завдань, норм вироблення. В окремих випадках необхідно враховувати особливі вимоги до охорони праці і техніки безпеки (до роботи на висоті, біля механізмів, що рухаються, з енергоустановками та ін.). Сімейний лікар при формуванні трудової рекомендації повинен знати перелік рекомендованих професій і видів праці для інвалідів відповідно його стану здоров'я. При цьому, конкретність трудової рекомендації передбачає чітку кількісну і якісну регламентацію протипоказаних та показаних чинників професійної діяльності, відповідно до тарифно-кваліфікаційних вимог щодо професій і спеціальностей, класифікації важкості, напруженості, шкідливості та небезпечності праці, санітарними нормами і правилами та ін. Зазначені у трудовій рекомендації протипоказання та обмеження в роботі повинні відповідати характеру і тяжкості патологічного процесу, ступеню порушення функцій, а також санітарно-гігієнічній характеристиці професії інваліда або інших прикладів професій, що йому рекомендують.

При підборі можливих професій для людини з інвалідністю, сімейний лікар слід повинен дотримуватися таких вимог: професії повинні бути нешкідливими і безпечними для інваліда, за можливістю сприяти відновленню або компенсації порушених функцій; інвалід має бути придатний до роботи у професіях, що рекомендуються йому, якісно, ефективно та у повному обсязі виконувати посадові та функціональні обов'язки, бути конкурентоздатним у даних професіях на ринку праці; професії повинні відповідати схильностям і бажанням інваліда навчатися і в них працювати; професії, що рекомендуються, повинні

як найбільш повно відповідати рівню загальноосвітньої та професійної підготовки інваліда, його професійному досвіду і знанням, робочому стереотипу, що сформувався, бути перспективними для кваліфікаційного зростання; у професіях, що рекомендуються, мають бути реальні можливості для працевлаштування інваліда. Потім, за результатами професійного підбору інваліду потрібно визначити показані та протипоказані умови праці у відповідності до "Гігієнічної класифікації праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу" [10]. Для працевлаштування інвалідів показані наступні умови виробничого процесу:

1. Оптимальні і допустимі санітарно-гігієнічні умови виробничого середовища (1-й і 2-й класи) за фізичними (шум, вібрація, інфразвук, ультразвук, електромагнітні випромінювання, мікроклімат), хімічними (шкідливі речовини, аерозолі переважно фіброгенної дії) та біологічними (мікроорганізми, включаючи патогенні, білкові препарати) чинниками.

2. Робота з незначним (1-й клас) чи помірним (2-й клас) фізичним динамічним і статичним навантаженням; в окремих випадках - з вираженим фізичним навантаженням (3.1. клас).

3. Робота переважно у вільній позі, сидячи, з можливістю зміни положення тіла; в окремих випадках стоячи або з можливістю ходьби;

4. Робоче місце, що відповідає ергономічним вимогам.

5. Робота переважно не пов'язана зі значними переміщеннями (переходами).

6. Робота переважно в одну (денну) зміну.

7. Робота, що характеризується незначним (1-й клас), помірним (2-й клас), в окремих випадках - вираженим (3.1 клас) інтелектуальним, сенсорно-емоційним навантаженням, без ризику для життя та відповідальності за безпеку інших людей.

8. Робота без вираженої монотонності праці [10].

Загальними умовами праці, які протипоказані для працевлаштування інвалідів, є: шкідливі і небезпечні умови праці; умови і характер праці, при яких внаслідок порушення санітарних норм і правил можливий вплив небезпечних і шкідливих факторів виробничого середовища в значеннях, що перевищують гігієнічні нормативи, а також такі психофізіологічні фактори трудової діяльності, що викликають функціональні зміни в організмі, які можуть призвести до стійкого зниження працездатності або порушення здоров'я працюючих [13]. Таким чином, для працевлаштування інвалідів протипоказані:

1. Шкідливі і небезпечні умови праці - 3-й клас (див.). У окремих випадках допускається використання праці інвалідів в умовах, що відносяться до 3.1 класу умов праці.

2. Вплив підвищених рівнів шуму, вібрації, електромагнітних полів, несприятливого мікро-

лімату та інших шкідливих і небезпечних фізичних чинників, токсичних речовин.

3. Значні постійні фізичні динамічні і статичні навантаження з підіймання, переміщення і утримання вантажів. У окремих випадках допускається значне фізичне динамічне і статичне навантаження (3.1 клас умов праці).

4. Робота переважно у вимушених позах, переважно стоячи, без зміни робочого положення тіла; тривала ходьба.

5. Регламентований (заданий) темп і ритм роботи.

6. Виражена монотонність праці.

7. Значно виражені інтелектуальні та емоційні навантаження, в окремих випадках допускається значно виражене нервово-психічне навантаження (3.1 клас умов праці).

2. Робота в екстремальних умовах, на висоті, з підвищеним ризиком для життя.

Важливим аспектом визначення можливості надання правильних трудових рекомендацій інвалідам є розуміння терміну «робоче місце інваліда» та вимог до його облаштування. Робоче місце інваліда - це окреме робоче місце або ділянка виробничої площі на підприємстві (об'єднанні), в установі та організації (підприємстві) незалежно від форм власності та господарювання, де створено необхідні умови для праці інваліда. Робочим місцем інваліда може бути:

- звичайне робоче місце, якщо за умовами праці та з урахуванням фізичних можливостей інваліда воно може бути використано для його працевлаштування;

- спеціалізоване робоче місце інваліда - робоче місце, обладнане спеціальним технічним оснащенням, пристосуваннями і пристроями для праці інваліда залежно від анатомічних дефектів чи нозологічних форм захворювання та з урахуванням рекомендації медико-соціальної експертної комісії (МСЕК), професійних навичок і знань інваліда [13]. Це робоче місце може бути створено як на виробництві, так і вдома.

Робоче місце інваліда вважається створеним, якщо воно відповідає встановленим вимогам робочого місця для інвалідів відповідної нозології, атестоване спеціальною комісією підприємства за участю представників МСЕК, органів Держнаглядохоронпраці, громадських організацій інвалідів, і введено в дію шляхом працевлаштування на ньому інваліда. Ергономічне проектування індивідуальних робочих місць інвалідів включає розробку прийомів праці з урахуванням особливостей інвалідизуючої патології, визначення положення інваліда в робочій зоні і розрахунок її параметрів з урахуванням біомеханічних можливостей інваліда і використання ним спеціалізованого і пристосованого, а також випробування і освоєння прийомів праці безпосередньо на робочому місці. Залежно від виконуваної операції, ваги оброблюваного предмета і класу необхідних рухів, можливі такі основні положення інваліда у процесі роботи: сидячи, стоячи і

змінно (сидячи-стоячи), а також виконання низки операцій під час руху, на ходу.

Вибір пози, як правило, визначається характером технологічного процесу, обсягом і важкістю робочого навантаження. Вісь тіла працюючого повинна з максимальною вірогідністю співпадати з віссю робочої зони, а деталі, робочі вузли механізмів, інструменти та відвальні обсяги мають знаходитися в зоні оптимальної або легкої досяжності. Пози "сидячи" застосовується на роботах, що вимагають великої точності, підвищеної уваги, роботі двома руками в невисокому темпі при невеликому розмаху рухів і робочому зусиллі до 5 кг. При великих зусиллях необхідно застосовувати упори для спини при рухах "від себе" і упори для ніг при рухах "на себе", поворотних і обертальних в обох площинах з чергуванням навантаження на різні групи м'язів. Особливу увагу слід звернути на конструкцію робочого сидіння, що забезпечує правильне регулювання опор для спини, рук, ніг щодо зросту інваліда і особливостей патології опорно-рухового апарату. Нижні кінцівки в цій позі повинні розташовуватися у вільному просторі з обсягом не менше 680x530x450 мм.

В позі "стоячи" можлива більша кількість рухів із зусиллями, що перевищують 10 кг. Звичайно, що у такій позі робота здійснюється з нахилом тулуба до 10-15 град., що для більшості інвалідів, як правило, неприйнятно. Крім того, ця поза є утомливою, оскільки при ній прикладаються додаткові зусилля на підтримку вертикального положення, тому необхідне оснащення такого робочого місця сидінням із спинкою для періодичного відпочинку.

Організація і вимоги до робочого місця інваліда визначаються також і специфікою професії. Професії робітників і службовців, оволодіння якими дає інвалідам найбільшу можливість бути конкурентоздатними на регіональних ринках праці, можуть бути розділені на ряд категорій: кваліфіковані для фахівців з вищою освітою; операторські і виконавські для персоналу з середньою професійною освітою; кваліфіковані робочі професії, що припускають початкову професійну освіту; малокваліфіковані робочі професії, що припускають навчання на робочих місцях; професії молодшого обслуговуючого персоналу в промисловості і комунально-побутовій сфері.

Вимоги до обсягу та планування робочого місця інваліда такі: кубатура виробничих приміщень на одного працюючого інваліда повинна становити не менше 15 м³, площа приміщення - не менше 4,5 м², висота - не менше 3,2 м. Вільна площа кожного постійного і непостійного робочого місця повинна бути не менше, ніж 1,0x1,6 м без урахування площі проходів, проїздів та проміжних місць складування матеріалів. Архітектурно-планувальні рішення приміщень повинні включати можливість накопичення пилу, що осів.

Висновки

Сьогодні, в умовах всесвітньої економічної кризи, гостро стоїть питання отримання професійної реабілітації осіб з інвалідністю з метою найбільш повної компенсації обмежень життєдіяльності для інтеграції у суспільство. Недосконалість рекомендацій щодо професійної реабілітації людей з інвалідністю може призводити до неповноцінної адаптації інвалідів і ставати підґрунтям негативних соціально-економічних наслідків для суспільства. Аналіз планів реабілітаційних заходів, наданих сімейними лікарями трудових рекомендацій 869 осіб, що були оглянуті в 2015 році комісіями МСЕ Дніпропетровської області, виявив високу потребу в професійній реабілітації. Викладені в статті відомості сприятимуть вдосконаленню знань сімейних лікарів з питань професійної реабілітації людей з обмеженими можливостями та якісно розв'язувати проблеми реабілітації та інтеграції в суспільство інвалідів.

Перспективність подальших досліджень обумовлює актуальність вивчення проблеми професійної реабілітації людей з інвалідністю для забезпечення конкурентоспроможності інвалідів на ринку праці.

Література

1. Национальный доклад о принятых мерах, направленных на осуществление Украиной обязательств в рамках Конвенции о правах инвалидов. – К., 2014. – 15с.
2. Основи медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів. Ч. I / [Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов та ін.]. – Дніпропетровськ, 2013. – 327 с.
3. Основи медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів. Ч. II / [Л.Ю. Науменко, В.В. Чемирисов та ін.]. – Дніпропетровськ, 2013. – 318 с.
4. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних комісій України за 2015 рік : аналітико-інформаційний довідник / [А.В. Іпатов, В.А. Голік та ін.]. / За ред. С.І. Черняка. – Дніпропетровськ : Роял-Принт, 2016. – 162 с.
5. Поживілова О.В. Запроваджено нову спеціальність 14.01.38 - загальна практика-сімейна медицина. [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.confcontact.com/20101224/5_pozhivil.php.
6. Постанова Кабінету Міністрів України № 757 від 23.05.2007р. Положення про індивідуальну програму реабілітації інваліда.
7. Постанова Кабінету Міністрів України №1686 від 08.12.2006р. Про затвердження Державної типової програми реабілітації інвалідів.
8. Постанова Кабінету Міністрів України від 12.05.07 № 716 Про затвердження Державної програми розвитку системи реабілітації та трудової зайнятості осіб з обмеженими фізичними можливостями, психічними захворюваннями та розумовою відсталістю на період до 2011 року.
9. Постановление Кабинета Министров Украины от 20.06.2000 г. № 989 "О комплексных мероприятиях по внедрению семейной медицины в систему здравоохранения".
10. Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу»: наказ МОЗ України № 248 від 08.04.2014, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 6 травня 2014 р. за № 472/25249.
11. Про затвердження форм індивідуальної програми реабілітації інваліда, дитини-інваліда та Порядку їх складання : наказ МОЗ України № 623 від 08.10.2007 р.
12. Про реабілітацію інвалідів в Україні : закон України № 2961 від 06.10.2005 // Урядовий кур'єр («Орієнтир»). – 2005, 02.11. - № 213.
13. Професійна реабілітація інвалідів / [А.В. Іпатов, О.В. Сергієні, Т.Г. Войтчек, В.В. Коваленко та ін.]; за ред. В.В. Маруніча. – Дніпропетровськ : Пороги, 2005. - 227 с.
14. Реабілітація та зайнятість інвалідів (аналітичні матеріали) / Міністерство соціальної політики України. – Режим доступу www.mlsp.gov.ua.

Реферат

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ - СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ ПО ВОПРОСАМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ

Науменко Л.Ю., Борисова И.С., Березовский В. М.

Ключевые слова: семейный врач, инвалидность, реабилитация.

По состоянию на начало 2016г. количество лиц с инвалидностью в Украине составляет 5,8% от населения страны. Основная задача государства по отношению к человеку с ограниченными возможностями – предоставить возможность полного или частичного восстановления способностей к бытовой, общественной и профессиональной деятельности. Согласно современным требованиям медико-санитарной помощи населению, среди первоочередных задач и обязанностей врача общей практики - семейного врача - по оказанию квалифицированной медицинской помощи больным содержатся задачи: проводить экспертизу временной нетрудоспособности больных, при наличии показаний направлять их на врачебную консультативную комиссию (ВКК); участвовать в работе ВКК и медико-социальных экспертных комиссий (МСЭК) при рассмотрении вопросов, касающихся больных, которых он обслуживает; оформление документов для представления на рассмотрение МСЭК и проводить работу по вопросам медико-социальной реабилитации больных и инвалидов, в том числе по профессиональной реабилитации. Врач семейной медицины принимает непосредственное участие и в решении вопросов реабилитации инвалидов. Профессиональная реабилитация при этом становится важнейшим условием для создания социальной адаптации инвалидов, достижения ими материальной независимости и интеграции в общество. В статье на основе анализа собственных данных, о необходимости инвалидов в профессиональной реабилитации, и на основе детального анализа ряда новых государственных нормативных документов, для врачей общей практики семейных врачей изложены сведения по проблемам профессиональной реабилитации людей с ограниченными возможностями. Изложенные в статье сведения будут способствовать совершенствованию знаний врачей в рамках отчетности и мониторинга выполнения ИПР инвалида и их интеграции в общество.

Summary

IMPROVING KNOWLEDGE OF GENERAL PRACTITIONER ON VOCATIONAL REHABILITATION OF DISABLED PERSONS

Naumenko L., Borisova I., Berezovskiy V.

Key words: family doctor, invalidity, rehabilitation.

At the beginning of 2016 the number of persons with disabilities in Ukraine makes up 5.8% of the population. The main task of the Ukrainian state in relation to disabled persons is to restore full or partial capabilities to domestic, social and professional activities. According to the current requirements of health care, the priorities and responsibilities of general practitioners include the following: to examine and to consult temporary disable patients, and in cases of evidence to send them to a medical advisory committee; to draw up documents for presentation to the medical-social expert commissions and to work on medical and social rehabilitation of disabled persons including the professional rehabilitation. Family physicians are directly involved in matters of medical and social rehabilitation of the disabled persons. Vocational rehabilitation, thus, is essential for their social adaptation and contributes considerably to their reaching financial independence and integration into social life. The article is based on an analysis of our own data analysing the needs of disabled persons in vocational rehabilitation, and also based on a detailed analysis of a number of new state regulations for general practitioners and family physicians on issues of vocational rehabilitation. The findings and conclusions presented in the article may be useful in extending GP knowledge on reporting documentation and monitoring the implementation of individual rehabilitation programs for disabled individuals and their integration into society.

УДК 378.147+371.315+616.314

Петруніє В.Б.

ІНТЕРАКТИВНІ МЕТОДИКИ НАВЧАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ ДИТЯЧОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

Івано-Франківський національний медичний університет

У статті представлена суть впровадження "case-study" методу як сучасної інтерактивної методики навчання для викладання розділу дитячої терапевтичної стоматології «Захворювання твердих тканин зуба у дітей та підлітків». Дана методика дозволяє покращити рівень підготовки студентів до практичних та семінарських занять, підвищує мотивацію до самостійної роботи у позаурочний час, розвиває комунікативні навички студентів.

Ключові слова: вища освіта, педагогіка, інтерактивні методики, case-study метод, дитяча стоматологія.

Вступ

Україна чітко визначила орієнтири на входження в освітній та науковий простір Європи, здійснюючи при цьому модернізацію освітньої діяльності у контексті європейських вимог [1]. Болонський процес - це процес створення єдиного європейського освітнього і наукового простору, єдиних критеріїв і стандарту у межах нашого континенту в медичній галузі. У контексті удосконалення вищої медичної освіти в Україні перед викладачами кафедр вищих медичних закладів постає завдання - покращення якості медичної освіти майбутніх лікарів у відповідності з вимогами кредитно-модульної системи [4]. Випускники мають добре орієнтуватися в широкому колі медичних питань, адекватно оцінювати нові технології, мати наукове світосприйняття та бути готовими до практичної діяльності [7].

Сьогодні пріоритетним напрямом реформування вищої стоматологічної школи є впровадження новітніх методичних інновацій, пов'язаних з використанням активних, або як їх ще називають інтерактивних, методів навчання. На сучасному етапі використовуються цілий ряд різноманітних форм та методів навчання майбутніх спеціалістів: рольова гра, диспут та дискусія, студентська конференція, метод проєктів, технологія портфоліо [6]. На наш погляд особливої уваги заслуговує case-study метод, який дозволяє сформувати вміння працювати з об'ємною інформацією як викладачу, так і студенту [9, 10]. Даний метод прийшов в медичну освіту з економічної, де при навчанні студентів використовується всебічний аналіз реальної економічної ситуації, що виникла на конкретному підприємстві [8, 12].

Метод "case-study", або метод конкретних ситуацій (від англ. case – випадок, ситуація) – це не просто методичне нововведення, це метод активного навчання, що базується на аналізі, вирішенні та обговоренні ситуацій, як змодельованих, так і реальних, що дозволяє не тільки отримати інформацію, але і уявити себе в реальній життєвій ситуації [11].

Проблема впровадження кейс-метода в практику вищої освіти в теперішній час є досить актуальною, що обумовлено двома тенденціями:

– перша впливає із загальної направленості розвитку освіти, її орієнтації не стільки на отримання конкретних знань, скільки на формування професійної компетентності, вмінь та навичок розумової діяльності, розвиток особистих здібностей, серед яких особлива увага приділяється здібностям до навчання, зміні парадигми мислення, вмінню переробляти величезні масиви інформації;

– друга - через розвиток вимог до якості спеціаліста, котрий, крім задоволення вимог першої тенденції, повинен володіти також здатністю оптимальної поведінки в різноманітних ситуаціях, відрізнятися системністю та ефективністю дій у

стресових умовах [5].

Кейс-метод вимагає підготовки студентів, наявності навичок самостійної роботи. Непідготовленість студентів, відсутність їх мотивації може призвести до поверхневого обговорення кейсу [2]. Тому даний метод навчання слід застосовувати наприкінці вивчення певного розділу (контроль змістовного модулю), для контролю якості вивчення тем для самостійної роботи студентів, а ще краще на заняттях зі студентами 4, 5 курсів, лікарями-інтернами, так як необхідний визначений запас знань із спеціальності та достатній рівень володіння суміжними дисциплінами [3, 13]. З іншого боку складнощі викликає забезпечення навчального процесу тематичними хворими. Хоча на кафедрі стоматології дитячого віку надається консультативно-лікувальна допомога жителям м. Івано-Франківськ та області, це не дозволяє повністю вирішити дану проблему. Часто викладачі зустрічаються із небажанням пацієнта співпрацювати зі студентами.

Мета роботи

Апробувати в навчальному процесі кафедри стоматології дитячого віку ІФНМУ метод "case-study" і визначити його ефективність на прикладі вивчення розділу "Захворювання твердих тканин зуба у дітей і підлітків".

Суть застосування кейс-методу в процесі вивчення дитячої терапевтичної стоматології на нашій кафедрі полягає у тому, що студентам пропонується за конкретною темою практичного заняття осмислити реальну або видуману клінічну ситуацію, яка дозволяє застосувати уже набуті знання із суміжних навчальних дисциплін та освоїти необхідні практичні уміння. Для складання кейсів ми використовуємо медичні картки конкретних хворих, так і вигаданих. Проводиться відбір з типовим варіантом перебігу захворювання та з різними варіантами ускладнень. Ми складаємо ситуаційну клінічну задачу, розробляємо завдання або запитання, при цьому медичні картки реальних пацієнтів ми не показуємо студентам, щоб вони не мали можливості бачити діагноз та план лікування. При створенні кейсів ми прагнемо, щоб клінічна ситуація не мала однозначних варіантів вирішення, містила помилки у формулюванні діагнозу, діагностичній та лікувальній тактиці та крім необхідної інформації включала надлишкові дані – численні лабораторні та інструментальні дослідження, що сприяє дискусії та розвитку клінічного мислення у студентів.

Навчальні цілі заняття: аналіз фахової літератури та використання інформаційно-комп'ютерних технологій для вирішення практичних проблем, покращення якості клінічної підготовки студентів, розвиток системного інтегрованого клінічного мислення, удосконалення комунікативних навичок.

Методика проведення практичного заняття за case-study включає декілька етапів.

1. *Етап підготовки.* Викладач пояснює студентам суть практичного впровадження методу. Після поділу студентів на міні-групи, викладач роздає залежно від рівня складності студентам кейси для підготовки до наступного заняття. Після ознайомлення з матеріалом кейса студенти мають можливість задати питання викладачу з метою уточнення клінічної ситуації та за потребою отримати перелік джерел фахової літератури. На даному етапі студенти вчать-ся працювати в команді та аналізувати дані з різних джерел інформації.

2. *Основний етап.* Наступне заняття розпочинається з контролю знань студентів відповідно до теми практичного заняття. Сформованим раніше групам надається час на повторне обговорення кейсу. Студенти діагностують, оцінюють та вибирають оптимальне вирішення клінічної ситуації. Викладач може надати деякі уточнення та пояснення до матеріалу кейсу, уникаючи прямих консультацій. В кожній групі студенти обирають доповідача, який презентує рішення клінічної ситуації. Представники інших груп задають доповідачу питання, на які той повинен відповісти. Учасники групи можуть доповнювати виступ спікера. Під час проведення дискусії викладач повинен прогнозувати та корегувати її хід, не допускати відволікаючих запитань. На даному етапі студенти демонструють не тільки теоретичні та практичні навички, результати своєї командної роботи, але й удосконалюють комунікативні навички: чітко обґрунтовувати прийняті рішення, захищати власну точку зору, слухати та аналізувати думки інших.

3. *Заключний етап.* Викладач представляє вирішення поставленого кейсу, якщо студенти не презентували вірне рішення, пояснює дискусійні моменти. Оцінюються доповіді, участь у їх обговоренні, запитання. Завершується заняття підведенням підсумків і оголошенням оцінок.

Слід зазначити, що застосування кейс-методу при проведенні практичного заняття також сприяє зростанню ефективності діяльності викладача кафедри, він вчиться підбирати матеріал та писати самостійно кейс; в процесі заняття вчиться допомагати студентам чітко формулювати свої думки та обґрунтовувати прийняті рішення, не нав'язуючи їм власної думки; направляє відповідь студента або дискусію у відповідне русло; не допускає пасивної поведінки студентів; проводить узагальнення, пояснює чи захищає правильний варіант лікувальної тактики.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання case-study методики підвищує мотивацію студентів до самостійного пошуку та вивчення наукової і методичної літератури, дозволяє оволодіти методами аналізу фактів, явищ, проблем, формує клінічне мислення майбутніх стоматологів.

2. Запропонований метод дозволяє урізноманітнити проведення контролю змістовних модулів, оцінити вивчення тем для самостійної роботи студента на протигагу стандартним тестовим завданням, усному опитуванні та написанню рефератів.

3. Інтерактивні методики навчання удосконалюють комунікативні та соціальні навички, уміння вести дискусію, поважати альтернативні ідеї, уміння будувати конструктивні відносини у колективі та знаходити спільне розв'язання проблеми.

4. Дана методика долає класичний стереотип традиційного навчання, пов'язаний із сухістю, "неемоційністю" викладання навчального матеріалу, сприяє професійному розвитку та підвищенню ефективності діяльності викладача кафедри.

Література

- Дичківська І. М. Інноваційні педагогічні технології: Навч. посібник / І. М. Дичківська. – К. : Академвидав, 2004. – 352 с.
- Курдиш Л.Ф. Впровадження кейс-методу для підвищення якості викладання розділу "Захворювання слизової оболонки порожнини рота" / Л.Ф. Курдиш // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 1. Т. 17. – С. 174-176.
- Малихін О. В. Організація самостійної навчальної діяльності студентів вищих педагогічних закладів: теоретико-методологічний аспект : монографія / О.В. Малихін. – Кр.Ріг : Видавничий дім, 2009. – 307 с.
- Медична освіта у світі та в Україні: навч. посібник / [Ю.В. Поляченко, В.Г. Передрей, О.П. Волосовець та ін.]. – Київ : Книга плюс, 2005. – 384 с.
- Мусієнко І. І. Принципові відмінності системи освіти України від вимог європейського простору вищої освіти / І. І. Мусієнко // Наукові праці: наук.-метод. жур. Сер.: Державне управління. – Миколаїв : Вид-во ЧДУ ім. Петра Могили. - 2010. – Вип. 135, Т. 147. – С. 28-31.
- Освітні технології: навч.-метод. посібник / [Пехота О.М., Кіктенко А.З., Любарська О.М. та ін.]; за заг. ред. О.М.Пехоти. - К. : А.С.К., 2001. – 256 с.
- Дианкіна М.С. Професіоналізм преподавателя высшей медицинской школы (психолого-педагогический аспект) / М.С. Дианкіна. – Москва, 2000. – 276 с.
- Покушалова Л. В. Метод case-study как современная технология профессионально-ориентированного обучения студентов [Текст] / Л. В. Покушалова // Молодой ученый. — 2011. — № 5. Т.2. — С. 155-157.
- Ситуаційний аналіз, или Анатомиа Кейс-метода; под ред. д-ра социологических наук, проф. Сурмина Ю.П. - Киев : Центр инноваций и развития, 2002. – 286 с.
- Смолянинова О.Г. Инновационные технологии обучения студентов на основе метода Case-study / О.Г. Смолянинова // Инновации в российском образовании: сб. - М. : ВПО, 2000. – С. 17-20.
- Baxter P. Qualitative Case Study Methodology: Study Design and Implementation for Novice Researchers / P. Baxter, S. Jack // The Qualitative Report. – 2008. – Vol. 13 (4). – P. 544-559. Режим доступа <http://www.nova.edu/ssss/QR/QR13-4/baxter.pdf>.
- Hamel J. Case study methods / J. Hamel, S. Dufour, D. Fortin. - Newbury Park, CA: Sage, 1993. – 88 p.
- Mays N. Qualitative research in health care: Assessing quality in qualitative research / N. Mays, C. Pope // BMJ. - 2000. – Vol. 320. – P. 50-52.

Реферат

ИНТЕРАКТИВНЫЕ МЕТОДИКИ В ПРЕПОДАВАНИИ ДЕТСКОЙ ТЕРАПЕВТИЧНОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Петруниев В.Б.

Ключевые слова: высшее образование, педагогика, интерактивные методики, case-study метод, детская стоматология.

В статье представлена суть внедрения "case-study" метода как современной интерактивной методики преподавания раздела детской терапевтической стоматологии «Заболевания твердых тканей зуба у детей и подростков». Данная методика разрешает улучшить уровень подготовки студентов к практическим и семинарским занятиям, повышает мотивацию к самостоятельной работе во внеурочное время, развивает коммуникативные навыки у студентов.

Summary

INTERACTIVE TEACHING TECHNIQUES IN PAEDIATRIC DENTISTRY

Petrniv V.B.

Key words: higher education, pedagogy, interactive methods, case-study method, pediatric dentistry.

This article describes the advantages of introducing case-study method as one of promising interactive teaching techniques during the module “Diseases of hard dental tissues in children and adolescents” in the course of pediatric dentistry. This technique allows us to improve the level of students’ efficiency for practical training and seminars, as well as promotes their motivation to independent in extracurricular time, and develops their communicative skills.

УДК 340.6: 614.251

Плетенецька А.О.

СУДОВО-МЕДИЧНИЙ ПІДХІД ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИХ ЗВ’ЯЗКІВ МІЖ НЕСПРИЯТЛИВИМ НАСЛІДКОМ ТА НЕНАЛЕЖНИМ НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Аналіз судово-медичних експертиз за «лікарськими справами» показав, що питання визначення причинно-наслідкових зв’язків між дефектами надання медичної допомоги та несприятливим наслідком залишається одним із найскладніших для експертів. Так, при проведенні повторних експертиз виявилось, що експерти різних експертних установ України в одній експертизі по-різному інтерпретують наявність або відсутність причинних зв’язків. У статті наведено схеми, які допоможуть практичним судово-медичним експертам у встановленні причинно-наслідкових зв’язків між дефектами надання медичної допомоги та несприятливим наслідком за різних ситуацій.

Ключові слова: судово-медична експертиза, причинно-наслідковий зв’язок, дефект надання медичної допомоги.

Дана робота є фрагментом індивідуальної НДР «Судово-медична оцінка дефектів надання медичної допомоги при невідкладних станах», № державної реєстрації 0115U002981.

Вступ

На сьогоднішній день одним із головних питань, які постають перед судово-медичним експертом, особливо у випадках експертиз щодо надання медичної допомоги, є визначення причинно-наслідкового зв’язку між настанням несприятливих наслідків та діями медичного персоналу. Аналізуючи об’єктивну сторону злочинів, передбачених статтями 139 та 140 ККУ, слід зауважити, що кримінальна відповідальність за ними настає тільки за наявності трьох елементів, які характеризують об’єктивну сторону: дія (бездіяльність) суб’єкту, настання наслідків та причинно-наслідковий зв’язок між ними, а для ст. 139 - ще й додатково відсутність поважної причини у медичного працівника, наявність якої встановлює суд [4, 7]. Багато авторів намагалися систематизувати підхід для встановлення причинно-наслідкових зв’язків з прив’язкою до потреб судово-медичної експертизи [1-3, 8], проте при аналізі судово-медичних експертиз ми зіштовхнулися з тим, що для експертів представляє одну з найбільших проблем саме це питання, оскільки, як показує практика, різні експертні установи по-різному оцінюють такі зв’язки [6, 9]. Для більш детального розуміння побудови логічних умовиводів, слід розібрати підхід, який використовується у кримінальному праві.

Метою дослідження

Систематизувати судово-медичний підхід при встановленні причинно-наслідкових зв’язків між

несприятливим наслідком та неналежним наданням медичної допомоги.

Матеріал та методи дослідження

Матеріалом досліджень були літературні дані з кримінального права, а також дані з комісійних судово-медичних експертиз ДУ «Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України» за справами стосовно дефектів надання медичної допомоги.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз судово-медичних експертиз ДУ «Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України» за «лікарськими справами» показав, що питання визначення причинно-наслідкових зв’язків між дефектами надання медичної допомоги та несприятливим наслідком залишається одним із найскладніших для експертів. Так, при проведенні повторних експертиз виявилось, що експерти різних експертних установ України в одній експертизі по-різному інтерпретують наявність або відсутність причинних зв’язків. Причинність - це генетичний зв’язок явищ, в якому одне явище – причина, за наявності певних умов, виробляє, породжує інше явище – наслідок [5]. Тобто причина (діяння) не лише повинна передувати наслідку в часі, але і завжди викликати його. При цьому якщо дія (причина) як активна форма поведінки медичного працівника безпосередньо заподіює шкоду життю та здоров’ю людини, то бездіяльність завдає шкоду опосередковано, оскільки особа при бездіяльності не

втручається в розвиток причинного зв'язку. У такому випадку причинно-наслідковий зв'язок також існує, але він виражається невиконанні медичним працівником своїх обов'язків (активних дій) по запобіганню шкоді життю та здоров'ю (при наявності реальної можливості виконати такі дії) і фактичним заподіянням цією пасивною поведінкою шкоди життю і здоров'ю. Спираючись на підхід юристів у встановленні причинно-наслідкового зв'язку, найважливішими вимогами для прямого причинного зв'язку є наступні: 1. причина повинна передувати наслідку; 2. причина повинна бути необхідною; 3. причина повинна бути достатньою; 4. причина повинна бути законною. Слід зупинитися на судово-медичному підході при визначенні вказаних складових причинно-наслідкового зв'язку.

1. Причина (діяння) у часі повинна передувати наслідку, але наслідок не просто повинен настати після причини, а саме внаслідок її.

2. Причина повинна бути необхідною, тобто головною, визначальною умовою (фактором) у настанні несприятливого наслідку. Це потрібно враховувати в медицині, тому що, як правило, окрім самих дефектів надання медичної допомоги, існують інші фактори, які впливають на настання несприятливого наслідку, наприклад, супутня патологія, пізніше звернення хворого за медичною допомогою, самолікування, тощо. Тобто мають місце кілька факторів, що тією чи іншою мірою сприяють настанню несприятливих наслідків. При цьому діяння (дефект у наданні медичної допомоги) слід розглядати як головну умову (причину) настання наслідків, якщо без неї негативні наслідки не настали б.

При випадковому причино-наслідковому зв'язку настання негативного наслідку викликано випадковим збігом обставин, кожна з яких сама по собі не могла викликати настання такого наслідку.

3. Причина повинна бути достатньою, тобто з урахуванням її характеру та інтенсивності (стрімкості), а також місця, часу, обстановки, способу і засобів вчинення злочину (у випадку «лікарських справ» - неналежного надання медичної допомоги) створює реальну можливість настання несприятливих наслідків. Діяння тут з необхідністю, з неминучістю (закономірно) викликає настання наслідку.

4. Закономірність виражається у тому, що вчиняючи ті або інші дії (неналежне надання медичної допомоги), що з закономірністю викликають настання наслідків, медичний працівник здатний передбачити настання цих наслідків. При проведенні експертизи щодо неналежного надання медичної допомоги слід визначити, чи закономірно цей дефект призводить до настання несприятливого наслідку. Проте, ніде не зазначено, у яких відсоткових межах визначається закономірність. Зрозуміло, що гарантовано на 100% спрогнозувати в медицині ми нічого не можемо, але з великою ймовірністю це можливо

сказати. В такому випадку треба розцінювати дефект таким, який він є. Зазвичай судово-медичні експерти при вирішенні таких питань користуються підходом «від протилежного», тобто намагаються визначити, які б наслідки могли настати за умов проведення певного заходу. Але в таких випадках не завжди вдається встановити причинно-наслідковий зв'язок між виконанням певної процедури, заходу, тощо та несприятливим наслідком. Відбувається це тому, що спрогнозувати результат за відсутності дефекту надання медичної допомоги не завжди вдається, оскільки організм людини складний.

Наведемо приклад з практики. Безпосередньою причиною смерті потерпілого була гостра печінково-ниркова недостатність. Враховуючи відсутність даних, визначити, що саме призвело до розвитку печінково-ниркової недостатності, за наявними даними визначити було неможливо. Разом з тим, відповідно до «Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з гострою нирковою недостатністю», затвердженого Наказом МОЗ №430 від 03.07.2006 р. рівень креатиніну, який був виявлений на час перебування потерпілого в лікарні, був показанням для проведення хворому замісної ниркової терапії (гемодіалізу) відразу після його надходження до цієї лікарні, що зроблено не було. У цьому випадку спрогнозувати результат за відсутності дефекту надання медичної допомоги не завжди вдається, оскільки організм людини складний. Так, наприклад, у даному випадку не можна сказати однозначно, що за умов своєчасного проведення гемодіалізу життя потерпілого можливо було зберегти, оскільки потерпілий був у важкому стані. Водночас з цим, мав місце дефект у вигляді ненадання медичної допомоги, оскільки вказана процедура була показана потерпілому по життєвих показниках, а невиконання гемодіалізу гарантовано би призвело до смерті останнього. Тому у цьому випадку існує прямий причино-наслідковий зв'язок між дефектом у вигляді ненадання медичної допомоги та смертю. Такий підхід особливо доцільно використовувати за наявності невідкладних станів, коли той чи інший захід був показаний хворому за життєвими показниками, незалежно від причини, яка такий стан викликала, а заходи повинні були бути спрямовані, якщо не на збереження життя, то на стабілізацію стану!

У випадках неналежного надання медичної допомоги нерідко експерти помилково ототожнюють різні взаємозв'язки, при цьому встановлюють прямий причино-наслідковий зв'язок між ушкодженням або станом, який безпосередньо призвів до настання тяжких наслідків, та констатують, що такий зв'язок між дефектом і наслідком відсутній (при цьому нерідко дефект також знаходиться у прямому причинному зв'язку з наслідком). В такому випадку не слід плутати декілька причин, вплив яких призводить до настання наслідків (дефект + супутня патологія, важкість

стану, тощо) - тоді це опосередкований причинно-наслідковий зв'язок, і безпосередню причину розвитку важкого стану хворого (зрозуміло, що між нею і наслідком завжди вбачається прямий зв'язок). Такі зв'язки не можна ототожнювати. В таких випадках приєднання дефекту чи/або інших причин відбувається протягом перебігу патологічного стану. Наприклад, колото-різане поранення с ушкодженням крупної кровоносної судини за умов ненадання медичної допомоги може призвести до смерті. В такому випадку зрозумі-

ло, що колото-різане поранення перебуває у прямому причинному зв'язку зі смертю, але ж і дефект надання медичної допомоги також знаходиться у прямому причинному зв'язку зі смертю. У подібних випадках питання постанови повинні були сформульовані теж вірно: чи є причинно-наслідковий зв'язок між дефектами та наслідком? Чи є причинно-наслідковий зв'язок і який між ушкодженням (патологічним станом) та наслідком? (рис. 1).

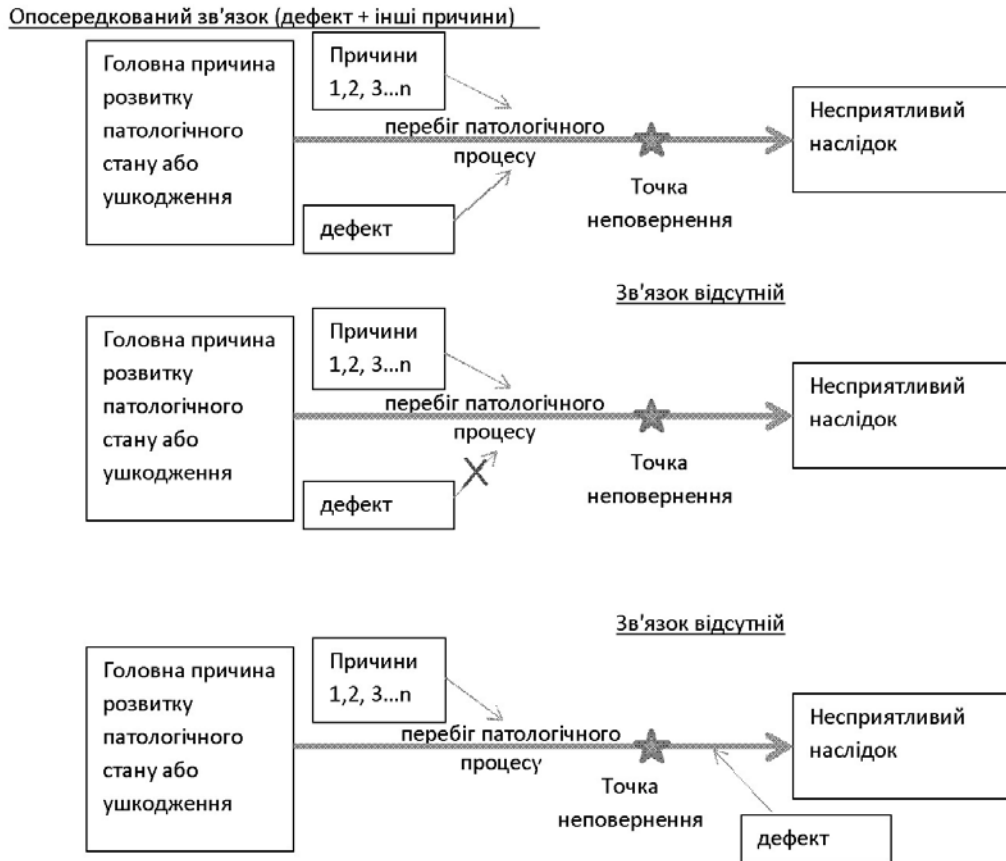


Рис. 1. Схема визначення ПНЗ між дефектом і несприятливим наслідком.

При встановленні причинно-наслідкового зв'язку між дефектом на несприятливим наслідком потрібно знайти так звану «точку неповернення», після якої будь-які, навіть вірно проведені, заходи не змогли б вплинути на протікання процесу, і несприятливий наслідок настав би у будь-якому випадку. В такому разі навіть за наявності дефекту надання допомоги він не буде перебувати у причинному зв'язку з наслідком. Це потрібно пам'ятати особливо при невідкладних станах, коли несвоєчасне проведення заходів прирікає хворого на смерть. Звісно ж своєчасність надання медичної допомоги в таких випадках визначається із урахуванням можливості надання цієї допомоги (наприклад: хворому невчасно надали медичну допомогу при можливості це зробити - в такому випадку дефект перебуває

у прямому причинному зв'язку з наслідком, або хворому невчасно надали медичну допомогу за відсутності фактичної можливості зробити це (наприклад, оскільки він запізно звернувся до лікувального закладу) - навіть за наявності дефекту він не перебуває у зв'язку).

Не слід це плутати з настанням несприятливого наслідку при невірному виконаних (або невиконаних) медичних заходах за наявності *невідворотного результату!!!* В подібних випадках слід казати про дефект надання медичної допомоги. Наприклад, хворий з невиліковною хворобою поступає у лікувальний заклад, де медичним персоналом допускаються дефекти у наданні медичної допомоги, саме внаслідок яких настає смерть хворого або інші тяжкі наслідки. Хоча хворий гарантовано би помер, але міг про-

жити довше за умов відсутності дефектів надання медичної допомоги.

Іншу ситуацію складають випадки, коли сам по собі патологічний стан або ушкодження не міг призвести до настання несприятливого наслідку при своєму звичайному перебігу, а дефект надання медичної допомоги посприяв настанню такого наслідку. В цьому випадку причина розвитку патологічного стану або ушкодження не буде головною, а, отже, не буде перебувати у прямому причинному зв'язку з наслідком. Тут слід розцінювати таку причину і дефекти, як фактори одного рівня. Наприклад, у хворого на фоні інфекційної хвороби (яка сама по собі у своє-

му клінічному перебігу не повинна були спричинити настання смерті) виникло зниження імунітету або алергія, при цьому в лікувальному закладі було введено ліки, які погіршили стан хворого і нанесли додаткову шкоду здоров'ю. В такому разі така реакція на лікування була обумовлена наявністю якоїсь патології, тобто відбувся так званий «синергізм» причин, кожна із яких сама по собі не могла спричинити такий наслідок. В такому разі між дефектом і наслідком слід встановлювати опосередкований причинно-наслідковий зв'язок. Даний випадок є типовим прикладом ятрогенії (рис. 2).

Опосередкований зв'язок (дефект + причина)



Рис. 2. Схема визначення ПНЗ між дефектом і несприятливим наслідком при ятрогенії.

На слід плутати вказану схему з нещасним випадком, при якому дефект у наданні медичної допомоги відсутній!!!, коли заходи були виконані вірно, у повному обсязі та вчасно, проте настання негативного наслідку було викликано випадковим збігом обставин, кожна з яких сама по собі не могла викликати настання такого наслідку. При цьому медичний працівник не може і не повинен передбачити настання несприятливого наслідку. У вказаній же вище схемі має місце дефект, який, як правило, викликаний недообс-

теженням хворого, недостатніми знаннями медичного працівника, тощо, який не врахував можливість настання наслідку за наявності вже існуючого фактора - патологічного процесу чи ушкодження.

Другим випадком ятрогенії, безумовно, слід вважати і ситуацію, коли так званого «синергізму» факторів немає, тобто навіть за відсутності лікування хворий би видужав, а дефект у вигляді невірному лікуванні був головним у настанні несприятливого наслідку (рис. 3).

Прямий зв'язок (дефект)



Рис. 3. Схема визначення ПНЗ між дефектом і несприятливим наслідком при ятрогенії.

Висновки

1. Аналіз судово-медичних експертиз за «лікарськими справами» показав, що питання визначення причинно-наслідкових зв'язків між дефектами надання медичної допомоги та несприятливим наслідком залишається одним із найскладніших для експертів. Так при проведенні повторних експертиз виявилось, що експерти різних експертних установ України в одній експертизі по-різному інтерпретують наявність або відсутність причинних зв'язків.

2. У випадках ненадання медичної допомоги при невідкладних станах підхід «від протилежного», тобто намагання визначити, які би наслідки могли настати за умов проведення певного заходу, не завжди є доречним, оскільки спрогнозувати результат за відсутності дефекту надання медичної допомоги не завжди вдається.

3. У випадках ненадання медичної допомоги не слід ототожнювати різні взаємозв'язки, при цьому встановлюючи прямий причинно-наслідковий зв'язок між ушкодженням або станом, який безпосередньо призвів до настання тяжких наслідків, та констатує, що такий зв'язок між дефектом і наслідком відсутній (при цьому нерідко дефект також знаходиться у прямому причинному зв'язку з наслідком).

4. При встановленні причинно-наслідкового зв'язку між дефектом на несприятливим наслідком потрібно знайти так звану «точку неповернення», після якої будь-які, навіть вірно проведені, заходи не змогли б вплинути на протікання процесу, і несприятливий наслідок настав би у будь-якому випадку. В такому разі навіть за наявності дефекту надання допомоги він не буде

перебувати у причинному зв'язку з наслідком.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується на основі отриманих даних розробити алгоритм дій судово-медичних експертів при визначенні причинно-наслідкових зв'язків між неналежним наданням медичної допомоги і несприятливими наслідками, що підвищить ефективність судово-медичних експертиз і допоможе у вірній кваліфікації злочинів.

Література

1. Вермель И.Г. Судебно-медицинская экспертиза лечебной деятельности / И.Г. Вермель. - Свердловск, 1988. - 111 с.
2. Вермель В.И. Формальная логика в судебной медицине / В.И. Вермель, А.А. Солохин. - М.: Медицина, 1995 - 92 с.
3. Воронов В.Т. Концептуальные аспекты моделирования судебно-медицинских закономерных связей. Актуальные проблемы биомедицинской антропологии и морфологии / В.Т. Воронов // Сборник научных трудов. - Красноярск : Красноярское отделение НМОАГЭ. - 2012. - С. 176-188.
4. Дунаевська Л.Г. Розслідування злочинів, вчинених під час надання медичної допомоги. Монографія / Л.Г. Дунаевська. - К.: АДС УМКЦентр, 2012. - 168 с.
5. Курило В.І. Кримінологія: Загальна частина. Курс лекцій. Навчальний посібник / В.І. Курило, О.Є. Михайлов, О.С. Яра. - К.: Кондор, 2006. - 192 с.
6. Плетенецька А.О. Результати аналізу комісійних судово-медичних експертиз обласного бюро СМЕ за фактом виявлення помилок, допущених при наданні медичної допомоги / А.О. Плетенецька [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. - 2014. - Вип. 23, Т.4 - С. 85-91.
7. Кримінальний кодекс України: науково-практичний коментар / [Ю. В. Баулін, В. І. Борисов, С. Б. Гавриш та ін.]— [Вид. третє, переробл. та доповн.]— Х.: ТОВ «Одиссей», 2006. — 1184 с.
8. Хрусталева Ю.А. Причинно-следственные связи в судебной медицине: содержание, способы выявления и значение при механической травме : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.03.05 «Судебная медицина» / Ю.А. Хрусталева. - Федеральное государственное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. - СПб, 2011. - 40 с.
9. Pletenetska A. Analysis of defects rendering medical care according to the data of commission forensic examinations in SI "The main bureau of forensic examination of Ministry of the Health of Ukraine" for 2012-2014 yy. / А. Плетенецька, А. Лереда // Судово-медична експертиза. - 2015. - № 2. - С. 81-88.

Реферат

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЙ ПОДХОД ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ И НЕНАДЛЕЖАЩИМ ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
Плетенецкая А.А.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, причинно-следственная связь, дефект оказания медицинской помощи.

Анализ судебно-медицинских экспертиз по «врачебным делам» показал, что вопрос определения причинно-следственных связей между дефектами оказания медицинской помощи и неблагоприятным последствием остается одним из самых сложных для экспертов. Так, при проведении повторных экспертиз оказалось, что эксперты различных экспертных учреждений Украины в одной экспертизе по-разному интерпретируют наличие или отсутствие причинных связей. В статье приведены схемы, которые помогут практическим судебно-медицинским экспертам в установлении причинно-следственных связей между дефектами оказания медицинской помощи и неблагоприятным последствием при различных ситуациях.

Summary

FORENSIC APPROACH IN ESTABLISHING CAUSE-EFFECT RELATION BETWEEN ADVERSE HEALTH OUTCOMES AND INADEQUATE MEDICAL ASSISTANCE

Pletenetskaya A.

Key words: forensic examination, cause-effect relations, improper medical care.

Analysis of the forensic examinations of "medical cases" has shown that the issue on determining the cause-effect relation between defects of medical care and adverse outcomes and events remains one of the most complicated for experts. Forensic re-examinations revealed that experts from various expert and medical institutions of Ukraine could interpret the presence or absence of cause-effect relations in different ways. The article presents the scheme, which will help the practical forensic experts to establish cause-effect relations between defects of medical care and adverse consequences in different situations.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616.599–003.219–031.31:616.351–072.1–06

Кравчун П.Г., Кадыкова О.И., Амер Л.Б., Молотягин Д.Г.

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОДКОЖНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ШЕИ, ВОЗНИКШЕЙ ПОСЛЕ ПРОКТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Харьковский национальный медицинский университет
КУОЗ Харьковская городская клиническая больница №27

Материал изложен на примере клинического случая. У мужчины после проведения рентгенологического исследования толстой кишки с двойным контрастированием развилась подкожная эмфизема шеи, изначально расцененная как отек Квинке. В ходе проведенных исследований были выявлены пневмоперитонеум, пневмомедиастиnum, что позволило предположить, что в результате инсuffляции воздуха в прямую кишку часть его поступила в брюшную полость через имеющийся пельвиоректальный свищевой ход, и далее распространилась через пищеводное отверстие диафрагмы в средостение и органы шеи.

Ключевые слова: подкожная эмфизема шеи, отёк Квинке.

Резкое внезапное увеличение размеров шеи с признаками сдавления дыхательных путей является грозным осложнением, требующим неотложных мероприятий для спасения жизни больного.

В практике врача-терапевта наиболее часто такая ситуация встречается в результате развития отека Квинке [2, 3]. Гораздо реже встречаются другие причины. Одной из таких причин является развитие эмфиземы шеи. Последняя, как правило, является следствием патологических процессов органов дыхания либо следствием травмы грудной клетки [1, 4]. Однако встречаются и казуистические случаи.

В данной статье нами представлено редкое наблюдение, когда эмфизема шеи возникла как осложнение в результате проведения диагностического исследования – ирригографии с двойным контрастированием (у больного с хроническим парапроктитом).

Больной С.М.И., 64 лет, доставлен в приёмное отделение ХГКБ №27 в ургентном порядке жалобами на отечность в области лица, шеи, затрудненное дыхание.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 02.06.16г., когда около 14:00 после проведения рентгенологического исследования толстой кишки с двойным контрастированием в проктологическом отделении ХГКБ №2 отметил появление отечности лица, шеи, затрудненного дыхания.

Около 17:00 по совету врача выполнил инъекцию супрастина, однако улучшения не отметил. Повторно позвонил лечащему врачу. Было рекомендовано ввести дексаметазон – без улучшения. В 22:00 вызвал бригаду СМП. Состояние расценили как реакцию на контраст. Была оказана помощь: дексаметазон, димедрол. Больной доставлен в ХГКБ №30, исключена острая ЛОР-патология, рекомендовано лечение

в ХГКБ №27. После осмотра дежурным врачом больной был госпитализирован в аллергологическое отделение с диагнозом: отек Квинке в области лица.

Больной аллергические реакции на медикаменты отрицает. Вредные привычки отрицает.

При осмотре врачом-аллергологом утром 03.06.16г. больной предъявляет жалобы на частый приступообразный сухой кашель с отхождением слизистой мокроты с прожилками крови, боли в грудной клетке при кашле, выраженную общую слабость, повышенную потливость, одышку при незначительной физической нагрузке (ходьбе до 50 метров).

Состояние больного средней степени тяжести. В сознании. Положение активное. Правильного телосложения. Температура тела 36,7°C. При пальпации в местах отека (лицо, шея, передняя поверхность грудной клетки) определяется крепитация воздуха (подкожная эмфизема). Кожные покровы чистые. Носовое дыхание не затруднено. Щитовидная железа, периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими перкуторно: легочной звук; аускультативно – резко ослабленное дыхание с обеих сторон, сухие хрипы над всей поверхностью легкого слева. ЧДД – 19 в мин. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС – 72 в 1 мин., ps – 72 в 1 мин. Язык несколько обложен у корня белесоватым налетом. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастрии. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул, диурез без особенностей.

При обследовании больного в клиническом анализе мочи патологических изменений не выявлено; клиническом анализе крови: Hb – 160 г/л, эритроциты – $5,3 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,80, лейкоциты – $9,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, нейтрофи-

лы: п/я – 2%, с/я – 84, лимфоциты – 11%, моноциты – 2%, СОЭ – 13 мм/ч. При выполнении обзорной рентгенограммы органов грудной клетки и брюшной полости – легочные поля поджаты за счет приподнятых кверху куполов диафрагмы, под которыми толстым слоем скопился воздух. В брюшной полости на всем протяжении пятна воздуха. Корни легких структурны, плевродиафрагмальные синусы свободны. Сердце поджато и расположено горизонтально.

Для дальнейшей консультации и коррекции лечения больной направлен в ХГКБ №13 (03.06.16). Был установлен **диагноз:** пневмоперитонеум, пневмомедиастинум, обширная подкожная эмфизема.

Для дальнейшего обследования и лечения больной переведен в ХГКБ №2.

Выводы

Таким образом, учитывая анамнез и хронологию событий, можно предполагать, что в результате инсuffляции воздуха в прямую кишку часть его поступила в брюшную полость через имеющийся пельвиоректальный свищевой ход и далее распространилась через пищеводное отверстие диафрагмы в средостение и органы шеи. Отсутствие реакции брюшины может быть объяснено тщательным очищением толстого кишечника, предшествующим исследованию.

Литература

1. Вагнер Е.А. Хирургия поврежденных груди / Е.А. Вагнер. – М., 1981. – 288 с.
2. Крапивница, отеки Квинке: учеб.-метод. Пособие / Л.В. Маслова. – Минск : БелМАПО, 2006. – 39 с.
3. Лолор Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолор, Т. Фишер, Д. Адельман. - М. : Практика, 2000. – 806 с.
4. Халев Ю.В. Медиастинальная эмфизема / Ю.В. Халев // Кардиология. – 1982. – Т. 22. – С. 111-113.

Реферат

РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПІДШКІРНОЇ ЕМФІЗЕМИ ШИЇ, ЩО ВИНИКЛА ПІСЛЯ ПРОКТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Амер Л.Б., Молотягін Д.Г.

Ключові слова: підшкірна емфізема шиї, набряк Квінке.

Матеріал викладено на прикладі клінічного випадку. У чоловіка після проведення рентгенологічного дослідження товстої кишки з подвійним контрастуванням розвинулася підшкірна емфізема шиї, яка спочатку була розцінена як набряк Квінке. В ході проведених досліджень були виявлені пневмоперитонеум, пневмомедіастинум, що дозволило припустити, що в результаті інсuffляції повітря в пряму кишку частина його потрапила в черевну порожнину через наявний пельвіоректальний норицевий хід, і далі поширилася через стравохідний отвір діафрагми в середостіння і органи шиї.

Summary

RARE CLINICAL CASE OF SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA OF NECK FOLLOWING PROCTOLOGIC EXAMINATION

Kravchun P. G, Kadykova O. I, Amer L.B, Molotyagin D. G.

Key words: subcutaneous emphysema of neck, angioedema.

This article describes a rare clinical case of subcutaneous emphysema of the neck following proctologic examination. After the double-contras X-ray of the large intestine a man developed subcutaneous emphysema of the neck, initially diagnosed as Quinke edema (angioedema). During the examinations pneumoperitoneum and pneumomediastinum were revealed that allowed us to suggest that small amount of air resulted from air insufflations entered the abdominal cavity through an existing pelviorectal fistula and then spread through the esophageal aperture in the mediastinum and neck organs.

УДК [616.314-053.6-76:616.594:616.56]-007.17-056.7

Ткаченко Ю.В., Диасамидзе Э.Д., Жуков К.В.

АТИПИЧНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПОДРОСТКОВ С ГИПОГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИСПАЗИЕЙ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Приведен клинический случай реабилитации пациентки с частичной первичной адентией, обусловленной гипогидротической эктодермальной диспазией. Ортодонтический диагноз: аномалия 1 класса Энгля, глубокий прикус, зубо-альвеолярная форма средней степени, частичная первичная адентия верхнего и нижнего зубных рядов, эстетическое нарушение, потеря жевательной эффективности 12 % по Агапову, диспазия эктодермальная, гипогидротическая форма, тонкий биотип тканей пародонта. Совместно с генетиками рекомендовано: диета с ограничением пуринов (исключить бульоны, потроха, консервы), обогащенная витамином С, В6, фолатами, Канефрон в возрастной дозе 2 недели, Нейровитан 1 таблетка 2 раза в сутки 1 месяц. Контроль биохимических показателей, наблюдение у стоматолога, невропатолога, гастроэнтеролога, гинеколога, эндокринолога, вертебролога. Дентальная реабилитация включала следующие мероприятия: щадящий подход к твердым тканям опорных зубов, путём введения в конструкцию протеза точечных кламмеров: «крозат», «П-образных Адамса» и способ перераспределения жевательной нагрузки на ткани пародонта и периодонта имеющихся временных и постоянных зубов с использованием проволочно-пластмассовых пелотов и атипичного моделирования искусственных пластмассовых коронок, соединённых с базисом из бесцветной пластмассы; проведение профессиональной гигиены 1 раз в 3 недели, рекомендации зубной пасты для ксеростомии (в составе Бетаин 4,00 % и полиоловый увлажнитель), дополнительных предметов гигиены (монопучковая щётка, межзубной ёршик).

Ключевые слова: подростки, гипогидротическая эктодермальная диспазия, атипичное протезирование.

Восстановление целостности зубных дуг у детей является одной из основных задач ортодонтии. Рациональное протезирование необходимо для создания благоприятных условий роста и развития челюстно-лицевой системы, и адекватного формирования всего детского организма [4].

Частота вторичной адентии у подростков в среднем по Украине составляет до 45% и является одной из основных стоматологических патологий [3]. Первичная (врождённая) же адентия встречается гораздо реже (от 0,02 до 6,5%) однако, её связь с общесоматической патологией, обуславливает сложные условия для ортопедического лечения [5].

Диспазии эктодермальные (ДЭ) – это целый ряд редких наследственных аномалий развития, имеющих многообразие фенотипических вариантов, но характеризующиеся общими признаками недоразвития или аномалийного формирования органов и тканей, производных эктодермального листка (кожа и её дериваты – ногти, волосы, зубы, нервная система и органы чувств) [2, 8].

В клинике выделяют две основные формы ДЭ:

1. Гипогидротическая (ангидротическая) форма,

2. Гидротическая форма.

Гипогидротическая ДЭ проявляется более тяжёлыми кожными нарушениями. Имеет самую высокую распространённость и встречается с частотой 1:17000 по всему миру. В симптомокомплекс входит триада: гипогидроз, гипотрихоз

и гиподонтия. Наследуется сцеплено с Х-хромосомой. У лиц мужского пола заболевание проявляется тяжелее, чем у женского [1].

Заболевание встречается у представителей всех рас, однако, случаи АЭД чаще описаны у европеоидов. Причём фациальные признаки таких пациентов, вне зависимости от расовой принадлежности одинаковы: старческий вид, выпуклый лоб, пухлые губы с потрескавшейся красной каймой, седловидный нос, отсутствие бровей и ресниц, темные пигментации вокруг глаз [7]. Сопутствует ослабление слуха или зрения, светочувствительность, сухость (трещины и эрозии) кожи, особенно страдают стопы и ладони.

В гидротической форме ДЭ обычно нарушается строение зубов, волос и ногтей, в то время как потовые железы чрезмерно развиты. Аномалии развития ногтей заключается в гипоплазии (рифлёные, имеют вид «стиральной доски»). Гипотрихоз отмечается на всех участках кожи. Волосы редкие и тонкие, легко ломаются и выпадают, брови редкие.

Гиперкератоз ладоней и стоп имеет выраженный характер, иногда отмечается гиперпигментация отдельных участков кожи. Кариозный процесс протекает в суб- и декомпенсированной форме. Потовые и сальные железы не изменены. У некоторых больных описан страбизм (косоглазие), катаракта.

Обычно такая форма наследуется аутосомно-доминантно [6].

Реабилитация детей при всех формах ДЭ должна отражать принципы мультидисципли-

нарного підходу. В одній команді повинні бути зосереджені зусилля педіатра, офтальмолога, дитячого стоматолога, ортодонта, медичного генетика, логопеда, психоневролога, ЛОР-врача, дерматолога.

Педіатр може рекомендувати: в жарке время года следить за температурой тела, избегать перегрева, использовать влажные обёртывания, обильное витаминизированное питьё, кондиционирование и увлажнение воздуха.

Офтальмолог должен динамически наблюдать таких детей и подростков по поводу возможного прогрессирования миопии, катаракты, назначать искусственную слезу.

Детский стоматолог должен проводить мероприятия профессиональной гигиены с кратностью более высокой нежели у сверстников без сопутствующей патологии. Необходимо проводить реминерализующую терапию. В ходе планировании индивидуальной гигиены полости рта следует назначать серии средств при ксеростомии, использовать предметы по интердентальному уходу и монопучковые щётки.

Ортодонт после подробной диагностики и составления полного ортодонтического диагноза необходимо провести коррекцию формы и размеров зубных рядов и осуществить протезиро-

вание имеющихся дефектов и динамически наблюдать пациентов до момента проведения дентальной имплантации.

В качестве иллюстрации приводим пример реабилитации пациентки 13 лет с гипогидротической эктодермальной дисплазией (ГЭД).

В учебно-научный институт стоматологии Харьковской медицинской академии последипломного образования обратилась пациентка 13 лет.

Жалобы на неправильную форму и размеры зубов верхней и нижней челюсти, отсутствие некоторых зубов на верхней и нижней челюсти, эстетические нарушения, затруднённое пережёвывание пищи, жевание на правой стороне из-за более прикусывания на подвижный зуб верхней челюсти слева.

При сборе *анамнеза* установлено наследование признака первичной адентии по материнской линии (у родной тётки первично отсутствовали отдельные зубы верхней челюсти).

При *внешнем осмотре* выявлено нарушение осанки (кругло-вогнутая спина по Штаффелю), гиперкератоз ладоней с выраженным кожным рисунком, ногти пальцев рук имеют бугристую форму, матовые (рис. 1).

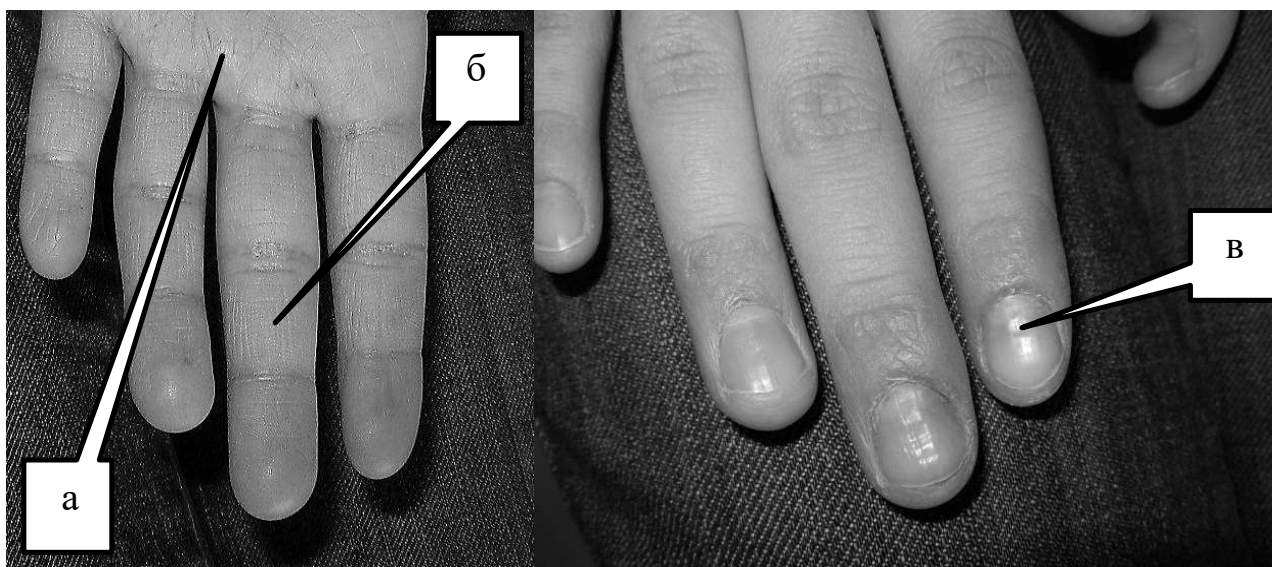


Рис. 1. Фотографическое изображение состояния кожи рук и ногтей при ГЭД: трещины кожи ладонной поверхности (а), глубокие трещины пальцев (б), дефекты ногтевых пластин (в).

При *внеротовом осмотре* (рис. 2): кожа лица сухая, шершавая, волосы редкие, матовые, ломкие, брови и ресницы редкие. Красная кайма губ сухая, потрескавшаяся. Лицо овальное, среднее, симметричное. Нижняя треть лица уменьшена.

При *внутриротовом осмотре* (рис. 3): пред-

дверие полости рта среднее 6 мм. Альвеолярные отростки не выражены. Тонкий фенотип десны, из-под слизистой рельефно проступают корни зубов, выражен альвеолярный валик. Десна бледная, межзубные сосочки не выражены.



Рис. 2. Фотографическое изображение лица пациентки с ГЭД (объяснение в тексте).

Уздечка верхней губы мощная, плотный гребень, расширяющийся к основанию, прикреплен у верхушки межзубного сосочка. Зубная формула:

0	0	55	54	53	52	11	21	62	63	64	65	0	0
0	0	85	84	83	82	81	71	72	73	34	75	0	0

11 и 21 зубы имеют шиповидную форму, режущие края и бугры резцов и клыков верхней и

нижней челюсти стёрты, жевательные поверхности временных моляров имеют окклюзионные фасетки. В зубных рядах верхней и нижней челюсти имеются тремы и диастемы. Все временные зубы устойчивы, кроме 54 зуб. Он изменён в цвете (сероватый оттенок), патологически подвижен (подвижность 4 степени).

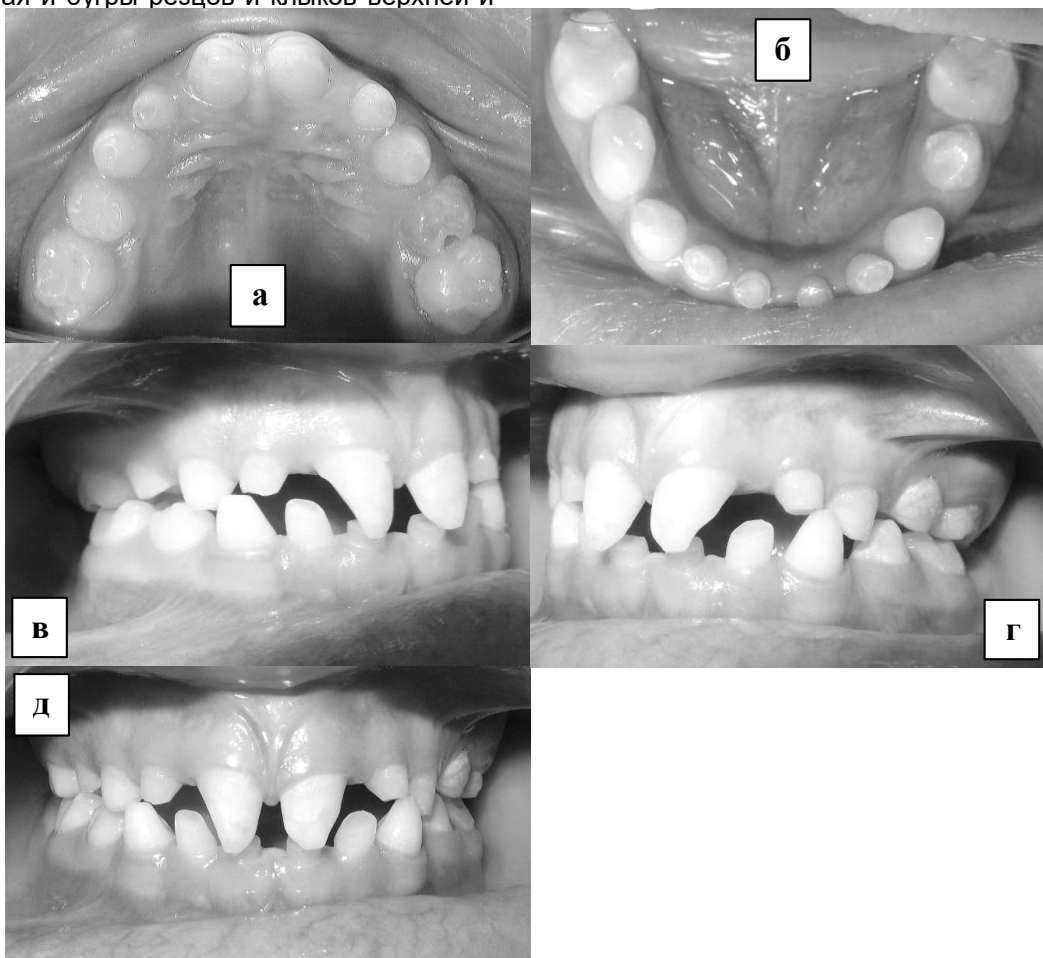


Рис. 3. Фотографическое изображение полости рта пациентки с ГЭД: а) верхний зубной ряд, б) нижний зубной ряд, в) смыкание зубных рядов – вид справа, г) смыкание зубных рядов – вид слева, д) смыкание зубных рядов – фронтальный вид.

На боковых зубах слева имеется обильное отложение зубного налёта (пациентка не жуёт на левую сторону).

Верхний и нижний зубной ряды удлинены, верхний расширен, нижний – асимметрично сужен (сильнее в области премоляров). Во фронтальных участках верхнего и нижнего зубного ряда имеются тремы и диастемы.

Медиально-щёчный бугор 55 и 65 зубов располагаются в борозде щёчной поверхности 85 и 75 зубов. Рвущие бугры 53 и 63 зубов располагаются в межзубном промежутке между клыком и первым временном моляре нижней челюсти. Щёчные бугры верхних боковых зубов перекры-

вают щёчные бугры нижних. Средние линии верхнего и нижнего зубных рядов совпадают между собой и совпадают со срединной плоскостью лица. Снижена межальвеолярная высота. Зев чистый, миндалины выступают за границы нёбных дужек, форма неба куполообразная.

При анализе ортопантомограммы (рис. 4) было установлено наличие 6 постоянных зубов. Корни 11 и 21 сформированы полностью. Корень 34 находится на стадии апексогенеза. Корень 44 сформирован на 1/2. Корни 54 и 64 резорбированы полностью, 55, 43, 52, 62, 63, 65, 75, 73, 72, 71, 81, 82, 83, 84, 85 резорбированы на 1/5 длины, коронка 64 деминерализирована.

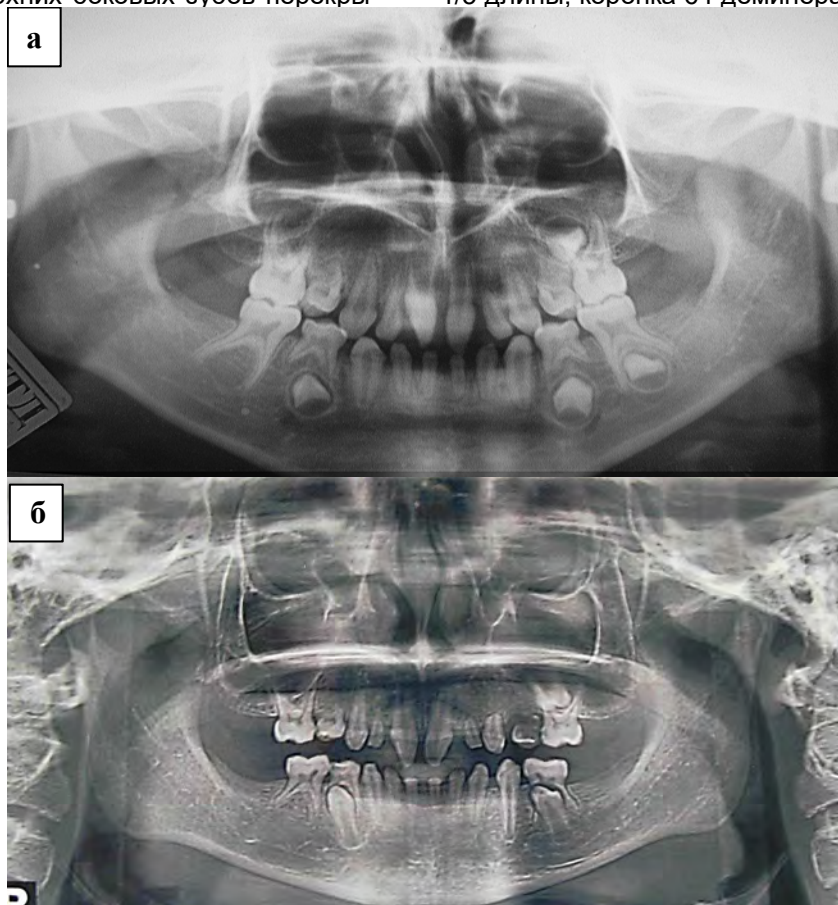


Рис. 4. Ортопантомограммы пациентки с ГЭД: а) Rô – снимок получен за 2,5 года до обращения, б) снимок после первичной консультации.

Губчатая костная ткань имеет крупнопетлистый рисунок, альвеолярный отросток не выражен, компактная костная ткань имеет признаки горизонтальной резорбции.

На телерентгенограмме определены признаки зубо-альвеолярной формы глубокого прикуса: $NSe = 65$ мм, $MT_1 = 69$ мм ($\approx N$), $MT_2 = 51$ ($\approx N$), $A-PNS = 45$ мм ($\approx N$), $\square SNBa = 132^\circ$ (N), $\square F = 93^\circ$ (= N), $\square I = 83^\circ$ (ретроинклинация верхней челюсти на 2°), $\square Pn-OcP = 89^\circ$ (N), $\square Pn-MP = 60^\circ$ (= N), $\square SpP - OcP = 12^\circ$ (денто-альвеолярное удлинение в области верхних фронтальных зубов), $\square OcP-MP = 12^\circ$ (верхняя граница нормы), $\square i = 72^\circ$ (незначительный оральный наклон верхних резцов), $\square \bar{I} = 88^\circ$ (не-

значительный вестибулярный наклон нижних резцов), $\square B = 24^\circ$ (= N), $\square G = 120^\circ$ (= N), $\square ANB = 4^\circ$ (=N по Downs), $\square B-NSe = 74^\circ$ (нижняя граница нормы), $\square NSGn$ угол оси $Y = 62^\circ$ (= N), $\square T = 10^\circ$.

Индекс гигиены полости рта по Quigley - Hein составляет 2,7 – плохая. PMA в модификации Parma 26 %.

Установлен ортодонтический диагноз: аномалия 1 класса Энгля, глубокий прикус, зубо-альвеолярная форма средней степени, частичная первичная адентия верхнего и нижнего зубных рядов, эстетическое нарушение, потеря жевательной эффективности 12 % по Агапову, дисплазия эктодермальная, гипогидротическая

форма, тонкий біотип тканин пародонта.

Пацієнтка була направлена на кафедру медичинської генетики ХНМУ для консультації і вироботки підтримуючої терапії.

Был установлен *діагноз*: ектодермальна дисплазія, носительство мутантного рецесивного аллеля синдрому Криста-Сименса-Турена (клінічно). Частична істинна адентія постійних зубів верхньої і нижньої щелестей. Синдром вегетативної дисфункції. Емоціонально-лабільне (астеничне) расстройство. Ангіопатія судин сітчатки. Хронічний гастродуоденіт, дисметаболическа нефропатія, альгодисменорея.

Рекомендовано: дієта з обмеженням пуринов (виключити бульйони, потроха, консерви), обогачена вітаміном С, В6, фолатами. Принимать Канефрон в віковій дозі 2 тижні, Нейровітан 1 таблетка 2 рази в сутки 1 місяць. Контроль біохімічних показувачів, спостереження у стоматолога, невропатолога, гастроентеролога, гінеколога, ендокринолога, вертебролога.

План лікування: 1) видалення 64 зуба, 2) виготовлення атипичного частинного съёмного протеза, 3) проведення професійної гігієни 1 раз в 3 тижні, рекомендації зубної пасту для ксеростомії (в складі Бетаїн 4,00% і поліоловий зволожувач), додаткових предметів гігієни (монопучкова щітка, міжзубний ёршик).

Получены полные анатомические двухслойные оттиски с верхнего и нижнего зубного ряда С–силиконовой оттисковой массой. В два этапа изготовлен атипичный протез на верхнюю челюсть на верхнюю челюсть с пластмассовым базисом, точечными «П-образными» кламмерами Адамса, проволочно-пластмассовыми пелотами и моделированными искусственными пластмассовыми коронками, соединёнными с базисом (рис. 5).

Реферат

АТИПОВЕ ПРОТЕЗУВАННЯ ПІДЛІТКІВ З ГІПОГІДРОТИЧНОЮ ЕКТОДЕРМАЛЬНОЮ ДІСПЛАЗІЄЮ

Ткаченко Ю.В., Діасамідзе Е.Д., Жуков К.В.

Ключові слова: підлітки, гіпогідротична ектодермальна дисплазія, атипове протезування.

Наведено клінічний випадок реабілітації пацієнтки з частковою первинною адентією, що обумовлена гіпогідротичною ектодермальною дисплазією. Ортодонтичний діагноз: аномалія 1 класу Енгля, глибокий прикус, зубо-альвеолярна форма середнього ступеня тяжкості, часткова первина адентія верхнього і нижнього зубних рядів, шипоподібні 11 та 21 зуби, естетичні порушення, втрата жувальної ефективності 12 % за Агаповим, дисплазія ектодермальна, гіпогідротична форма, тонкий біотип тканин пародонту. Сумісно з генетиками рекомендовано: дієта з обмеженням пуринів (виключити бульйони, тельбухи, консерви), збагачена вітаміном С, В6, фолатами, Канефрон у віковій дозі 2 тижні, Нейровітан 1 таблетка 2 рази на добу 1 місяць. Контроль біохімічних показувачів, спостереження у стоматолога, невропатолога, гастроентеролога, гінеколога, ендокринолога, вертебролога. Дентальна реабілітація включала такі заходи: щадний підхід до твердих тканин опорних зубів, шляхом введення в конструкцію протеза точкових кламерів: «крозат», «П-образних Адамса» і спосіб перерозподілу жувального навантаження на тканини пародонту і періодонту наявних тимчасових і постійних зубів з використанням сполучених дротяних та пластмасових пелотів і атипичного моделювання штучних пластмасових коронок, з'єднаних з базисом, що виготовлений з безбарвної пластмаси; проведення професійної гігієни 1 раз в 3 тижні, рекомендації зубної пасту для ксеростомії (в складі Бетаїн 4,00% і поліоловий зволожувач), додаткових предметів гігієни (монопучкова щітка, міжзубний ёршик).

Даны рекомендации об индивидуальной гигиене полости рта и уходу за протезами. Адаптационный период протекал без особенностей. Пациентка взята на диспансерный учёт.

Заключення

Анализ литературы и собственных клинических наблюдений показал, что оказание помощи детям, подросткам и взрослым с ДЭ является актуальной проблемой. Мультидисциплинарный подход к диагностике, планированию лечения и выработке реабилитационных мероприятий позволит достигнуть стабильного результата ортопедического лечения и улучшить качество жизни пациентов.

Література

1. Беляков Ю.А. Наследственные заболевания и синдромы в стоматологической практике / Ю.А. Беляков - М. : Ортодент-Инфо, 2000. - 294 с.
2. Галонский В.Г. Эктодермальная дисплазия: характерные клинические признаки и методы стоматологической реабилитации / В.Г. Галонский, А.А. Радкевич, А.А. Шушакова, В.О. Тумшевиц // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 2, Вып. 1. – С. 21-27.
3. Мунтян Л. М. Частота виникнення, поширеність вторинних часткових адентій та зубощелепних деформацій у осіб молодого віку / Л. М. Мунтян, А. М. Юр // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 5. – С. 25–26
4. Фліс П.С. Необхідність та терміни дитячого протезування / П.С. Фліс, В.П. Вознюк, М.М. Дорошенко, С.П. Михайловський // Актуальні проблеми ортодонції. Матеріали Першої міжнародної конференції. - Львів, 2000. - С. 61-32.
5. Яковлева М.В. Современная клинко-эпидемиологическая характеристика врожденной адентии / М.В. Яковлева, Р.Р. Мустафаев, А.В. Анохина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 2. – С. 73-78.
6. Pankratova N.V. Manifestations of three forms of ectodermal dysplasia in the oral cavity. Final Programme / N.V. Pankratova, M.A. Kolesov, T.A. Tutueva // 80th Congress of European Orthodontic Society (EOS) / Congress Posters. — Aarhus, Denmark, июнь 7-11, 2004. - P. 321
7. Pipa V.A. Treatment with removable prosthesis in hypohidrotic ectodermal dysplasia. A clinical case / V.A. Pipa, A.M.E. López, G.M. González [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2008. – Vol. 13(2). – P. 119 – 123.
8. Ramraje S. N. Anhidrotic ectodermal dysplasia - a report of two cases / S. N. Ramraje, M. Wasnik, Y. A. Momin // Bombay Hospital Journal. - 2009. - Vol. 5, article 12. – С. 121-129.
9. Gupta S. Prosthodontic management of anhidrotic ectodermal dysplasia / S. Gupta, P. Tyagi // Indian J. Dent. Res. – 2011. - Vol. 22. – P. 3348–51.

Summary

ATYPICAL PROSTHETIC CORRECTION OF ADOLESCENTS WITH HYPOHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA

Tkachenko Yu.V., Diasamidze E.D., Zhukov K.V.

Key words: adolescents, hypohidrotic ectodermal dysplasia, atypical prosthetics.

This article describes a clinical case of rehabilitation of patients with partial primary adentia determined by hypohidrotic ectodermal dysplasia. Orthodontic Diagnosis: anomaly Class I in Engle, deep bite, moderate dento-alveolar form, partial primary maxillary and mandibular adontia, acantoid 11 and 21 teeth, aesthetic defects, loss of chewing efficiency of 12% by Agapov, ectodermal dysplasia, hypohidrotic form, thin biotype of periodontal tissues. In concordance with geneticists we recommended: diet with restricted purines (excluded broth, tripe, canned meat), rich in vitamin C, B6, folate, Canephron in an age-related dose for 2 weeks, Neurovitan 1 tablet twice a day for a month, as well as monitoring of biochemical parameters, regular checkups by dentist, neurologist, gastroenterologist, gynaecologist, endocrinologist, vertebrologist. Dental rehabilitation included the following measures: a gentle approach to hard tissues of supporting teeth by designing point clasps in the denture, "U-shaped Adams" and the method of chewing load redistribution on periodontal tissue and periodontal available temporary and permanent teeth by wire and plastic pelota and atypical manufacturing of artificial plastic crowns connected to a base, which was made of colourless plastic; professional hygiene once for every 3 weeks, toothpaste for xerostomia (containing Betayn 4.00% and polyol humectants), additional hygienic measures (flossing).

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 616.367 - 089

Грузинський О.В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ХОЛЕЛІТІАЗУ

Білоцерківська районна лікарня

*Автором опрацьовані та узагальнені теорії утворення жовчних каменів, визначені основні наукові напрями, які пояснюють причини виникнення жовчнокам'яної хвороби. Встановлено, що прихильники одного напрямку вбачають причину виникнення жовчнокам'яної хвороби в порушенні функції печінки, яка продукує патологічно змінену жовч, що призводить до випадання в осад її щільних складових. Представники іншого напрямку причиною захворювання вважають патологічні зміни (запалення, стаз) в жовчному міхурі. Заслуговує на увагу гіпотеза щодо бактеріальної природи каменеутворення. Експериментальне дослідження патологічного матеріалу (жовчі прооперованих кролів) методом поляризаційної мікроскопії засвідчило численне кристалоутворення у вигляді дрібних мікролітів. Отримані результати експериментального дослідження дають підставу припустити, що *Helicobacter pylori* може слугувати пусковим механізмом реактивних змін стінки жовчного міхура з подальшим формуванням мікролітіазу в жовчі.*

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, жовч, каменеутворення, жовчний міхур, бактерії роду *Helicobacter pylori*, мікролітіаз.

Робота є фрагментом НДР «Симультанні та комбіновані оперативні втручання за холелітіазу та виразкової хвороби» № 0113U000906.

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) - багатофакторне і багата стадійне захворювання гепатобіліарної системи, що характеризується порушенням обміну холестерину і білірубину з утворенням каменів у жовчному міхурі та жовчних протоках, є одним з найпоширеніших захворювань людини, посідаючи третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. За останніми даними гастроентерологів, 10% населення земної кулі страждає на жовчнокам'яну хворобу [1]. Значна поширеність ЖКХ і зростання захворюваності пов'язані з наявністю численних факторів ризику, які особливо актуальні для країн з розвинутою економікою. Причому 80-90% усіх жовчних каменів є холестериновими. Жовчні камені можуть утворюватися в будь-якому віці, а тому це захворювання є актуальною проблемою не лише у дорослих, але і у дітей та підлітків.

У середині XIX століття з'явилися перші теорії утворення жовчних каменів, які із самого початку при всьому різноманітті поглядів різних авторів розподілились на два основні напрями. Прихильники одного з них причину виникнення жовчнокам'яної хвороби вбачали в порушенні функції печінки, яка продукує патологічно змінену жовч, що і призводить до випадання в осад її

щільних складових частин [8, 9].

Представники іншого напрямку вважали причиною захворювання патологічні зміни (запалення, стаз) в жовчному міхурі.

Останнім часом з'явилося багато робіт, особливо зарубіжних авторів, в яких однією із гіпотез є бактеріальна природа каменеутворення. Вона оснований на виявленні мікроорганізмів у жовчі та жовчних камінцях у хворих ЖКХ [2].

Гіпотеза бактеріального літогенезу базуються на припущеннях щодо впливу мікробної бета-глюконідази на процеси декон'югації диглюкороніду білірубину, внаслідок чого нерозчинений некон'югований білірубін випадає в осад [3,6].

Аналіз останніх публікацій засвідчив, що головну роль в утворенні каменів відіграє перенасичення жовчі холестерином, кристалізація якого відбувається за участю промоторів і інгібіторів, що мають білкову природу. За свідченнями G.D. Offner, у жовчі міститься білок з молекулярною масою 130 кДа, що проявляє амінопептидазну активність і є промотором кристалізації холестерину. Присутність цитотоксинів CagA та VacA, кодованих «острівцем патогенності», є доказом бактеріальної природи цієї патології [3, 4, 13].

У досліджах N. Figura і співавт. у 15 із 23 зразків жовчі хворих на холелітіаз було виявлено антитіла до CagA, які пізніше ідентифіковано як

бактерії роду *Helicobacter* [7]. В результаті було відзначено, що імуноглобуліни, які містяться в жовчі, підвищують кристалізацію холестерину, а персистенція бактерій роду *Helicobacter* у жовчі спричиняє хронічну запальну відповідь, що доводить участь цих мікроорганізмів у процесі формування каменів. Також не виключена можливість того, що зруйновані під впливом жовчі молекулярні структури бактерій роду *Helicobacter*, які мають антигенні властивості, можуть залучатися до ентерогепатогенної циркуляції і спричиняти вироблення антитіл [14].

На участь бактерій роду *Helicobacter* у патогенезі ЖКБ вказують дані про підвищення проліферації епітелію жовчного міхура при холелітазі за інфікування цими бактеріями, тоді як у неінфікованому епітелії рівень проліферації значно нижчий [10,15].

Проте, автор вважає, що, оскільки механізм впливу цієї інфекції на літогенез залишається невідомим, то виявлення бактерій роду *Helicobacter* у жовчі, печінці і тканинах жовчних протоків та міхура не є доказом їх участі в патогенезі ЖКХ. У зв'язку з цим, експериментальні роботи, які відтворюють процес каменеутворення *in vitro* та *in vivo*, становлять великий інтерес для науковців. Зокрема, С. Belzer і співавт. при посіві різних видів уреазопозитивних і уреазонегативних бактерій роду *Helicobacter* на агар з іонами кальцію спостерігали осад з уреазопозитивними *H. pylori*, *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. mustaelae*, що може свідчити про їх участь у формуванні каменів [5]. К. Maurer і співавт. відтворили на тваринах експериментальний літогенез, для чого заражали мишей лінії C57L / J різними видами ентерогепатичних бактерій роду *Helicobacter* на фоні літогенної дієти. У їхньому експерименті у 80% мишей мікст-інфікованих *H. bilis*, *H. hepaticus* і *H. rodentium*, через 8 тижнів літогенної дієти спостерігали утворення жовчних каменів, тоді як при моноінфікуванні *H. hepaticus*, *H. cinaedi* і *H. rodentium* - в 40, 30 і 20% випадків, відповідно [11]. На підставі проведених досліджень автори припустили, що певні види бактерій роду *Helicobacter* відіграють роль у формуванні жовчних каменів, і висловили нову гіпотезу літогенезу за участю трьох груп факторів: впливу навколишнього середовища, спадкової схильності та інфікування «холелітогенними» бактеріями роду *Helicobacter*.

Щодо методів дослідження наявності *Helicobacter* в патологічному матеріалі, то останнім часом набуває все більшого поширення кристаліграфічний метод.

За даними [8,9], кристалізація з розчинів характеризується складністю фізико-хімічних процесів і не підлягає повному математичному опису, тому особливого значення набуває якісна різниця кристалів (у поєднанні з кінетикою їх рос-

ту). Перевага методів кристаліграфії перед іншими фізичними методами полягає в тому, що вони дозволяють досліджувати рідку та тверду фази, не руйнуючи нативну структуру об'єкта, вивчати його склад та динаміку перетворень молекул та міжмолекулярних взаємодій.

Отже, підсумовуючи вищезазначене, можна дійти висновку, що на сьогодні медична наука потребує розробки нових підходів до вивчення етіопатогенезу та лікування холелітазу.

Мета дослідження

Дослідження патологічного матеріалу інфікованих і дослідних кролів на предмет виявлення *Helicobacter* та вивчення впливу цієї бактерії на процеси літогенезу в експерименті.

Матеріал і методи дослідження

На базі лабораторії біохімії та бактеріології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова проведено експериментальне дослідження впливу *Helicobacter pylori* на гепатобіліарну систему, яке ми проводили на трьох групах кролів однієї породи та віку, кожна група складалась із 7 тварин. Через неможливість отримати чисту культуру *Helicobacter pylori* ми використовували свіжий біопсійний матеріал із шлунка людини, у якої підтверджено наявність *Helicobacter pylori* (концентрації збудника *Helicobacter pylori* +++++).

Матеріал вводили інвазійно в жовчний міхур кроля. Було сформовано три ідентичні групи: перша – контрольна; друга - кролі, яким у жовчний міхур вводили біоптат із шлунка людини, у котрої виявляли хелікобактер пілорі бактеріоскопічно; третя група – кролі, яким вводили біоптат із шлунка людини, в котрої хелікобактер пілорі був відсутнім.

У післяопераційному періоді всі кролі залишилися живими, у першу добу їм застосовували лише знеболюючі препарати. На 21 добу проводили УЗД-обстеження тварин усіх груп. На 35 добу після первинного інфікування кролів усіх груп забили і провели повторне оперативне втручання з видалення жовчного міхура, який після дослідження морфологічних змін епітелію відправляли на гістологічне дослідження, попередньо забравши із нього жовч, яку досліджували методом кристаліграфії.

Результати досліджень

За дослідження патологічного матеріалу (жовчі прооперованих кролів) методом поляризаційної мікроскопії нами виявлено, що в інфікованих кроликів (яким вводили біопсійний матеріал з хелікобактерпозитивним вмістом) спостерігалось численне кристалоутворення у вигляді дрібних мікролітів (рис. 1, 2).

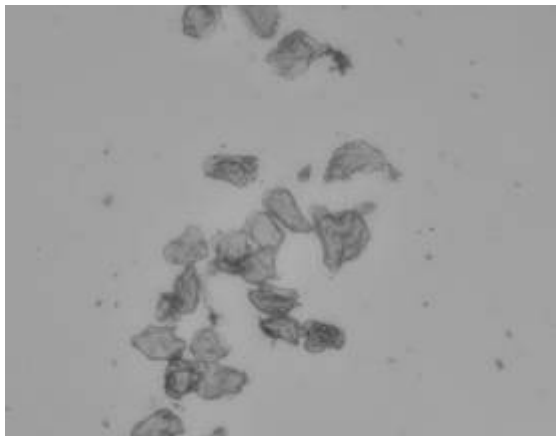


Рис. 1. Кристалоутворення у жовчі Хр+ 3*40,1.

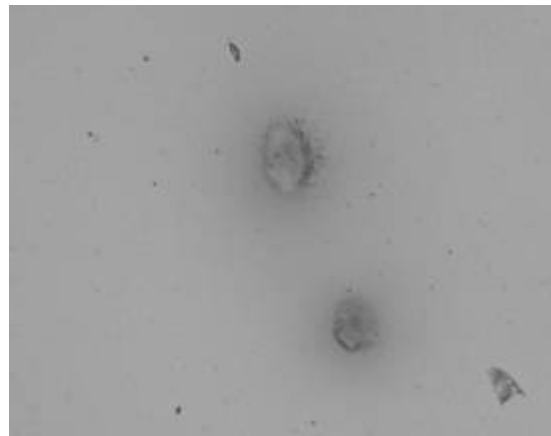


Рис. 2. Кристалоутворення у жовчі Хр+.

При проведенні аналогічних досліджень вмісту жовчного міхура кролів контрольної групи літогенної активності жовчі не виявили.

Таким чином, проаналізувавши перші отримані результати експериментального дослідження, можна припустити що *Helicobacter pylori* може слугувати пусковим механізмом реактивних змін стінки жовчного міхура з подальшим формуванням мікролітіазу в жовчі. Для більш детального аналізу структури гепатобіліарної системи у кролів інфікованих хелікобактерною інфекцією другим етапом дослідження буде вивчення гістоморфологічних змін в їх стінках.

Перспективи подальших досліджень

Для більш детального аналізу структури гепатобіліарної системи у кролів інфікованих хелікобактерною інфекцією в подальшому наші дослідження будуть спрямовані на вивчення гістоморфологічних змін в її стінках.

Література

1. Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г.Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - № 4. - С. 14-22.
2. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. — Минск : Интерпрессервис, 2003. — С. 45-69.
3. Silva Cintia Presser Association of the Presence of *Helicobacter* in Gallbladder Tissue with Cholelithiasis and Cholecystitis / Cintia Presser Silva, Júlio Carlos Pereira-Lima, Adriana Gonçalves Oliveira [et al.] // Clin. Microbiol. - 2003. - Vol. 41 (12). - P. 5615-5618.
4. Apostolov E. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods / E. Apostolov, W. AbuAl-Soud, I. Nilsson [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 40. - P. 96-102.

5. Belzer C. Differential regulation of urease activity in *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* / C. Belzer, J. Stoof, C.S. Beckwith [et al.] // Microbiology. - 2006. - Vol. 151, № 12. - P. 3989-3995.
6. Caldwell M.T.P. *Helicobacter pylori* infection increases following cholecystectomy / M.T.P. Caldwell, M. McDermott, S. Jazrawi [et al.] // Ir. J. Med. Sci. - 1995. - Vol. 164. - P. 52-55.
7. Bohr U.R.M. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacters* / U.R.M. Bohr, B. Annibale, F. Franceschi [et al.] // Helicobacter. - 2007. - Vol. 12, № 1. - P. 45-53.
8. Figura N. Most *Helicobacter pylori* - infected patients have specific antibodies, and some also have *H. pylori* antigens and genomic material in bile: Is it a risk factor for gallstone formation? / N. Figura, F. Cetta, M. Angelico [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 1998. - Vol. 48. - P. 854.
9. Fox J.G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, Z. Shen [et al.] // Gastroenterology. - 1998. - Vol. 114. - P. 755-763.
10. Fox J.G. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, J.G. Tully [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1994. - Vol. 32. - P. 1238-1245.
11. Kuroki T. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis / T. Kuroki, K. Fukuda, K. Yamanouchi [et al.] // Hepatogastroenterology. - 2002. - Vol. 49. - P. 648-651.
12. Maurer K.J. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation / K.J. Maurer, M.M. Ihrig, A.B. Rogers [et al.] // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 93, № 7. - P. 1023-1033.
13. Nilsson H.O. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma / H.O. Nilsson, R. Mulchandani, U. Stenram [et al.] // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 120. - P. 323-324.
14. Offner G.D. Identification of a 130 kilodalton human biliary concanavalin A binding protein as aminopeptidase N / G.D. Offner, D. Gong, N.H. Afdhal // Gastroenterol. - 1994. - Vol. 106. - P. 755-762.
15. Silva C.P. Association of the presence of *Helicobacter pylori* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis / C.P. Silva, J.C. Pereira, A. Goncalves Oliveira [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 5615-5618.
16. Swidsinski A. The role of bacteria in gallstone pathogenesis / A. Swidsinski, S. P. Lee // Front.Biosci. - 2001. - Vol.1, №6. - P.93-103.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ подходы к определению Этиопатогенеза холелитиаза Грузинский А. В.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчь, камнеобразование, желчный пузырь, бактерии рода *Helicobacter pylori*, микролитиаз.

Автором изучены и обобщены теории образования желчных камней, определены основные научные направления, которые объясняют причины возникновения желчнокаменной болезни. Установлено, что сторонники одного направления усматривают причину возникновения желчнокаменной болезни в нарушении функции печени, продуцирующей патологически измененную желчь, что приводит к выпадению в осадок ее плотных составляющих. Представители другого направления причиной заболевания считают патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре. Заслуживает вни-

манія гіпотеза о бактеріальній природі камнеобразовання. Експериментальное исследование патологического материала (желчи прооперированных кроликов) методом поляризационной микроскопии установило многочисленные кристаллообразования в виде мелких микролитов. Полученные результаты экспериментального исследования дают основание предположить, что *Helicobacter pylori* может служить пусковым механизмом реактивных изменений стенки желчного пузыря с последующим формированием микролитиаза в желчи.

Summary

MODERN APPROACHES TO IDENTIFICATION OF ETIOPATHOGENESIS OF CHOLELITHIASIS

Gruzinskiy A. V.

Key words: cholelithiasis, gall stone formation, gallbladder, *Helicobacter pylori*, microlithiasis.

The author has studied and summarized the theories on gallstones formation and found out the basic research directions that explain the causes of cholelithiasis. It has been revealed that some researchers consider the cause of cholelithiasis is in the liver function disorders when the liver produces pathologically modified bile which results in its hard components precipitation. Another group considers pathological changes (inflammation, stasis) in the gallbladder are the causes of the disease. The hypothesis of a bacterial nature of gallstone formation seems to be quite noteworthy. The experimental study of pathological material (bile taken from operated rabbits) by polarizing microscopy has revealed numerous crystals in the form of small microliths. The results of experimental studies give some reasons to suggest that *Helicobacter pylori* may start triggering reactive changes in the gallbladder wall with the subsequent formation of microlithiasis in bile.

УДК: 617.582-001.5:617.583-089.843

Штонда Д.В.

ПЕРИПРОТЕЗНІ ПЕРЕЛОМИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА, АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ДАНОЇ ПРОБЛЕМИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика, м. Київ

Серед ускладнень ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) особливе місце займають перипротезні переломи стегнової кістки (ППСК). За даними різних джерел, інтраопераційні переломи складають від 0,3% до 20%, причому їх кількість значно збільшується при безцементному ендопротезуванні, особливо ревізійному. За даними різних країн в середньому ППСК в післяопераційному періоді складають 1% за весь період функціонування ендопротеза. До факторів, які підвищують ризик виникнення ППСК, відносять: жіночу стать, ревматоїдний артрит, остеопороз, похилий вік. Найбільш вживаною в теперішній час є ванкуверівська класифікація ППСК після ЕКС, яка основана на локалізації перелому, якості кісткової тканини навколо ніжки ендопротеза та стабільності стегнового компоненту ендопротеза. Основний метод лікування ППСК згідно даних літератури є хірургічний, при якому пріоритетним є відновлення стабільності ендопротеза і перелому, максимальне збереження кісткової тканини та рання активізація пацієнта. Згідно сучасних поглядів консервативне лікування проводиться пацієнтам, які у зв'язку із станом здоров'я не можуть перенести операцію.

Ключові слова: перипротезні переломи стегнової кістки, ендопротезування кульшового суглоба, остеосинтез;

Ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) у лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань та травм кульшового суглоба у пацієнтів літнього та старечого віку іноді залишається чи не єдиним способом відновлення функції кінцівки та максимально швидкої активізації пацієнта, що є головним фактором у профілактиці ускладнень, які часто бувають трагічними [2,3,7,9]. З поступовим збільшенням популяційного віку населення кількість ЕКС збільшується [1,9,10].

Основною причиною незадовільних результатів ЕКС є ускладнення, серед яких особливе місце займають перипротезні переломи стегнової кістки (ППСК) [4,5,6]. Вивчення проблеми ППСК після ЕКС почалося в 1954 році, коли Horwitz I.B. at Lenobel M.I. в своїй публікації спробували визначити фактори які збільшують ризик виникнення таких переломів, складність та

високий рівень ускладнень під час їхнього лікування [6,10]. За даними різних джерел, частота виникнення інтраопераційних ППСК складає 0,3% - 20%, їх кількість значно збільшується при безцементному ендопротезуванні, особливо ревізійному, в післяопераційному періоді в середньому вони складають 1% за весь період функціонування ендопротеза [5,6,7,8,10]. У зв'язку з тривалим больовим синдромом, іммобілізацією кінцівки, порушенням і обмеженням її функції, необхідністю виконання складних травматичних оперативних втручань та тривалим зниженням фізичної активності пацієнта ППСК підвищують ризик летальності [1,3,5].

Фактори, які підвищують ризик виникнення ППСК поділяються на загальні, інтраопераційні та післяопераційні. До загальних відносяться: жіноча стать, похилий вік, ревматоїдний артрит,

метаболичні захворювання кісткової тканини (остеопенія, остеопороз), захворювання, які призводять до зміни морфології кісткової тканини (хвороба Педжета) [2,4,9]; до інтраопераційних - малоінвазивний доступ, тип імпланта (безцементна фіксація ніжки), ревізійне ендопротезування, різкі рухи з прикладанням значної сили під час операції, особливо на фоні остеопорозу або стійких контрактур, наявність кісткових дефектів в результаті раніше перенесених оперативних втручань, навмисне створення вікончастих дефектів в кортикальному шарі, надлишкове розсвердлювання каналу стегнової кістки, порожні додаткові отвори для введення гвинтів, випадкові перфорації кісткової тканини [6,7]; до післяопераційних – розвиток нестабільності ендопротеза, порушення функції абдукторів. [1,5,7,10].

За даними клініки Майо під час ендопротезування 20859 пацієнтів інтраопераційні ППСК під час первинного цементного ЕКС виникли у 0,3%, безцементного у - 5,4%, при ревізійному цементному реендопротезуванні у 3,6%, при ревізійному безцементному - у 20,9% [7,10]. Hans Lindahl et al. під час оперативного лікування 230 пацієнтів з ППСК виявили нестабільність стегового компоненту у 66% пацієнтів після первинного ЕКС та у 51% після ревізійного, що свідчить про значний вплив асептичної нестабільності ендопротеза на виникнення даного типу переломів [10].

Діагностика повинна починатись з вивчення анамнезу виникнення ППСК, причин та типу первинного, а при наявності ревізійного ЕКС, наявності більшого синдрому, що передував ППСК (біль в ділянці кульшового суглоба або стегні, під час вставання зі стільця та початку ходьби може вказувати на нестабільність стегового компоненту, біль з іррадіацією в промежину - вертлюгового компоненту) [5,6].

Високоякісна рентгенографія є досить інформативним методом діагностики ППСК, яка дає можливість, в більшості випадків, вивчити лінію зламу та якість кісткової тканини [2,4,10]. Рентгенологічне "просвітлення" тканини між ніжною ендопротеза та кортикальним шаром або ніжною - цементною мантією є ознакою нестабільності стегового компоненту [5,10]. При переломах, коли рентгенографія є недостатньо інформативною комп'ютерна томографія (КТ) дає змогу більш точно вивчити характер перелому та якість кісткової тканини [2,3,5,7].

За даними різних досліджень, септичне запалення перипротезної ділянки при лікуванні ППСК зустрічається на 11% частіше, у порівнянні з первинним ендопротезуванням, тому повне лабораторне обстеження хворого з вивченням показників ШОЕ, лейкоцитів, білкових фракцій необхідне для виключення можливої перипротезної інфекції [3,5]. При підозрі на наявність інфекції перипротезної ділянки необхідно провести бактеріологічне дослідження перипротезної тканини, навіть якщо це затримує виконання операції,

з послідуочим інтраопераційним бактеріологічним дослідженням [5,7,8,9].

В літературі зустрічається декілька класифікацій ППСК після ЕКС [1,2,3,5,6,7]. T.F. Parrish et al. (1964 р.) виділили чотири типи ППСК на основі анатомічної локалізації: I – перелом вертлюгової ділянки; II – проксимальної третини; III – середньої третини; IV – дистальної третини. R.P. Whittaker et al. (1974 р.) виділили три типи ППСК на основі анатомічної локалізації та стабільності перелому: I – міжвертлюговий, як правило стабільний; II – косі, чи спіральні переломи вздовж ніжки ендопротеза, помірно стабільні, III – нестабільні переломи який локалізується нижче ніжки ендопротеза, іноді із значним зміщенням [7,9]; M.A. Mont and D.C. Maar (1994 р.) спробували розробити рекомендації для вибору тактики лікування ППСК на основі анатомічної їх локалізації та типу перелому: тип I – переломи вертлюга, які потребують консервативного лікування; II – переломи проксимального відділу стегна, рекомендовано МОС з використанням серкляжів, алотрансплантатів; III – переломи на рівні ніжки зі зміщенням дистального фрагменту, рекомендовано МОС серкляжами, або реендопротезування з більш довгою ніжною; IV – переломи дистальніше ніжки ендопротеза, рекомендовано реендопротезування з довгою ніжною, або лікування скелетним витягом; V – багатоскалкові (вибухові) переломи, рекомендовано реендопротезування з більш довгою ніжною, МОС пластиною, алотрансплантатом; VI – надвиросткові, лікування згідно класичних підходів [1,4,7].

Найбільш вживаною в теперішній час є ванкуверівська класифікація, яка оснований на локалізації перелому, якості кісткової тканини навколо ніжки ендопротеза та стабільності стегового компоненту ендопротеза. Вона була запропонована С.Р. Duncan і В.А. Marsi у 1995 році. Згідно цієї класифікації, переломи типу А локалізуються в навколовертлюговій ділянці і підрозділяються на ті, що включають в себе великий (AGt) або малий (ALt) вертлюг; переломи типу В, локалізуються вздовж ніжки ендопротеза і підрозділяються на: В1 - навколо нерухомої (стабільної) ніжки ендопротеза; В2 – на фоні нестабільної (розхитаної) ніжки або коли ніжка знаходиться за межами каналу стегнової кістки; В3 – на фоні нестабільної (рухомої) ніжки, і вираженого остеопорозу або остеолізу; тип С включає в себе переломи нижче ніжки ендопротеза. Використання цієї класифікації дозволяє досить об'єктивно виконувати вибір тактики лікування [3,5,6,7].

Для ознайомлення з частотою виникнення різних типів ППСК H.G. Lindahl et al. (2005 р.) проаналізували найбільшу кількість (1049 випадків) результатів лікування ППСК шведського реєстру ендопротезування кульшового суглоба (Swedish National Hip Arthroplasty Register), згідно якого за ванкуверівською класифікацією у 47 випадках (4%) було встановлено перелом типу А, 304

(29%) – В1, 555 (53%) – В2, 43 (4%) – В3 і 100 (10 %) – С [10].

Як вважають численні автори, планування лікування ППСК повинно враховувати загальний стан пацієнта, локалізацію та стабільність перелому, якість фіксації стегового компоненту ендопротеза в кістковому каналі, якість кісткової тканини навколо ніжки ендопротеза, а також наявність ендопротеза в каналі стегової кістки яка впливає на техніку виконання остеосинтезу в перипротезній зоні, перешкоджаючи введенню гвинтів або цвяхів [1,2,4,10].

Основний метод лікування ППСК згідно даних літератури є хірургічний, при якому пріоритетним є максимальне збереження кісткової тканини, відновлення стабільності ендопротеза і перелому та рання активізація пацієнта [2,4,7,9]. В теперішній час, для остеосинтезу ППСК все частіше застосовуються пластини з блокуючими гвинтами (LCP) з використанням малоінвазивної техніки, які забезпечують достатню стабільність перелому з можливістю збереження періостального кровообігу [4,7,10]. Оптимальної довжини пластин немає, але експериментально доведено, що використання LCP пластин довжиною 20 і більше отворів не має переваги у стійкості до механічного пошкодження в умовах циклічного навантаження над пластинами цієї конструкції з 12 отворами [9,10]. Фіксація цих пластин до проксимального фрагменту можлива за допомогою монокортикально введених гвинтів у поєднанні з серкляжами [7,8]. Розроблено різні типи стрічкових серкляжних систем з фіксаторами, які дозволяють досить міцно фіксувати серкляж на кортикальному шарі кістки, і попереджати його міграцію та прорізування кісткової тканини, сучасні інструменти дозволяють встановлювати серкляжі мінімально травматично для м'яких тканин з невеликих оперативних доступів [4,6,9].

Якісна фіксація ППСК після ЕКС динамічною компресуючою пластиною (DCP) та 4,5 мм. кортикальними гвинтами у кількості 12-16 в експерименті досягається при товщині кортикального шару 7 мм., або наявності якісної цементної мантії, при можливому поєднанні з серкляжною фіксацією [2,10].

У випадку досягнення стабільно функціонального остеосинтезу ППСК в ранньому післяопераційному періоді призначається ЛФК у вигляді пасивних рухів у суглобах кінцівки, ходьба на милицях. Поступове збільшення навантаження на кінцівку дозволяється після отримання рентгенологічних ознак консолідації перелому [1,6,10].

Згідно сучасних поглядів, консервативне лікування, яке потребує тривалої іммобілізації, проводиться пацієнтам, які у зв'язку із станом здоров'я не можуть перенести операцію [6,7,10]. Лікування переломів типу А (великого (A_{Gt}) та малого (A_{Lt}) вертлюга) залежить від ступеню зміщення та стабільності фрагменту. При мінімальному зміщенні та стабільному переломі

консервативне лікування полягає у виключенні навантаження та рухів у кульшовому суглобі до моменту консолідації перелому [2,10]. У випадку перелому зі зміщенням виконується відкрита репозиція з фіксацією фрагментів, найчастіше при цьому використовують напружений остеосинтез. При використанні пластин перевага надається гачкоподібним конструкціям, при наявності кісткових дефектів МОС може доповнюватись кістковою ауто- або алопластиком [9]. У випадку неможливості виконати або досягти стабільного остеосинтезу хворим виконують іммобілізацію кокситним тупором протягом 4-6 тижнів [6,8].

Лікування переломів типу В1 полягає у відкритій репозиції та фіксації перелому [1,2,6]. Лікування ППСК типу В2 передбачає досягнення стабільності компонентів ендопротеза за рахунок ревізійного ендопротезування, додаткове виконання МОС при цьому забезпечує стабільність перелому і достовірно зменшує кількість ускладнень в післяопераційному періоді [4,6,10]. З цієї метою розроблені різні моделі ніжок ендопротезів: конічні, циліндричні, модульні моноблокові, з можливістю дистального блокування, частковим та повним пористим покриттям, також розроблені LCP та DCP пластини для МОС різної форми [5,8,10]. Застосовуються такі методики встановлення ендопротеза як цементне, безцементне, блокуюче, МОС може комбінуватись з кістковою ало- та аутопластиком [1,2,10].

Для переломів типу В3 на фоні значного розривлення кісткової тканини разом з ревізійним ендопротезуванням пріоритетним є відновлення кісткової тканини [2,6,10]. В таких випадках рекомендується поєднання цементного, або безцементного реендопротезування з використанням довгої ніжки, в тому числі з можливістю дистального блокування з кістковою ало- або аутопластиком [5,8,10]. Поєднання ревізійного ендопротезування з виконанням МОС достовірно зменшує кількість ускладнень у вигляді утворення псевдоартрозів та нестабільності ендопротеза в післяопераційному періоді [9,10].

Доцільність застосування кісткової пластики при лікуванні ППСК після ЕКС широко обговорюється в сучасній літературі, згідно класичних поглядів її використання стимулює консолідацію перелому, покращує стабільність МОС [3,6,10]. Застосування даного методу добре себе зарекомендувало при лікуванні переломів типу В, у тому числі на фоні збереженої якості кісткової тканини та стабільного ендопротеза [3,5,6]. Клінічно доведено, що використання спонгіозної тканини при лікуванні переломів типу В2, В3 прискорює консолідацію перелому у порівнянні з цементною фіксацією під час ревізійного ендопротезування, при якому рекомендують запобігати потраплянню кісткового цементу в міжфрагментарний простір, а імпакцію спонгіозної тканини виконувати по всій лінії перелому [3,7,9].

Одним із недоліків використання аутотрансплантату є травмування ділянки забору кісткової

тканини, тоді як при використанні алотрансплантатів є ризик трансмісивних захворювань та аутоімунного відторгнення [4,6-8].

В цілому, дискусія щодо тактики лікування ППСК типу В залишає велику кількість питань для подальшого обговорення.

Переломи типу С виникають значно нижче стабільної ніжки ендопротеза і становлять близько 10% від всієї кількості ППСК [4,6]. Лікування даної групи переломів як правило хірургічне, з цією метою можуть використовуватись DCP, LCP пластини, довжина якої дозволяє фіксувати проксимальний кінець пластини до частини діафізу з ніжкою ендопротеза, за допомогою гвинтів або гвинтів і серкляжів, також можливе використання ретроградних блокуючих інтрамедулярних стрижнів [1,2,7].

В літературі запропоновані різні методики планування та лікування ППСК після ЕКС, які іноді мають суперечливий характер, і часто не вирішують повноцінно дану проблему, тому для науковців залишається багато викликів, щодо удосконалення профілактики, діагностики та лікування ППСК після ЕКС.

Література

1. Герцен Г.І. Остеосинтез перипротезних переломів стегнової кістки (тип В1) після ендопротезування кульшового суглоба / Г.І. Герцен, Д.В. Штонда, І.В. Рижак // Журнал Травма. – 2014. – Том 15, №3. – С. 67 – 71.
2. Косяков А. Очерки хирургии тазобедренного сустава / А. Косяков – Киев, 2015. – С. 116 – 134.
3. Лоскутов А.Е. Металлоостеосинтез при переломах бедренной кости у больных с функционирующим эндопротезом тазобедренного сустава / А.Е. Лоскутов, А.Е. Олейник // Травма. – 2013. – Том 14, №2. – С. 12-17.
4. Гайко Г.В. Перипротезні переломи: структура та чинники виникнення / Г.В. Гайко, О.В. Калашніков, О.М. Сулима [та ін.] // Травма – 2014. - Том 15, №3. С 23-26;
5. Carpintero P. Complications of hip fractures: A review / Pedro Carpintero, Ramón Jose Caeiro, Rocio Carpintero [et al.] // World J Orthop. – 2014. - Vol. 18; 5(4). - P.402-411.
6. Franklin J. Risk factors for periprosthetic femoral fracture. Review. / J. Franklin, H. Malchau // Injury. – 2007. - Vol. 38(6) – P.655-660.
7. Marsland D. A Review of Periprosthetic Femoral Fractures Associated With Total Hip Arthroplasty / D. Marsland, S. C. Mears // Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation. – 2013. – Vol. 7. – P 436 – 440.
8. Rayan F. Uncemented revision hip arthroplasty in B2 and B3 periprosthetic femoral fractures - A prospective analysis / F. Rayan, S.Konani, F.S. Haddad // Hip Int. – 2010. - Vol. 20(1). - P.38-42.
9. Lindahl H. Risk factors for failure after treatment of a periprosthetic fracture of the femur / H. Lindahl, H. Malchau, A. Odén [et al.] // J Bone Joint Surg Br. – 2006. - Vol. 88(1). – P. 26-30.
10. Schwarzkopf R. Total Hip Arthroplasty Periprosthetic Femoral Fractures. A Review of Classification and Current Treatment / R. Schwarzkopf, K. Julius, E. Marwin // Bulletin of the Hospital for Joint Diseases. – 2013. – Vol 71 №1. – P.68-78.

Реферат

ПЕРИПРОТЕЗНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА, АКТУАЛЬНОСТЬ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ

Штонда Д.В.

Ключевые слова: перипротезные переломы бедренной кости, эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез;

Среди осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТС) особое место занимают перипротезные переломы бедренной кости (ППБК). По данным различных источников, интраоперационные переломы составляют от 0,3% до 20%, причем их количество значительно увеличивается при бесцементном эндопротезировании, особенно ревизионном. По данным различных стран в среднем ППБК в послеоперационном периоде составляют 1% за весь период функционирования эндопротеза. К факторам, которые повышают риск возникновения ППБК, относят: женский пол, ревматоидный артрит, остеопороз, пожилой возраст. Наиболее применяемая в настоящее время является ванкуверовская классификация ППБК после ЭТС, основанная на локализации перелома, качества костной ткани вокруг ножки эндопротеза и стабильности бедренного компонента. Основным методом лечения ППБК, по данным литературы, является хирургический, при котором приоритетным является восстановление стабильности эндопротеза и перелома, максимальное сохранение костной ткани и ранняя активизация пациента. Согласно современным воззрениям, консервативное лечение проводится пациентам, которые в связи с состоянием здоровья не могут перенести операцию.

Summary

PERIPROSTHETIC FEMUR FRACTURES FOLLOWING HIP REPLACEMENT: RELEVANCE AND WAYS TO SOLVE PROBLEM

Shtonda D.V.

Key words: periprosthetic fracture of the femur, hip arthroplasty, osteosynthesis.

Among the complications of total hip arthroplasty (THA) a special place is ranked by periprosthetic fractures of the femur (PFF). The rate of intra-operative fracture (with cemented or uncemented stems) has been reported as ranging from 1% and 3%-20% respectively 2-7. The exact prevalence of postoperative periprosthetic fracture is more difficult to determine but is estimated to be approximately 1% over the life of the prosthesis. Factors that increase the risk of PFF include: female gender, rheumatoid arthritis, osteoporosis, elderly age. The most commonly used system, the Vancouver Classification, has been reported by C.P.Duncan and B.A.Marsi. The Vancouver classification for PFF takes into consideration fracture location, implant stability and quality of femoral bone. The main method of treatment according to the literature PFF is surgery, in which the priority is to restore the stability of the implant and fracture, the maximum preservation of bone and early activation of the patient. According to modern views, conservative treatment is the option for patients who can not have surgery due to some health contraindications.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 611.813:615.212.7]-018.1-08

Зінько А.В.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БІЛОЇ РЕЧОВИНИ КІНЦЕВОГО МОЗКУ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Аналіз сучасної фахової літератури свідчить про особливе зацікавлення науковців вивченням кінцевого мозку. Наявність новітніх методів дослідження відкриває нові можливості пізнання морфофункціонального стану нервової системи. Патологія мозолистого тіла виникає з різних причин, таких як вроджені, запальні, онкологічні, інфекційні захворювання, травматичні пошкодження, метаболічні та судинні розлади, вплив токсичних речовин. Метою дослідження було проведення аналізу стану наукових знань щодо структурних та функціональних особливостей білої речовини кінцевого мозку за умов фізіологічної норми та при патологічних станах. До сьогодні важливим залишається вивчення вікових, статевих та конституційних особливостей структур головного мозку в нормі. Суперечливими є дані щодо морфологічного стану білої речовини кінцевого мозку доношених і недоношених дітей. Низка праць присвячена віковим змінам білої речовини кінцевого мозку в нормі та за умов патології. Враховуючи дані наукової фахової вітчизняної та закордонної літератури, можна стверджувати, що проблема морфофункціональних особливостей білої речовини кінцевого мозку за умов фізіологічної норми та під впливом екзо- та ендопатогенних факторів є важливою як для морфологів, так і для клініцистів. Багато питань цієї проблеми є дискусійними, вимагають як найскорішого вирішення шляхом проведення експериментальних та клінічних досліджень. Знання анатомії мозолистого тіла за умов фізіологічної норми та за умов патології має важливе значення для радіологів, щоб встановити хворобу на ранній стадії і допомогти клініцисту обрати оптимальні терапевтичні дії.

Ключові слова: біла речовина кінцевого мозку, морфологія.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті», № державної реєстрації 0110U001854.

Вступ

Аналіз сучасної фахової літератури свідчить про особливе зацікавлення науковців вивченням кінцевого мозку [4, 5, 6, 24, 28]. Наявність новітніх методів дослідження відкриває нові можливості пізнання морфофункціонального стану нервової системи [2, 3, 23]. Мозолисте тіло людини складається з 200-250 мільйонів аксонів [22]. Патологія мозолистого тіла виникає з різних причин, таких як вроджені, запальні, онкологічні, інфекційні захворювання, травматичні пошкодження, метаболічні та судинні розлади, вплив токсичних речовин. Мозолисте тіло або певна частина його можуть бути порушеними вибірково. Численні вади мозолистого тіла виявляються часто під час КТ і МРТ. Знання анатомії мозолистого тіла за умов фізіологічної норми та за умов патології має важливе значення для радіологів,

щоб встановити хворобу на ранній стадії і допомогти клініцисту обрати оптимальні терапевтичні дії.

В той час, як численні зарубіжні морфологи активно вивчають анатомію променистого вінця і мозолистого тіла [10,11,16,18], трапляються лише поодинокі повідомлення у вітчизняній фаховій літературі щодо окресленого вище питання [1,7].

Спираючись на вітчизняні та закордонні дані фахової літератури, метою дослідження було проаналізувати стан наукових знань щодо структурних та функціональних особливостей білої речовини кінцевого мозку за умов фізіологічної норми та при патологічних станах.

До сьогодні важливим залишається вивчення вікових, статевих та конституційних особливостей структур головного мозку в нормі [1,7]. Авто-

рами встановлено у дітей чітку залежність розмірів і будови мозолистого тіла від форми голови. Найширший діапазон індивідуальних відмінностей виявлено у підлітків до 17 років, що пояснюється інтенсивним розвитком саме в цей період складних комплексних рухів, із формуванням зв'язків між окремими центрами [7]. Суперечливими є дані щодо морфологічного стану білої речовини кінцевого мозку доношених і недоношених дітей [8,25]. На думку деяких дослідників, мікроструктура білої речовини кінцевого мозку недоношених дітей значно змінена, що підтверджує вірогідна різниця морфометричних показників при статистичному опрацюванні [25]. Недоношені діти мають високий ризик розвитку черепно-мозкової травми та порушення розвитку нервової системи, що часто виявляється при звичайній магнітно-резонансній томографії. У 70 новонароджених (39 хлопчиків і 31 дівчинка) було досліджене мозолисте тіло. Виявлено морфологічні зміни білої речовини недоношених новонароджених, зокрема вірогідне відхилення морфометричних параметрів мозолистого тіла.

Інша праця [8] свідчить, що мікроструктурна організація мозолистого тіла новонародженої дитини не залежить від недоношеності.

Цікавими є результати дослідження залежності анатомічного розташування низхідних шляхів у променистому вінці в нормі [9,13]. Авторами встановлено соматотопічну організацію нервових волокон в променистому вінці кінцевого мозку шляхом визначення відстані між волокнами, відповідальними за верхні та нижні кінцівки. У присередньо-бічному напрямку середня відстань між волокнами кірково-спинномозкового шляху для верхніх і нижніх кінцівок становила 2,41 мм на верхньому рівні променистого вінця і 1,21 мм на нижньому рівні променистого вінця. У передньо-задньому напрямку, середня відстань між волокнами кірково-спинномозкового шляху для верхніх і нижніх кінцівок становила 5,23 мм на верхньому рівні променистого вінця і 4,47 мм на нижньому рівні променистого вінця. Наведені результати показують, що анатомічне розташування і соматотопічна організація волокон кірково-спинномозкового шляху для верхньої та нижньої кінцівок наступна: волокна для верхньої кінцівки розташовані спереду і вбік від волокон для нижньої кінцівки в променистому вінці нормального людського мозку, відстані між волокнами верхньої та нижньої кінцівок зменшуються в міру опускання від верхнього до нижнього рівня променистого вінця.

Низка праць присвячена віковим змінам білої речовини кінцевого мозку в нормі та за умов патології [26, 27]. Зокрема досліджено потенціал кореляції вікових змін білої речовини кінцевого мозку і площі поперечного перерізу мозолистого тіла. У 578 пацієнтів шляхом застосування магнітно-резонансної томографії (МРТ) визначено площу поперечного перерізу в 5-ти ділянках мозолистого тіла. Встановлено вірогідну кореляцію

між площею поперечного перерізу ділянки валика мозолистого тіла і морфологічними змінами білої речовини кінцевого мозку. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів було відзначено зменшення площі профілю всього мозолистого тіла, а також його різних частин. Абсолютна кількість нервових волокон значно зменшувалась в лобовій і потиличній частинах мозолистого тіла. Аналіз морфометричних показників нервових волокон, аксонів, їхніх мієлінових оболонок вказує на те, що в деяких ділянках зменшується кількість аксонів, зменшується також товщина мієлінової оболонки, але в окремих ділянках спостерігається набухання аксонів, їх набряк, розширення мієлінових оболонок за рахунок набряку і розширення.

Морфометричним дослідженням мозолистого тіла присвячено чимало праць [12,20]. Визначення співвідношення загального об'єму, площі і довжини головного мозку дорослих і дітей до ширини різних відділів мозолистого тіла в нормі та патології показало, що за умов патологічних станів параметри головного мозку дорослих вірогідно не змінюються [12]. При цьому ширина різних відділів мозолистого тіла вірогідно зростає, що, відповідно, призводить до вірогідної зміни (на 20%) співвідношення об'єму, площі і довжини до ширини мозолистого тіла. У дітей спостерігається вірогідна зміна параметрів головного мозку і мозолистого тіла. Зміну розмірів мозолистого тіла автори пояснюють надмірною мієлінізацією нервових волокон (аксонів), збільшенням кількості позаклітинної речовини, вакуолізацією. Автори припускають також, що зміни морфометричних параметрів головного мозку в цілому і мозолистого тіла зокрема зумовлені процесами апоптозу клітин, але підкреслюють, що останнє вимагає підтвердження в подальших глибших дослідженнях.

У фаховій літературі є повідомлення про вивчення мікроструктурних пошкоджень білої речовини кінцевого мозку методом просторової статистики [15]. Дослідження виконано у 26 здорових (контрольних) осіб і у 28 (13 чоловіків і 15 жінок) пацієнтів з розладами поведінки та емоцій. Результати досліджень свідчать про статистично вірогідне зниження фракційної анізотропії в коліні та в дзюбі мозолистого тіла ($p < 0,05$), а також в пучках променистого вінця правої і лівої лобових часток півкуль кінцевого мозку ($p < 0,002$) у пацієнтів з розладами поведінки та емоцій, у порівнянні з контрольною групою. Авторами не зафіксовано кореляцію змін білої речовини з віком або супутніми захворюваннями.

Значне зменшення об'єму мозолистого тіла спостерігається у пацієнтів з біполярними розладами [14]. Було обстежено 21 особу віком $44,4 \pm 7,5$ років (48% жінок) з біполярними розладами методом магнітно-резонансної томографії (МРТ). 34 особи склали контрольну групу. Було створено тривимірні моделі з метою візуалізації більшої поверхні мозолистого тіла. Резуль-

тати дослідження показали значне стоншення і зменшення площі мозолистого тіла у пацієнтів з біполярними розладами. Особливе відхилення значень показників від норми виявлено в коліні та валику мозолистого тіла. Морфологічно спостерігали значне стоншення мієлінових оболонок нервових волокон. Зміни морфометричних параметрів мозолистого тіла виявлено і при вродженій сліпоті. Розроблено модель вивчення різних патологічних станів рухових нейронів за допомогою аналізу стану мозолистого тіла [17].

Черепно-мозкова травма часто викликає травматичне uszkodження аксонів білої речовини кінцевого мозку [19]. В експерименті на білих щурах вивчали морфологічні зміни мозолистого тіла за станом олігодендроцитів та мієлінової оболонки нервових волокон. Застосовували також метод нейровізуалізації. Травму наносили в ділянці дзьоба мозолистого тіла. Впродовж першого тижня після травми магнітно-резонансна томографія показала, що осьовий коефіцієнт дифузії в мозолистому тілі зменшується, спостерігається гіпертрофія мікроглії, гіпертрофія астроцитів, проліферація олігодендроцитів. При електронномікроскопічному дослідженні виявлено дегенерацію аксонів, демієлінізацію нервових волокон.

У поодиноких працях розглядають топографічні аспекти анатомії мозолистого тіла в нормі та за умов токсичних впливів [21]. Проаналізувавши стан мієліну, мікроглії та астроцитів, автори роблять висновок, що за умов токсичного впливу найперше структурні зміни розвиваються у крайових ділянках мозолистого тіла, а згодом проникають у товщу мозолистого тіла.

Висновки

Враховуючи наведені вище дані наукової фахової вітчизняної та закордонної літератури, можна стверджувати, що проблема морфофункціональних особливостей білої речовини кінцевого мозку за умов фізіологічної норми та під впливом екзо- та ендопатогенних факторів є важливою як для морфологів, так і для клініцистів. Багато питань цієї проблеми є дискусійними, вимагають якнайскорішого вирішення шляхом проведення експериментальних та клінічних досліджень.

Література

1. Бабич Л. В. Вікові, статеві та конституціональні особливості структур головного мозку здорового населення (огляд літератури) / Л. В. Бабич // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 22–228.
2. Бекесевич А. М. Морфометричний аналіз ангіоархітектоники кори мозочка за умов впливу опію / А. М. Бекесевич // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 4, № 46. – С. 68–71.
3. Зінько А. В. Вплив опію на ультраструктуру промістного вінця кінцевого мозку в експерименті / А. В. Зінько, Л. Р. Матешук-Вацеба // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 4, № 47. – С. 127–130.
4. Коржевский Д. Э. Постимическая пролиферация клеток конечного мозга и проблема постнатального нейрогенеза / Д. Э. Коржевский, О. В. Кирик, Т. Д. Власов // Всероссийская конференция с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». 2-3 декабря 2010 года. – 2010. – С. 388–390.

5. Обухов Д. К. Современные представления о развитии, структуре и эволюции неокортекса конечного мозга млекопитающих животных и человека / Д. К. Обухов // Вопросы морфологии XXI века. – 2008. – № 1. – С. 200–233.
6. Обухов Д. К. Современные представления об эволюции конечного мозга позвоночных животных / Д. К. Обухов, Е. В. Обухова, Е. В. Пушина // Международный журнал экспериментального образования. – № 6 / 2012. – С. 19–21.
7. Струкова С. С. Индивидуальные различия и возрастная динамика анатомометрических показателей глубоких структур головного мозга в детском возрасте по данным магнитно-резонансной томографии: автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук: специальность 14.00.02 «Анатомия человека» / С. С. Струкова. – Оренбург, 2006. – 30 с.
8. Shim S. Y. Altered microstructure of white matter except the corpus callosum is independent of prematurity / S. Y. Shim, H. J. Jeong, D. W. Son // Neonatology. – 2012. – Vol. 102 (4). – P. 309–315.
9. Kwon H. G. Anatomical location and somatotopic organization of the corticospinal tract in the corona radiata of the normal human brain: a diffusion tensor tractography study / H. G. Kwon, J. H. Yang, J. B. Park // Neuroreport. – 2014. – Vol. 25(9). – P. 710–714.
10. Beltran-Marin M. Transient restricted diffusion in the splenium of the corpus callosum after brain surgery / M. Beltran – Marin, N. Sadeghii // JBR-BTR. – 2013. – Vol. 96, № 2. – P. 92.
11. Christova R. Agenesis of corpus callosum – a review / R. Christova // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 29–36.
12. Wignall E. L. Corpus callosum morphology and microstructure assessed using structural MR imaging and diffusion tensor imaging: initial findings in adults with neurofibromatosis type 1 / E. L. Wignall, P. D. Griffiths, N. G. Papadakis // Am J. Neuroradiol. – 2010. – Vol. 31(5). – P. 856–861.
13. Jang S. H. The anatomical location of the corticobulbar tract in the corona radiata in the human brain: Diffusion tensor tractography study / S. H. Jang, J. P. Seo // Neurosci lett. – 2015. – Vol. 590. – P. 80–83.
14. Bearden C.E. Mapping corpus callosum morphology in twin pairs discordant for bipolar disorder / C.E. Bearden, T. G. van Erp, R. A. Dutton [et al.] // Cereb Cortex. – 2011. – Vol. 21 (10). – P. 2415–2424.
15. Carrasco J. L. Microstructural white matter damage at orbitofrontal areas in borderline personality disorder / J. L. Carrasco, K. Tajima-Pozo, M. Diaz-Marsá [et al.] // J. Affect Disord. – 2012. – Vol. 139 (2). – P. 149–153.
16. Di Paola M. Multimodal MRI analysis of the corpus callosum reveals white matter differences in presymptomatic and early Huntington's disease / M. Di Paola, E. Luders, A. Cherubini [et al.] // Cereb. Cortex. – 2012. – Vol. 22 (12). – P. 2858–2866.
17. Müller H. P. Neuroanatomical patterns of cerebral white matter involvement in different motor neuron diseases as studied by diffusion tensor imaging analysis / H. P. Müller, A. Unrath, H. J. Huppertz [et al.] // Amyotroph Lateral Scler. – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 254–264.
18. Dhamija R. Novel de novo SPOCK1 mutation in a proband with developmental delay, microcephaly and agenesis of corpus callosum / R. Dhamija, J. M. Graham Jr, N. Smaoui [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2014. – Vol. 57 (4). – P. 181–184.
19. Sullivan G. M. Oligodendrocyte lineage and subventricular zone response to traumatic axonal injury in the corpus callosum / G. M. Sullivan, A. J. Mierzwa, N. Kijpalsaratana [et al.] // J. Neuropathol Exp. Neurol. – 2013. – Vol. 72 (12). – P. 1106–1125.
20. Abdul-Kreem I. A. Regional corpus callosum morphometry: effect of field strength and pulse sequence / I. A. Abdul-Kreem, A. Stancak, L. M. Parkes, V. Sluming // J. Magn. Reson. Imaging. – 2009. – Vol. 30 (5). – P. 1184–1190.
21. Schmidt T. Regional heterogeneity of cuprizone-induced demyelination: topographical aspects of the midline of the corpus callosum. / T. Schmidt, H. Awad, A. Slowik [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2013. – Vol. 49 (1). – P. 80–88.
22. Fittsiori A. The corpus callosum: white matter or terra incognita / A. Fittsiori, D. Nguyen, A. Karentzos [et al.] // Br. J. Radiol. – 2011. – Vol. 84 (997). – P. 5–18.
23. Oğuz K. K. Tract-based spatial statistics of diffusion tensor imaging in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum reveals widespread white matter changes / K. K. Oğuz, E. Sanverdi, A. Has [et al.] // Diagn. Interv. Radiol. – 2013. – Vol. 19 (3). – P. 181–186.
24. De Bruïne F. T. Tractography of white-matter tracts in very preterm infants: a 2-year follow-up study / F. T. De Bruïne, G. Van Wezel-Meijler, L. M. Leijser [et al.] // Dev. Med. Child. Neurol. – 2013. – Vol. 55 (5). – P. 427–433.
25. Liu Y. White matter abnormalities are related to microstructural changes in preterm neonates at term-equivalent age: a diffusion tensor imaging and probabilistic tractography study / Y. Liu, A. Aeby, D. Balériaux [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 839–845.

26. Ryberg C. White matter changes contribute to corpus callosum atrophy in the elderly: the LADIS study / C. Ryberg, E. Rostrup, K. Sjöstrandn [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2008. – Vol 29 (8). – P. 1498–1504.
27. Wohlschlaeger J. White matter changes in HIV-1 infected brains: a combined gross anatomical and ultrastructural morphometric investigation of the corpus callosum / J. Wohlschlaeger, E. Wenger, P. Mehraein, S. Weis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111 (5). – P. 422–429.
28. Yu D. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study / D. Yu, K. Yuan, L. Zhao [et al.] // *NMR Biomed.* – 2013. – Vol. 26 (9). – P. 1103–1112.

Реферат

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА КОНЕЧНОГО МОЗГА В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ
Зинько А.В.

Ключевые слова: белое вещество конечного мозга, морфология.

Анализ современной научной литературы свидетельствует об особом интересе ученых к изучению конечного мозга. Наличие новейших методов исследования открывает новые возможности познания морфофункционального состояния нервной системы. Патология мозолистого тела возникает по разным причинам, таким как врожденные, воспалительные, онкологические, инфекционные заболевания, травматические повреждения, метаболические и сосудистые расстройства, влияние токсических веществ. Целью исследования было проведение анализа состояния научных знаний о структурных и функциональных особенностях белого вещества конечного мозга в условиях физиологической нормы и при патологических состояниях. До сих пор важным остается изучение возрастных, половых и конституциональных особенностей структур головного мозга в норме. Противоречивы данные о морфологическом состоянии белого вещества конечного мозга доношенных и недоношенных детей. Ряд работ посвящен возрастным изменениям белого вещества конечного мозга в норме и в условиях патологии. Учитывая данные научной отечественной и зарубежной литературы, можно утверждать, что проблема морфофункциональных особенностей белого вещества конечного мозга в условиях физиологической нормы и под влиянием экзо- и эндопатогенных факторов является важной как для морфологов, так и для клиницистов. Многие вопросы по этой проблеме дискуссионны и требуют скорейшего решения путем проведения экспериментальных и клинических исследований. Знание анатомии мозолистого тела в условиях физиологической нормы и в условиях патологии имеет большое значение для радиологов, чтобы установить болезнь на ранней стадии и помочь клиницисту выбрать оптимальные терапевтические действия.

Summary

MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF FOREBRAIN WHITE MATTER IN NORMAL AND PATHOLOGICAL VARIANTS

Zinko A. V.

Key words: forebrain white matter, morphology.

Analysis of current relevant literature demonstrates a special interest of researchers in studying forebrain. The availability of new investigation methods opens up new possibilities in studying morpho-functional state of the nervous system. The pathology of the corpus callosum can be caused by a number of factors including congenital, inflammatory, cancerous, infectious diseases, traumatic injury, metabolic and vascular disorders, and exposure to toxic substances. The purpose of the study was to analyze the data available on structural and functional characteristics of the forebrain white matter in normal variants and pathological conditions. Nowadays the issues on age, sexual and constitutional peculiarities of the brain structures in normal variants are still urgent. There are conflicting data about the morphological status of forebrain white matter in term and preterm infants. There are a number of works devoted to the age-related changes in the forebrain white matter in normal development and in pathological conditions. According to the research reports, the problem of morphological features of the forebrain white matter in normal development and under the influence of exo- and endopathogenic factors is important both for morphologists and for clinicians. A lot of questions on this issue are controversial and require a solution as soon as it is possible by means of experimental and clinical studies. Studying the anatomy of the corpus callosum in physiological normal development and under the influence of pathological factors is important for radiologists to determine the disease at its early stage and to help clinicians to make the optimal therapeutic choice.

УДК 579.61

Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н., Брозь Р.В.

ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

ННЦ «Институт биологии» Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко
Сумской государственной университет

В обзоре приводятся данные экспериментальных исследований физиологических функций микрофлоры кишечника человека в норме и при различных патологиях. Взаимоотношения микрофлоры с организмом достаточно сложны и реализуются на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне. Особенно актуальным является изучение роли микробиома в этиопатогенезе самых различных заболеваний человека - синдрома раздраженного кишечника, неспецифического язвенного колита, сахарного диабета 1 и 2 типа, ожирения, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: микробиом, функции микрофлоры кишечника.

На современном этапе научное сообщество рассматривает микрофлору организма как отдельный обособленный орган, обладающий множественными функциями, которые играют важную роль в поддержании здоровья человека. Наиболее многочисленной частью нашего организма является микрофлора пищеварительного тракта – симбиотическое сообщество микроорганизмов, сформированное в процессе многовековой ко-эволюции организма человека и микроорганизмов. Пищеварительный тракт представляет собой открытую систему, постоянно взаимодействующую с микроорганизмами окружающей среды, в основном за счет поступления пищи и воды. Огромная площадь слизистого барьера пищеварительного тракта заселяется микроорганизмами практически сразу после рождения человека, и на протяжении всей жизни микробные ассоциации являются важнейшим микроразнообразием фактором для поддержания здоровья [5-7]. Пищеварительный тракт является резервуаром более 1000 видов микроорганизмов, которые относятся к доменам бактерий, архей и эукариот. Надорганизменный симбиотический коллектив микроорганизмов включает в себя не только клетки тех или иных микроорганизмов, но и коллективную систему генов всех триллионов клеток, проживающих в нашей желудочно-кишечной экосистеме. Вся система генов сообщества микроорганизмов получила название кишечный микробиом. Человеческий микробиом состоит из бактерий, архей, вирусов и эукариотических микроорганизмов, которые колонизируют наш организм. Эти микроорганизмы имеют огромный потенциал для воздействия на нашу физиологию и здоровье.

В последние годы изучению человеческого микробиома способствовали технологические достижения с развитием молекулярно-биологических методов исследования [65]. В большинстве исследований, бактериальные компоненты микробной популяции идентифицируются секвенированием 16S рибосомальных РНК-генов с последующим сравнением с известными базами данных. Метагеномное секвенирование микробной ДНК дало возможность

оценить генетический потенциал популяции микроорганизмов. Другие методики для анализа микробиома - транскриптомный, протеомный и метаболомный - предоставляют дополнительную информацию на различных уровнях микробной физиологии [13, 34, 41, 59].

Значение кишечного микробиома для организма человека трудно переоценить. Исследованиями функций микробиоты пищеварительного тракта человека занимаются очень давно, и многие описаны достаточно полно в научной литературе [2, 4, 28]. К основным физиологическим функциям нормальной микрофлоры относятся:

Пищеварительная, энергетическая и морфокинетическая (энергообеспечение эпителия, тепловое обеспечение организма, регуляция перистальтики кишечника, дифференцировки и регенерации эпителиальных тканей слизистой оболочки). Процесс пищеварения условно можно разделить на собственное, осуществляемое собственными ферментами организма, и симбиотическое пищеварение, происходящее при непосредственном участии кишечной микрофлоры. Микрофлора кишечника участвует в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов - крахмал, олиго- и полисахариды (в том числе и целлюлоза), а также белков и жиров. Невсосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы в слепой кишке подвергаются более глубокому бактериальному ферментированию. Конечные продукты, образующиеся в результате этого процесса, оказывают различное влияние на состояние здоровья человека. Например, масляная кислота (бутират) необходима для нормального существования и функционирования клеток слизистой оболочки кишечника, является важным энергетическим субстратом и регулятором пролиферации и дифференцировки энтероцитов, а также влияет на процессы всасывания воды, натрия, хлора, кальция и магния. Вместе с другими летучими жирными кислотами он оказывает влияние на моторику толстой кишки, в одних случаях ускоряя ее, в других — замедляя. Обладает антиканцерогенным, иммуномодули-

рующим и противовоспалительным действием. Среди важнейших системных функций микрофлоры — поставка субстратов глюконеогенеза, липогенеза, а также участие в метаболизме белков и рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул. Превращение холестерина в невсасывающийся в толстой кишке копростанол и трансформация билирубина в стеркобилин и уробилин возможны только при участии бактерий, находящихся в кишечнике. При расщеплении полисахаридов и гликопротеинов внеклеточными микробными гликозидазами образуются, помимо прочего, моносахариды (глюкоза, галактоза и т. д.), при окислении которых в окружающую среду выделяется в виде тепла не менее 60% их свободной энергии. Под действием нормальной микрофлоры в подвздошной кишке происходит деконъюгация 90% желчных кислот с последующим обратным всасыванием и повторным участием в пищеварении. Оставшиеся в кале желчные кислоты обеспечивают нормальную гидратацию каловых масс [2, 4, 6].

Регуляция двигательной функции кишечника. На перистальтику кишечника микрофлора может влиять по-разному. С одной стороны, за счет стимуляции синтеза окиси азота и активации клеток кишечника может замедлять моторику в тонкой кишке и проксимальных отделах толстой кишки. С другой стороны, короткоцепочечные жирные кислоты, синтезирующиеся микрофлорой, в дистальных отделах толстой кишки стимулируют усиление моторики [4, 7].

Биосинтетическая функция. Микроорганизмы, населяющие кишечник человека и животных, продуцируют и утилизируют многие витамины. Микрофлора участвует в синтезе важных биологически-активных веществ: витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), фолиевой кислоты, витамина К и др. Человеческий организм получает витамины в основном с пищей растительного или животного происхождения. Витамины в норме всасываются в тонкой кишке и частично утилизируются кишечной микрофлорой. Примечательно, что наиболее важную роль для человека в этих процессах играют микробы тонкой кишки, так как продуцируемые ими витамины могут эффективно всасываться и поступать в кровоток, тогда как витамины, синтезирующиеся в толстой кишке, практически не всасываются. Подавление микрофлоры (например, антибиотиками) снижает и синтез витаминов. Наоборот, создание благоприятных для микроорганизмов условий, например, при употреблении в пищу достаточного количества пребиотиков, повышает обеспеченность макроорганизма витаминами. Кишечные палочки, бифидо- и лактобактерии выполняют витаминообразующую функцию (участвуют в синтезе и всасывании витаминов К, группы В, фолиевой и никотиновой кислот). По способности синтезировать витамины кишечная палочка превосходит все остальные бактерии

кишечной микрофлоры, синтезируя тиамин, рибофлавин, никотиновую и пантотеновую кислоты, пиридоксин, биотин, фолиевую кислоту, цианокобаламин и витамин К. Бифидобактерии синтезируют аскорбиновую кислоту, бифидо- и лактобактерии способствуют всасыванию кальция, витамина D, улучшают всасывание железа (благодаря созданию кислой среды). Наиболее изучены в настоящее время аспекты, связанные с синтезом кишечной микрофлорой фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и витамина К. Фолиевая кислота (витамин В₉), поступающая с продуктами питания, эффективно всасывается в тонкой кишке. Синтезирующийся в толстой кишке представителем нормальной кишечной микрофлоры фолат идет исключительно для ее собственных нужд и не утилизируется макроорганизмом. Тем не менее, синтез фолата в толстой кишке может иметь большое значение для нормального состояния ДНК энтероцитов. Кишечные микроорганизмы, синтезирующие витамин В₁₂, обитают как в толстой, так и в тонкой кишке. Среди этих микроорганизмов наиболее активны в данном аспекте представители *Pseudomonas* и *Klebsiella* sp. Однако возможностей микрофлоры для полной компенсации гиповитаминоза В₁₂ оказывается недостаточно. С содержанием в просвете толстой кишки фолата и кобаламина, полученных с пищей или синтезированных микрофлорой, связана способность эпителия кишечника противостоять процессам канцерогенеза. Предполагается, что одной из причин более высокой частоты опухолей толстой кишки, по сравнению с тонкой, является недостаток цитопротекторных составляющих, большинство из которых всасывается в средних отделах пищеварительного тракта. Среди них — витамин В₁₂ и фолиевая кислота, которые совместно определяют стабильность клеточных ДНК, в частности ДНК клеток эпителия толстой кишки. Даже незначительный дефицит этих витаминов, не вызывающий анемию или другие тяжелые последствия, тем не менее, приводит к значимым aberrациям в молекулах ДНК клеток, способных стать основой канцерогенеза. Известно, что недостаточное поступление витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки в популяции. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, раку толстой кишки. Риск толстокишечного канцерогенеза повышается при низком потреблении пищевых волокон и овощей, обеспечивающих нормальное функционирование кишечной микрофлоры, синтезирующей трофические и протективные в отношении толстой кишки факторы. Витамин К существует в нескольких разновидностях и необходим человеческому организму для синтеза различных кальций-связывающих белков. Источником витамина К₁, филлохинона, являются продукты растительного происхождения, а витамин К₂, группа соедине-

ний менахинонов, синтезується в тонкій кишці людини. Мікробний синтез вітаміна K_2 стимулюється при недостатку філохінона в дієті і повністю здатний його компенсувати. В той же час недостатність вітаміну K_2 при зниженій активності мікрофлори погано коригується дієтичними заходами. Таким чином, синтетичні процеси в кишечнику є пріоритетними для забезпечення макроорганізму цим вітаміном. [1, 2, 5, 7].

Формування колонізаційної резистентності слизової оболонки кишечника, противірусна захист. Мікрофлора, колонізуюча траварильний тракт, створює сприятливе середовище для росту і колонізації слизової оболонки патогенними видами. Механізм цього явища полягає в конкуренції мікрофлори за харчові речовини і рецепторні ділянки зв'язування і адгезії, а також за рахунок синтезу різних біологічно-активних речовин. Протективна роль сапрофітної флори реалізується як на місцевому, так і на системному рівнях. Так, бифідобактерії за рахунок ферментації оліго- і полісахаридів продуцують молочну кислоту і ацетат, які створюють кислу середовище. За рахунок утворення органічних кислот і зниження рН середовища товстої кишки до 5,3–5,8, симбіотична мікрофлора захищає людину від колонізації екзогенними патогенними мікроорганізмами і гальмує ріст існуючих в кишечнику патогенних, гнильних і газоутворюючих мікроорганізмів. Симбіотична мікрофлора секретує речовини-інгібітори росту патогенних бактерій, що підвищує резистентність організму до різних кишечних інфекцій: лізоциму, бактеріоцину, антимікробні пептиди, перекис водороду, які мають бактеріцидну і бактеріостатичну активність. Низькомолекулярні метаболіти сахаролітичної мікрофлори, в першу чергу летучі жирні кислоти, також мають помітний бактеріостатичний ефект [4, 6].

Імунomodulatory функція. Найбільш повно вивчена на моделях гнотобіологічних (стерильних) тварин. Показано, що у гнотобіологічних тварин відзначається недорозвиток лімфоїдної і гемопоетичної тканини, відзначаються порушення з боку головного мозку, истончається стінка кишечника, знижується реактивність фагоцитів, розвивається гіпогаммаглобулінемія [3, 31]. Резидентна кишечна флора, має достатньо високі імуногенні властивості, що стимулює розвиток лімфоїдного апарату кишечника і місцевого імунітету, а також призводить до системного підвищення тону імунної системи з активацією клітинного і гуморального ланцюгів імунітету. Системна стимуляція імунітету — одна з найважливіших функцій мікрофлори. Вперше, слизова кишечника, особливо товстої кишки (внаслідок найбільш масивного засе-

лення бактеріями), обильно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами, т.е., фактично, знаходиться в стані постійного хронічного запалення [3, 14]. Це постійне запалення забезпечує формування клітинного пулу для ефективного захисту бар'єрної тканини при проникненні патогенної мікрофлори. Во-вторых, під впливом нормальної мікрофлори синтезуються секреторні антитіла IgA , реагуючі на найбільш поширені антигенні детермінанти. Це забезпечує протективну функцію в відношенні багатьох патогенів. І нарешті, в-третьих, в кишечнику постійно знаходиться близько 60-70% всіх лімфоцитів людини, які рециркулюють по всьому організму. Контакт з мікрофлорою кишечника може призводити до активації різних клонів лімфоцитів. І в залежності від того, які властивості набули імунні клітини, буде визначатися їх вплив на весь організм. Крім того, мікрофлора здатна формувати пулу лімфоцитів, які виступають регуляторними клітинами і підтримують стан толерантності до нормальних представителів мікрофлори і багатьох харчових антигенів. Порушення цих процесів може призводити до розвитку різних запалювальних, аутоімунних і алергічних процесів [15, 38, 75]. Системні дії можуть впливати і виробляються в кишечнику під впливом мікрофлори різні біологічно активні речовини, зокрема, цитокини. Модуляція імунної реакції бифідобактеріями в ранньому дитячому віці призводить до зниження ризику розвитку харчової алергії. Лактобацилли зменшують активність пероксидази, надаючи антиоксидантний ефект, мають протипухлинну активність, стимулюють продукцію секреторного імуноглобуліну А, гальмують ріст патогенної мікрофлори і стимулюють ріст лакто- і бифідофлори, надають протівірусну і антибактеріальну дію. З представителів ентеробактерій найбільш важливе значення має *Escherichia coli*, яка виробляє колицини, за рахунок чого гальмує ріст шигелл, сальмонелл, клебсієлл, серрацій, ентеробактерів і надає незначительний вплив на ріст стафілококів і грибів. Також кишечна паличка сприяє нормалізації мікрофлори після антибактеріальної терапії, запалювальних і інфекційних захворювань. Ентерококи (*Enterococcus avium*, *faecalis*, *faecium*) стимулюють місцевий імунітет за рахунок підвищення синтезу секреторних антитіл плазмоцитами, звільнення інтерлейкінів- 1β і -6, γ -інтерферону; мають протипухлинну і антимікробну дію. Таким чином, наряду з низьким рН шлункового соку, моторної і секреторної активністю тонкої кишки, симбіотична мікрофлора відноситься до важ-

нейшим природным факторам иммунитета [3, 38].

Детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций и соединений, антимутагенная активность (повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам), разрушение мутагенов). Кишечная микрофлора принимает участие в инактивации и выведении ядовитых соединений, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов и др.). С одной стороны, микрофлора представляет собой массивный сорбент, выводя из организма токсические продукты с кишечным содержимым, а с другой — катаболизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд [4-7].

Регуляция поведенческих реакций. Показано, что микробиота пищеварительного тракта принимает активное участие в регуляции поведенческих реакций организма, в том числе аппетита, сна, настроения [39, 69].

В последние годы активно изучаются такие функции микрофлоры, как:

- Регуляция репликации и экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток.

- Обеспечение гомеостаза симбиотических взаимоотношений прокариотических и эукариотических клеток.

- Участие микробиома в этиопатогенезе различных заболеваний человека.

Таким образом, взаимоотношения микро- и макроорганизма достаточно сложны и реализуются на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне. В связи с открытиями новых функций микрофлоры, особенно актуальным является изучение роли микробиома в этиопатогенезе самых различных заболеваний. Манипуляции этими взаимосвязями могут оказаться критическими как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний человека - синдрома раздраженного кишечника (СРК), неспецифического язвенного колита (болезнь Крона), сахарного диабета 1 и 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Показано, что воспалительные заболевания кишечника часто ассоциированы с изменениями микрофлоры [51]. При болезни Крона было обнаружено увеличение количества энтеробактерий, *Pasteurellaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, *Veillonellaceae* и *Gemellaceae* и снижение *Bifidobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Clostridiales* и *Bacteroidales* в микробиоценозе повздошной и ободочной кишки. Развитие дисбактериоза положительно коррелировало с клинической картиной заболевания у пациентов. Кроме того, сравнение микробиомов пациентов,

которые принимали антибиотики, и пациентов без воздействия антибиотиков показало, что применение антибиотиков усиливало дисбактериоз при болезни Крона [73]. В работе Haberman и соавт. [63] показано, что экспрессия генов хозяина и микробиома из подвздошной и ободочной кишки у пациентов с болезнью Крона может прямо влиять на патогенез этого заболевания. При этом активируются гены, индуцирующие провоспалительные сигналы и подавляются гены, участвующие в противовоспалительной сигнализации. Следует отметить, что увеличение экспрессии гена двойной оксидазы DUOX2 коррелировало с увеличением группы *Proteobacteria*, в то время как снижение экспрессии гена APOA1 было связано с изменениями группы *Firmicutes*. Анализ показал корреляцию между представительством бактериальных таксонов, экспрессией генов и клинической картиной заболевания у пациентов с болезнью Крона [63]. С другой стороны, полезные бактерии - бифидобактерии, лактобактерии и бактероиды - могут улучшить состояния при воспалительных заболеваниях кишечника, что показано в клинических исследованиях и в эксперименте на мышинных моделях [66]. Продукты и метаболиты бактерий, такие как полисахариды PSA *B. fragilis* и короткоцепочечные жирные кислоты, оказывали сильный противовоспалительный эффект в экспериментальных моделях воспалительных заболеваний кишечника на мышах [57, 70].

Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, является ярким примером заболевания человека, которое развивается в результате критических изменений микрофлоры кишечника и эффективно лечится методом фекальной трансплантации [55, 58]. В перспективном клиническом исследовании, у пациентов с рецидивирующей *Clostridium difficile* инфекцией, были предварительно выделены три группы: группа, где использована стандартная терапия ванкомицином; группа, где терапия ванкомицином сочеталась с последующим промыванием кишечника; группа, где терапия ванкомицином сочеталась с последующим промыванием кишечника и инфузией донорского стула в двенадцатиперстную кишку [37]. Исследование было досрочно прекращено после промежуточного анализа из-за значительного превосходства фекальной трансплантации. Анализ микробиоценоза больных показал, что после трансплантации микрофлора реципиента становится более похожей на донорскую, и характеризуется увеличением численности *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и снижением численности *Proteobacteria* [46]. При этом показано, что для трансплантации может быть использована микробиота не только от донора после колоноскопии, а и бактериальные культуры, поддерживаемые в лабораторных условиях [47].

Роль микрофлоры при синдроме раздраженного кишечника (СРК) активно изучается, а методы лечения, направленные на коррекцию

микрофлоры, включая диетическое питание, пробиотики и антибиотики, показали обнадеживающие, хотя и противоречивые, результаты [27]. Установлено, что диетическое питание улучшает состояние больных и положительно влияет на микрофлору кишечника, однако эффективность этого лечения недостаточна [8, 27]. Предполагают, что симптомы заболевания связаны с изменениями в центральной нервной системе и в непосредственном участии оси микробиота-кишечник-мозг. Микробиота может продуцировать широкий спектр нейрoактивных молекул, таких как серотонин, мелатонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), катехоламин, гистамин и ацетилхолин [33,58,55]. Интересными являются исследования, в которых показано, что употребление пробиотических кисломолочных продуктов изменяет активность головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии в ответ на визуальные эмоциональные раздражители [24].

Возрастает интерес к изучению связи между микрофлорой и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что микробный метаболизм фосфатидилхолина в проатеросклеротический метаболит триметиламин-N-оксид (ТМАО) непосредственно может влиять на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Исследование здоровых пациентов, употребляющих пищевой фосфатидилхолин, после предварительного лечения антибиотиками показало повышенный уровень ТМАО в плазме крови. Повышение уровня ТМАО было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых проблем у пациентов (39). В другом исследовании та же группа показала, что здоровые добровольцы, которые придерживались вегетарианской диеты, в отличие от тех, кто не придерживается никаких диет, не имеют повышенного уровня ТМАО, и даже после введения в рацион фосфатидилхолина уровень ТМАО не повышался, что было связано с составом их фекальной микрофлоры [47]. Таким образом, существует большой интерес к исследованиям взаимоотношений микробиоты и организма человека для дальнейших разработок новых подходов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Прошлые десятилетия стали свидетелем огромного количества исследований в области изучения связей микрофлоры кишечника с развитием ожирения, диабета и метаболического синдрома. Однако многое еще остается неизвестным о роли микробиома в прогрессии метаболических заболеваний. Недавние исследования показали значительный вклад микрофлоры кишечника в регуляцию энергетического гомеостаза и развитие метаболических расстройств, таких как метаболическая эндотоксемия, резистентность к инсулину и диабет. Установлены воспалительные биомаркеры, связанные с ожирением и диабетом, показано, что перманентное

воспаление является потенциальным фактором риска развития этих заболеваний. Нарушение баланса кишечной микрофлоры, усиление проницаемости кишечного барьера является фактором запуска системного воспаления и прогрессирования ожирения, диабета и метаболического синдрома [25, 40]. Ранние исследования показали, что у людей и у экспериментальных мышей с ожирением состав микрофлоры кишечника изменяется, увеличивается количество бактерий представителей группы *Firmicutes* и уменьшается количественное представительство *Bacteroidetes*, что, как полагают, повышает поглощение энергии из пищи и способствует развитию воспалительного процесса [10, 23, 61]. Кишечная микрофлора способствует энергетическому обмену за счет производства короткоцепочечных жирных кислот, таких как ацетат, пропионат и бутират, которые производятся путем ферментации в толстом кишечнике. Уксусная и пропионовая кислоты в основном продуцируются представители филума *Bacteroidetes*, в то время как бутират производится филумом *Firmicutes*. Короткоцепочечные жирные кислоты, как было показано, оказывают благоприятное воздействие на снижение массы тела, гомеостаз глюкозы и чувствительность клеток к инсулину. Гао и соавт. показали, что диетическая добавка – бутират – снижает резистентность к инсулину у мышей, возможно, за счет увеличения расхода энергии и активации функций митохондрий [18]. Бутират и пропионат защищали от развития индуцированного ожирения в экспериментах на мышах [17]. Пероральное введение ацетата также улучшало толерантность к глюкозе [44]. Короткоцепочечные жирные кислоты могут также выступать в качестве сигнальных молекул и активировать различные сигнальные пути [35, 67]. FFAR2 является одним из рецепторов короткоцепочечных жирных кислот [26, 72]. Мыши, лишённые рецептора FFAR2, страдают ожирением [43]. Второй рецептор короткоцепочечных жирных кислот - GPR41, называемый также FFAR3, идентичность аминокислотной последовательности с FFAR2 составляет 33%, рецептор активируется в основном пропионатом и бутиратом. Подобно FFAR2, FFAR3 способен индуцировать синтез в кишечнике гормона сытости PYY и глюкагонподобного пептида GLP-1. [20, 48]. Кишечная микрофлора играет важную роль в регуляции метаболизма желчных кислот и холестерина у человека и животных [62].

Воспалительный процесс является признаком ожирения и сахарного диабета 2 типа. Продукция провоспалительных цитокинов координируются микробиотой посредством активации паттерн-распознающих рецепторов (TLR) и запуском ключевых воспалительных каскадов посредством активации ядерного фактора NF- κ B, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [49, 60, 74]. Эти пути, как было показано, активируются ли-

пополисахаридами (LPS), которые являются основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, обитающих в кишечнике [52]. У тучных мышей выявляли более высокие уровни LPS, что было связано с повышенным потреблением жиров. Было также показано, что бактериальный LPS связывается с рецептором TLR 4 на макрофагах и активирует выработку провоспалительных цитокинов [30].

Становится все более очевидным, что микрофлора кишечника способствует развитию многих заболеваний человека, в том числе сахарного диабета 1 и 2 типа. Тип 1 (СД1) является аутоиммунным заболеванием, которое вызывается разрушением панкреатических бета-клеток иммунной системой. Даже если СД1 вызван генетическим дефектом, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, как было показано, играют важную роль в развитии этого заболевания. В последние годы были зарегистрированы более высокие показатели заболеваемости СД1, которые невозможно объяснить только участием генетических факторов, а скорее можно связать с изменениями в нашем образе жизни, питании, гигиене и широкомасштабном применении антибиотиков, которые могут непосредственно влиять на наш микробиом [36]. Wen и соавт. в своей работе использовали MyD88 нокаутных мышей и показали, что у NOD мышей (линия мышей с диабетом), лишённых MyD88 белка не развивается СД1 [45]. MyD88 является посредником для передачи сигналов от нескольких рецепторов врожденного иммунитета, таких как TLR 4, которые распознают бактериальные липополисахариды [54]. Многие другие исследования подтвердили сведения о том, что в составе микрофлоры кишечника у больных СД1 наблюдаются изменения, которые, возможно, влияют на развитие этого заболевания [11, 12, 22, 36, 50, 53, 56, 71, 72, 77, 78].

Связь между развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) и микробиоценозом кишечника становится все более очевидной. Влияние микробиоты опосредовано через различные механизмы, которые включают изменения в секреции бутирата и инкретинов [19, 21, 48, 67]. Qin и соавт. показали, что у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдается кишечный дисбактериоз, снижаются количественные показатели бутират-продуцирующих бактерий и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов [9]. И другими исследованиями были получены аналогичные данные, подчеркивающие роль кишечной микрофлоры в регуляции важных метаболических и иммунных механизмов, таких как активность инсулина, гомеостаз глюкозы и развитие перманентного воспаления [9, 21, 42]. С другой стороны, было показано, что кишечная микрофлора влияет на выработку инсулина и ключевых сигнальных молекул, таких как GLP-1 и PYY посредством синтеза короткоцепочечных жирных кислот и рецепторов FFAR2. Короткоцепочечные жирные кислоты микробиоты снижают резистентность к инсулину и повышают функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы [75].

Таким образом, становится все более очевидным тот факт, что кишечная микробиота организма человека оказывает многофакторное влияние на гомеостаз. Изучение функций микрофлоры пищеварительного тракта человека и состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микробиоты, представляется крайне сложной задачей, успешное решение которой может привести к совершенно новым направлениям терапевтических и профилактических стратегий медицины, обоснованному назначению различных препаратов, оказывающих позитивное влияние не только на микробиоценоз, но и на состояние здоровья человека в целом.

Литература

1. Бельмер С.В. Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами В12 и К. / С.В. Бельмер // Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т. 4, № 5. - С. 74-76.
2. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьев // ЖМЭИ. - 1999. - № 6. - С. 102-105.
3. Кожевникова Е.Н. Микрофлора кишечника как орган иммунитета / Е.Н. Кожевникова, Л.И. Елезова, С.В. Николаева // Педиатрия. - 2014. - № 3. - С. 15-19.
4. Кучумова С.Ю. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин [и др.] // РЖГГК. - 2011. - Т. 21, № 5. - С. 17-27.
5. Ширококов В.П. Микробная экология людини: навч. посіб. / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. - К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. - 411 с.
6. Янковский Д.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Г.С. Димент. - К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. - 160 с.
7. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Димент. - К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. - 552 с.
8. Halmos E.P. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome / E.P. Halmos, V.A. Power, S.J. Shepherd [et al.] // Gastroenterology. - 2014. - Vol. 146, № 1. - P. 67-75.
9. Qin J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai [et al.] // Nature. - 2012. - Vol. 490. - P. 55-60.
10. Turnbaugh P.J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // Nature. - 2006. - Vol. 444. - P. 1027-1031.
11. Atkinson M.A. Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease / M.A. Atkinson, A. Chervonsky // Diabetologia. - 2012. - Vol. 55. - P. 2868-2877.
12. Yang C. Bacterial Flora Changes in Conjunctiva of Rats with Streptozotocin-Induced Type I Diabetes / C. Yang, Y. Fei, Y. Qin [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol. 10. - P. e0133021.
13. Bassis C.M. Methods for Characterizing Microbial Communities Associated With the Human Body / C.M. Bassis, V.B. Young, T.M. Schmidt // In: D.N. Fredricks, editor. The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease. - John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey. - 2013. - P. 51-74.
14. Belkaid Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T.W. Hand // Cell. - 2014. - Vol. 157. - P. 121-141.
15. Fukuda S. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate / S. Fukuda, H. Toh, K. Hase [et al.] // Nature. - 2011. - Vol. 469. - P. 543-547.
16. Britton R.A. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile* / R.A. Britton, V.B. Young // Gastroenterology. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1547-1553.
17. Lin H.V. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms / H.V. Lin, A. Frassetto, E.J. Kowalik [et al.] // PLoS One. - 2012. - Vol. 7. - P. e35240.

18. Gao Z. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice / Z. Gao, J. Yin, J. Zhang [et al.] // *Diabetes*. - 2009. - Vol. 58. - P. 1509–1517.
19. Cani P.D. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Pharm. Des.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1546–1558.
20. Chambers E.S. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? / E.S. Chambers, D.J. Morrison, G. Frost // *Proc. Nutr. Soc.* - 2015. - Vol. 74. - P. 328–336.
21. Cani P.D. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. - 2009. - Vol. 58. - P. 1091–1103.
22. Burrows M.P. Microbiota regulates type 1 diabetes through Toll-like receptors / M.P. Burrows, P. Volchkov, K.S. Kobayashi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2015. - Vol. 112. - P. 9973–9977.
23. Murphy E.F. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models / E.F. Murphy, P.D. Cotter, S. Healy [et al.] // *Gut*. - 2010. - Vol. 59. - P. 1635–1642.
24. Tillisch K. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity / K. Tillisch, J. Labus, L. Kilpatrick [et al.] // *Gastroenterology*. - 2013. - Vol. 144, № 7. - P. 1394–1401.
25. Cox A.J. Obesity, inflammation, and the gut microbiota / A.J. Cox, N.P. West, A.W. Cripps // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2015. - Vol. 3. - P. 207–215.
26. Kasubuchi M. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation / M. Kasubuchi, S. Hasegawa, T. Hiramatsu [et al.] // *Nutrients*. - 2015. - Vol. 7. - P. 2839–2849.
27. Halmos E.P. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment / E.P. Halmos, C.T. Christophersen, A.R. Bird [et al.] // *Gut*. - 2014. - PubMed PMID: 25016597.
28. Douglas A. *Symbiotic interaction* / A.E. Douglas. - Oxford University Press: Oxford: Y-N, Toronto, 1994. - 148 p.
29. van Nood E. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* / E. van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp [et al.] // *The New England journal of medicine*. - 2013. - Vol. 368, № 5. - P. 407–415.
30. Rodes L. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model / L. Rodes, A. Khan, A. Paul [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2013. - Vol. 23. - P. 518–526.
31. Goodman A.L. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice / A.L. Goodman, G. Kallstrom, J.J. Faith [et al.] // *PNAS*. - 2011. - Vol. 108. - P. 6252–6257.
32. Kassam Z. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis / Z. Kassam, C.H. Lee, Y. Yuan [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. - 2013. - Vol. 108, № 4. - P. 500–508.
33. Barrett E. Gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine / E. Barrett, R.P. Ross, P.W. O'Toole [et al.] // *Journal of applied microbiology*. - 2012. - Vol. 113. - P. 411–417.
34. Kumar R. Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. Current protocols in human genetics / R. Kumar, P. Eipers, R.B. Little [et al.] / Editorial board. Jonathan L Haines [et al.]. - 2014. - Vol. 82. - P. 18.
35. Nohr M.K. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes / M.K. Nohr, M.H. Pedersen, A. Gille [et al.] // *Endocrinology*. - 2013. - Vol. 154. - P. 3552–3564.
36. Gulden E. The gut microbiota and Type 1 Diabetes / E. Gulden, F.S. Wong, L. Wen // *Clin Immunol.* - 2015. - Vol. 159, № 2. - P. 143–153.
37. Wang Z. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease / Z. Wang, E. Klipfell, B.J. Bennett [et al.] // *Nature*. - 2011. - Vol. 472. - P. 57–63.
38. Chung H. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota / H. Chung, S.J. Pamp, J.A. Hill [et al.] // *Cell*. - 2012. - Vol. 149. - P. 1578–1593.
39. Al-Asmakh M. Gut microbial communities modulating brain development and function / M. Al-Asmakh, F. Anuar, F. Zadjali [et al.] // *Gut microbes*. - 2012. - Vol. 3. - P. 366–373.
40. Nagpal R. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation / R. Nagpal, M. Kumar, A.K. Yadav [et al.] // *Pharmacol. Ther.* - 2015. - P. S0163-7258(15)00225-9.
41. Di Bella J.M. High throughput sequencing methods and analysis for microbiome research / J.M. Di Bella, Y. Bao, G.B. Gloor [et al.] // *Journal of microbiological methods*. - 2013. - Vol. 95, № 3. - P. 401–414.
42. Tanti J.F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance / J.F. Tanti, F. Ceppo, J. Jager [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. - 2012. - Vol. 3. - P. 181.
43. Bjursell M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet / M. Bjursell, T. Admyre, M. Goransson [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol. 300. - P. E211–220.
44. Yamashita H. Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in Type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats / H. Yamashita, K. Fujisawa, E. Ito [et al.] // *Biosci Biotechnol. Biochem.* - 2007. - Vol. 71. - P. 1236–1243.
45. Wen L. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes / L. Wen, R.E. Ley, P.Y. Volchkov [et al.] // *Nature*. - 2008. - Vol. 455. - P. 1109–1113.
46. Tang W.H. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W.H. Tang, Z. Wang, B.S. Levison [et al.] // *The New England journal of medicine*. - 2013. - Vol. 368, № 17. - P. 1575–1584.
47. Koeth R.A. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R.A. Koeth, Z. Wang, B.S. Levison [et al.] // *Nature medicine*. - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 576–585.
48. Kaji I. Short-chain fatty acid receptor and its contribution to glucagon-like peptide-1 release / I. Kaji, S. Karaki, A. Kuwahara // *Digestion*. - 2014. - Vol. 89. - P. 31–36.
49. Karagiannides I. Obesity, innate immunity and gut inflammation / I. Karagiannides, C. Pothoulakis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 23. - P. 661–666.
50. King C. The incidence of type-1 diabetes in NOD mice is modulated by restricted flora not germ-free conditions / C. King, N. Sarvetnick // *PLoS One*. - 2011. - Vol. 6. - P. e17049.
51. Kostic A.D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead / A.D. Kostic, R.J. Xavier, D. Gevers // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1489–1499.
52. Creely S.J. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes / S.J. Creely, P.G. McTernan, C.M. Kusminski [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 292. - P. E740–747.
53. Marietta E.V. Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome / E.V. Marietta, A.M. Gomez, C. Yeoman [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8. - P. e78687.
54. Lucas K. Role of the Toll Like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway / K. Lucas, M. Maes // *Mol. Neurobiol.* - 2013. - Vol. 48. - P. 190–204.
55. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics / M. Lyte // *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. - 2011. - Vol. 33. - P. 574–581.
56. Mathis D. The influence of the microbiota on type-1 diabetes : on the threshold of a leap forward in our understanding / D. Mathis, C. Benoist // *Immunol. Rev.* - 2012. - Vol. 245. - P. 239–249.
57. Mazmanian S.K. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease / S.K. Mazmanian, J.L. Round, D.L. Kasper // *Nature*. - 2008. - Vol. 453. - P. 620–625.
58. Forsythe P. Mood and gut feelings / P. Forsythe, N. Sudo, T. Dinan [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. - 2010. - Vol. 24. - P. 9–16.
59. Morgan X.C. Metagenomic analytic techniques for studying the intestinal microbiome / X.C. Morgan, C. Huttenhower // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1437–1448.
60. Kim S.J. Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice. / S.J. Kim, Y. Choi, Y.H. Choi [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* - 2012. - Vol. 23. - P. 113–122.
61. Ley R.E. Obesity alters gut microbial ecology / R.E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2005. - Vol. 102. - P. 11070–11075.
62. Conterno L. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? / L. Conterno, F. Fava, R. Viola [et al.] // *Genes Nutr.* - 2011. - Vol. 60. - P. 241–260.
63. Haberman Y. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature / Y. Haberman, T.L. Tickle, P.J. Dexheimer [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. - 2014. - Vol. 124, № 8. - P. 3617–3633.
64. Seekatz A.M. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation / A.M. Seekatz, J. Aas, C.E. Gessert [et al.] // *mBio*. - 2014. - Vol. 5 (3). - P. e00893–00914.
65. Robinson C.J. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities / C.J. Robinson, B.J. Bohannon, V.B. Young // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2010. - Vol. 74, № 3. - P. 453–476.

66. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nature reviews Immunology*. - 2009. - Vol. 9. - P. 313–323.
67. Tolhurst G. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 / G. Tolhurst, H. Heffron, Y.S. Lam [et al.] // *Diabetes*. - 2012. - Vol. 61. - P. 364–371.
68. Petrof E.O. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection / E.O. Petrof, G.B. Gloor, S.J. Vanner [et al.] // 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome*. - 2013. - Vol. 1, № 1. - P. 3-7.
69. Bercik P. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice / P. Bercik, E. Denou, J. Collins [et al.] // *Gastroenterology*. - 2011. - Vol. 141. - P. 599–609.
70. Smith P.M. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith, M.R. Howitt, N. Panikov [et al.] // *Science*. New York, NY. - 2013. - Vol. 341. - P. 569–573.
71. Hara N. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes / N. Hara, A.K. Alkanani D. Ir [et al.] // *ClinImmunol*. - 2013. - Vol. 146. - P. 112–119.
72. Kimura I. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism / I. Kimura, D. Inoue, K. Hirano [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. - 2014. - Vol. 5. - P. 85.
73. Gevers D. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease / D. Gevers, S. Kugathasan, L.A. Denson [et al.] // *Cell host & microbe*. - 2014. - Vol. 15, № 3. - P. 382–392.
74. Ye D. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice / D. Ye, F.Y. Li, K.S. Lam [et al.] // *Gut*. - 2012. - Vol. 61. - P. 1058–1067.
75. Atarashi K. T_{reg} induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota / K. Atarashi, T. Tanoue, K. Oshima [et al.] // *Nature*. - 2013. - Vol. 500. - P. 232–236.
76. Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes / O. Vaarala // *Curr. Diab. Rep.* - 2013. - Vol. 13. - P. 601–607.
77. Vaarala O. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity / O. Vaarala, M.A. Atkinson, J. Neu // *Diabetes*. - 2008. - Vol. 57. - P. 2555–2562.
78. Vaarala O. The gut as a regulator of early inflammation in type 1 diabetes / O. Vaarala // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* - 2011. - Vol. 18. - P. 241–247.

Реферат

ФУНКЦІЇ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ ОРГАНІЗМУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Моложава О.С., Івахнюк Т.В., Макаренко О.М., Брозь Р.В.

Ключові слова: мікробіом, функції мікрофлори кишківника.

В огляді приводяться дані експериментальних досліджень щодо фізіологічних функцій мікрофлори кишківника в нормі та при різних патологіях. Взаємовідношення мікробіома з організмом достатньо складні, і реалізуються на метаболічному, регуляторному, внутрішньоклітинному і генетичному рівнях. Особливо актуальним є дослідження ролі мікробіома людини в етіопатогенезі різних захворювань - синдрому подразненого кишківника, неспецифічного виразкового коліту, цукрового діабету 1 і 2 типу, ожиріння, серцево-судинних, автоімунних та алергічних хвороб, а також захворювань центральної нервової системи.

Summary

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF INTESTINAL MICROFLORA IN NORMAL AND PATHOLOGICAL VARIANTS

Molozhavaya O.S., Ivahnjuk T.V., Makarenko A.N., Broz R.V.

Key words: microbiome, functions of intestinal microflora.

This review presents experimental researches on human physiological functions of intestinal microflora in normal and pathological variants. The relationship between intestinal biota and the whole body is quite complex and being implemented in the metabolic, regulatory, intracellular and genetic level. The study of the role of human microbiome in the etiopathogenesis of a wide variety of human diseases including irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, diabetes 1 and type 2, obesity, cardiovascular, autoimmune, allergic diseases and diseases of the central nervous system is one of the urgent and promising approaches.

УДК 616.12-008.331.1-092:616.126-31

Снегурская И.А., Милославский Д.К., Божко В.В., Пенькова М.Ю.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГУ «Национальный Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Данная статья представляет собой обзор литературы о возможностях и перспективах оценки электрофизиологического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Методики исследования альтернации Т-волны и ЭКГ высокого разрешения обладают высокой отрицательной прогностической ценностью. Они могут быть полезными для идентификации пациентов с низким риском. Прогностическая значимость показателей вегетативного тонуса в отношении риска аритмических событий имеет в настоящее время недостаточно доказательств в рандомизированных испытаниях для широкого применения в клинической практике. Здесь основная проблема видится в недостаточной стандартизации методики. В качестве модификации способов оценки вегетативной регуляции сердечного ритма рядом авторов предлагается методика кардиоинтевалографии. С помощью этой методики можно оценить степень дисбаланса симпатической и парасимпатической нервной систем, начиная с начальных стадий заболевания, что поможет выбрать лечение для данного конкретного больного. Новыми и перспективными для обнаружения эктопических очагов у больных АГ представляются методики многоканальной регистрации ЭКГ с использованием реалистичных цифровых трехмерных моделей сердца и торса больного, построенные по данным рентгенографии грудной клетки в двух проекциях или спиральной компьютерной томографии грудной клетки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, электрофизиологическое ремоделирование, микровольтная альтернация Т-волны; электрокардиография высокого разрешения; анализ интервала Q-T; вариабельность и турбулентность ритма сердца; дипольная кардиотопография.

Понятие «ремоделирование сердца» стало применяться в кардиологии около 20 лет назад. Вначале данный термин использовался для отражения структурных и анатомических процессов в миокарде и особое внимание привлекало постинфарктное ремоделирование – перестройка левого желудочка, когда ряд нейрогуморальных и механических повреждений приводили к истончению стенок и расширению полости левого желудочка, а также – к компенсаторной гипертрофии непораженных отделов миокарда и фиброзу кардиомиоцитов. Исходом данных процессов являлись изменение геометрии левого желудочка из эллиптической формы в шаровидную, что, в свою очередь, приводило к нарушению диастолической и систолической функции левого желудочка. Электрофизиологически это выражалось различными аритмиями [5].

В настоящее время понятие «ремоделирование сердца» используется шире и применяется как обозначение утолщения медиального слоя стенки сосудов (ремоделирование сосудов), как отражение уровней натрийуретического пептида (нейрогуморальное ремоделирование), при гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и увеличении массы миокарда у больных с артериальной гипертензией (ремоделирование миокарда), а также - применительно к электрическим и электрофизиологическим процессам в миокарде [9,24,36]. По мнению ряда авторов, электрофизиологическое ремоделирование сердца – это комплекс метаболических, структурных и молекулярных изменений в миокарде, ассоциированный со структурным ремоделированием сердца, приводящий к нарушению электрофизиологических свойств последнего и, про-

являющийся патологическими электрофизиологическими и электрокардиографическими феноменами [11].

Причем, структурное, функциональное и электрофизиологическое ремоделирование являются составляющими частями динамики патологических процессов при многих заболеваниях сердца. Вероятно, что данные патологические процессы протекают параллельно, однако в ряде случаев, электрокардиографические проявления опережают структурные [26]. Поэтому в доступной литературе стали появляться работы, посвященные изучению электрофизиологических изменений миокарда у больных с ИБС [19], пороках сердца [4], а в последние 10-15 лет и, при артериальной гипертензии [7]. Более того, в ряде исследований было показано, что различного рода аритмии регистрируются более, чем у половины больных АГ [12].

Среди неинвазивных методик, которые сегодня используются для анализа электрофизиологического ремоделирования, можно выделить:

- микровольтную альтернацию Т-волны;
- электрокардиографию высокого разрешения (с вычислением поздних желудочковых потенциалов и длительности фильтрованного комплекса QRS);
- анализ интервала Q-T (определение длительности и дисперсии интервалов QT и JT);
- показатели вегетативной регуляции сердечного ритма – вариабельность и турбулентность ритма сердца;
- а также использование метода дипольной кардиотопографии и проведение поверхностного картирования с постройкой изоинтегральных карт (с последующим использованием для кардиохирургических вмешательств).

Альтернатива Т-волны - это изменения амплитуды и/или морфологии Т-волны от комплекса к комплексу. Вначале определяют модуль вектора из суммы трех стандартных отведений относительно комплекса QRS в течение 128 последовательных ударов, затем создают временные ряды, состоящие из 128 значений амплитуды Т-волны, на основании которых выстраивается спектр мощности. Альтернатива Т-волны соответствует определенной точке на полученном спектре, соответствующая ровно половине циклов за удар. Статистическая значимость альтернативы выражается коэффициентом альтернативы - K-score. Альтернатива считается значимой, если величина K-score > 3. Данный метод обладает доказанной высокой негативной прогностической ценностью. Однако малое положительное предсказательное значение пока не позволяет использовать этот показатель в клинике [4].

Электрокардиограмма высокого разрешения (ЭКГ ВР) применяется для определения поздних потенциалов желудочков (ППЖ) - низкоамплитудных высокочастотных сигналов, которые регистрируются в конечной части комплекса QRS и начальном отделе сегмента ST и отражают процессы замедленного проведения электрического сигнала в миокарде, так называемые «потенциалы замедленной деполяризации миокарда». На обычной ЭКГ сигналы с подобными параметрами для анализа недоступны, необходимы усиление и фильтрация высокочастотного сигнала ЭКГ, т.е. - ЭКГ ВР [13, 20]. Считается, что субстратом возникновения ППЖ служат электрофизиологическая и структурная неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными кардиомиоцитами либо участками некроза/фиброза. Появление ППЖ в отсутствие очаговых изменений миокарда можно объяснить неомогенностью электрофизиологических свойств миокарда вследствие неравномерных функциональных изменений кардиомиоцитов в условиях острой или хронической ишемии. Подобные условия приводят к задержке и фрагментации электрических сигналов, замедлению распространения деполяризации, появлению поздней или следовой активности желудочков. Наличие зон задержанной желудочковой деполяризации способствует возникновению феномена re-entry, являющегося основной причиной злокачественных желудочковых нарушений ритма, то есть ППЖ можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера анатомо-электрофизиологического субстрата аритмогенеза [15,16].

Количественными критериями ППЖ могут быть:

- продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения > 114 мс,
- продолжительность сигнала малой амплитуды, ниже 40 мкВ более 38 мс,

- среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS менее 25 мкВ [13].

Рядом исследователей установлено, что одним из самостоятельных, независимых предикторов появления ППЖ является избыточная масса тела пациента, которая, наряду с АГ, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, входит в симптомокомплекс метаболического синдрома, наличие которого повышает риск развития коронарных осложнений у больного [14]. Рядом авторов было показано, что ППЖ регистрировались более чем у половины больных АГ, ассоциировались со степенью АГ, достоверно чаще выявлялись при выраженной вариабельности артериального давления. При наличии ППЖ была достоверно больше масса миокарда левого желудочка, а ударный объем и фракция выброса левого желудочка достоверно снижались. ППЖ достоверно чаще сопровождала ишемия миокарда при АГ, возникающая во время проведения велоэргометрической пробы и суточного мониторинга ЭКГ. Это свидетельствует о важной роли ишемии в происхождении ППЖ. При наличии ППЖ достоверно чаще регистрировались желудочковые экстрасистолы высоких градаций, неустойчивая желудочковая пароксизмальная тахикардия и их сочетание [21,25].

Анализ интервала Q-T. Интервал Q-T служит отражением электрической систолы желудочков, то есть времени, необходимого для завершения процессов реполяризации и деполяризации. Основным электрокардиографическим показателем, характеризующим процессы реполяризации желудочков, является дисперсия интервала Q-T, которая представляет собой разницу между максимальным и минимальным значениями длительности интервала Q-T в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $DQ-T = Q-T_{max} - Q-T_{min}$ [29]. При анализе пространственной вариабельности длительности реполяризации была установлена ее зависимость от изменений конечного, а не начального компонента интервала Q-T, поскольку именно он в большей степени отражает региональные электрофизиологические процессы в миокарде [35]. Это послужило основанием для определения некоторыми авторами нового показателя дисперсии времени желудочкового восстановления - дисперсии интервала J-T [31]. Интервал J-T является специализированным показателем, характеризующим исключительно процессы реполяризации миокарда желудочков [29].левой границей этого интервала служит точка J, представляющая собой место перехода конечной части комплекса QRS в сегмент ST. Дисперсию интервала J-T определяют аналогично дисперсии Q-T: $DJ-T = J-T_{max} - J-T_{min}$ [37].

Поскольку длительность интервала Q-T зависит от ЧСС [22,23], для его коррекции используют модифицированную формулу Базетта:

$DQ-Tc = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$ [32].

К настоящему времени опубликовано множество статей, где описана значимость длительности и дисперсии интервала Q-T различных категорий пациентов. Результаты оказались неоднозначными: в некоторых исследованиях был продемонстрирован высокий риск аритмических событий и кардиальной летальности при повышении дисперсии интервала Q-T, тогда как в других связи между интервалом Q-T и прогнозом не выявлено [31,32,37].

Относительно новым показателем оценки интервала Q-T является его суточная динамика. При помощи компьютерной обработки 24-часовой записи ЭКГ вычисляются следующие параметры: средний скорректированный интервал Q-T, скорректированная дисперсия интервала J-T, отнесенные дисперсии интервалов Q-T и J-T.

Корректированная дисперсия интервала Q-T (Q-T_{dc}) определяется, как разница между максимальным и минимальным скорректированным интервалом Q-T (Q-T_c), определяемым по формуле Базетта:

$Q-T_{dc} (мс) = Q-T_{\max} (мс) - Q-T_{\min} (мс) / RR(c)$ [32].

Корректированная дисперсия интервала J-T (J-T_{dc}) определяется по формуле:

$$J-T_{dc} = J-T_d / \sqrt{R-R}, c/2,$$

отнесенная дисперсия интервала Q-T (Q-T_{dr}):

$$Q-T_{dr} = Q-T_d / R-R \times 100\%,$$

отнесенная дисперсия интервала J-T (J-T_{dr}):

$$J-T_{dr} = J-T_d / R-R \times 100\%.$$

Было показано, что у больных с АГ скорректированная дисперсия Q-T коррелировала с ударным объемом, что может указывать на связь увеличенной гетерогенности реполяризации миокарда ЛЖ и относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. При большей выраженности инсулинорезистентности наблюдалось усиление дисперсии реполяризации. У больных с АГ без избыточного веса и метаболических нарушений величины показателей дисперсии интервалов Q-T и J-T были меньше. Пациентов с АГ и метаболическим синдромом/сахарным диабетом 2-го типа характеризовали как достоверно более частая регистрация желудочковых экстрасистол, так и наиболее высокие показатели дисперсии реполяризации с превышением среднего по группе значения дисперсии (60 мс). Выраженность гетерогенности реполяризации при АГ была наибольшей при максимальной выраженности метаболических нарушений, наименьшей - при отсутствии метаболических нарушений. Лица с АГ в сочетании с менее выраженными метаболическими нарушениями занимали промежуточное положение [6,30]. Увеличение гетерогенности реполяризации служит доступным и достаточно надежным показателем, используемым в стратификации лиц группы высокого риска развития нарушений ритма сердца, что может быть использовано для последующего

проведения целенаправленных профилактических мероприятий с учетом имеющихся метаболических нарушений. В группе лиц с АГ без метаболических нарушений дисперсия интервалов Q-T и J-T коррелировала только с выраженностью ГЛЖ и его геометрической моделью; ассоциаций с метаболическими параметрами не было. По мере увеличения выраженности метаболических нарушений у лиц с АГ увеличивалась как выраженность гетерогенности реполяризации, так и взаимосвязи характеризующих его показателей с параметрами метаболического статуса, при этом достоверные корреляции с выраженностью ГЛЖ по всем показателям дисперсии сохранялись во всех группах лиц с АГ. Наибольшие значения показателей гетерогенности реполяризации, связанные с кластером метаболических параметров, отражающих нарушения чувствительности периферических тканей к действию инсулина, состояние углеводного и липидного обмена найдены у лиц с сочетанием АГ с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и дислипидемией. Положительная корреляция дисперсии реполяризации и УО может указывать на связь между повышением гетерогенности реполяризации и вегетативным дисбалансом в виде преобладания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне метаболических нарушений и диабетической кардиопатии при СД 2-го типа, что проявляется гиперкинетическим типом кровообращения [30]. Анализируется также дисперсия конечной части зубца Т. Отмечено, что у больных АГ увеличенные дисперсии конечной части зубца Т (T_{reak-Tend}) на ЭКГ свыше 55 мс ассоциируется с ранними рецидивами фибрилляции предсердий [17] и может являться предиктором возникновения желудочковой экстрасистолии и внезапной смерти [18].

Вегетативная регуляция сердечного ритма. Для исследования вегетативной регуляции сердечной деятельности используют ряд параметров. Наибольшее распространение получил расчет вариабельности сердечного ритма (BCP). Для изучения автономной реактивности сердечного ритма наиболее информативно точное мониторирование ЭКГ с записью ночного и дневного ритма с последующим временным анализом интервалов N-N. «Золотым стандартом» для временного анализа служат следующие показатели: SDNN (мс) - стандартное отклонение всех интервалов N-N, SDANN (мс) - стандартное отклонение N-N-интервалов, усредненное за каждые 5-минутные интервалы, RMSSD (мс) — среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий и рNN50 (%) - доля N-N-интервалов, которые отличаются от предшествующего интервала более чем на 50 мс [1,3,8].

Барорефлекторная чувствительность (БРЧ) отражает изменения частоты сердечного ритма в ответ на колебания артериального давления.

Для расчета применяют различные способы управляемого снижения или повышения АД: медикаментозный (чаще всего используется мезатон), а также неинвазивный (при помощи приемов Вальсальвы или механического воздействия на каротидные барорецепторы в области шеи посредством специальной пневматической камеры). Считается, что у здоровых лиц R-R-интервалы увеличиваются на 10 мс в ответ на повышение АД на 1 мм рт. ст. Существует также способ расчета барорефлекторной чувствительности, минуя опасные для ишемических пациентов эксперименты с мезатоном и воздействием на сонные артерии. Проще всего определить степень изменения интервалов R-R в ответ на спонтанное повышение или снижение АД при одновременной их записи в течение сколько-нибудь продолжительного времени [28]. Наибольшим недостатком всех способов расчета БРЧ является низкая воспроизводимость методики и отсутствие стандартизованных условий проведения теста (например, по частоте дыхания), что приводит к значимым различиям между группами пациентов. Турбулентность ритма сердца (TRC) фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности. Расчет выполняется на основании колебаний длительности интервалов R-R после единичного эктопического желудочкового комплекса. В норме желудочковая экстрасистола сопровождается резким укорочением интервалов R-R (первые 2-4 комплекса после экстрасистолы) с последующим постепенным их удлинением (за 5-20 сердечных циклов). В качестве математического эквивалента TRC применяются два показателя: turbulence onset (TO), или начальное учащение ритма, и turbulence slope (TS) - линия постепенного возвращения частоты ритма к исходным величинам в течение 20 следующих за ЖЭ циклов. Этот феномен связывают с некоторым снижением АД в ответ на эктопический комплекс и рефлекторным учащением сердечного ритма [34].

Было отмечено, что у больных АГ (по сравнению с здоровыми лицами) выявлялось снижение суммарной ВСР с доминированием влияния симпатической нервной системы, что подтверждалось наличием выраженной циркадной десинхронизации и клинически проявлялось синдромом вегетативной дисфункции. Почти у трети больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ, несмотря на небольшую давность заболевания, на фоне диастолической дисфункции ЛЖ, верифицировалось снижение временных и спектральных характеристик ВСР. У пациентов с АГ и патологическими типами ремоделирования ЛЖ наблюдались более значимые нарушения вегетативной иннервации сердца. По мере нарастания массы миокарда ЛЖ снижаются показатели высоко- и низкочастотных составляющих мощности спектра ВСР [23]. Таким образом, методики исследования альтерации Т-волны и ЭКГ

ВР обладают высокой отрицательной прогностической ценностью, что может быть полезно для идентификации пациентов с низким риском. Однако малое положительное предсказательное значение данных методик пока не позволяет широко использовать их в клинике. Возможно, некоторые усовершенствования компьютерной обработки ЭКГ- сигнала для снижения уровня шума во время физической нагрузки или новый подход к выполнению данных тестов смогут решить имеющиеся проблемы. В свою очередь, несмотря на очевидную перспективность, прогностическая значимость показателей вегетативного тонуса в отношении риска аритмических событий имеет недостаточно доказательств в рандомизированных испытаниях для применения в клинической практике. Здесь основная проблема видится в недостаточной стандартизации методики.

Вариантом развития ЭКГ ВР является методика дипольной электрокардиофотографии (ДЭКАРТО). Основанием для развития ДЭКАРТО, явилась заложенная в методе возможность обобщенной визуальной и количественной оценки хода волны возбуждения по желудочкам сердца. ДЭКАРТО - метод наглядного изображения и анализа информации, получаемой при помощи трех ортогональных отведений [10], представляет собой квазикартирование электрического процесса в желудочках сердца на основе ортогональной ЭКГ, базируется на использовании модели волны деполяризации желудочков, отражаемой электрическим вектором сердца, компоненты которого пропорциональны соответствующим сигналам ортогональных отведений. Опыт диагностики с использованием ДЭКАРТО пока еще только накапливается и не нашел широкого отражения в литературе. В настоящее время метод хорошо себя зарекомендовал для оценки гипертрофии левого желудочка, выявляя ее на ранних стадиях до появления четких ЭКГ-критериев, так как обладает большой информативностью в выявлении гипертрофии левого желудочка, что представляется перспективным именно для больных с АГ [2].

В качестве модификации способов оценки ВСР рядом авторов предлагается методика кардиоинтевалографии [1]. С целью интерпретации вегетативного гомеостаза, путей реализации центрального стимулирования и состояния адаптационно-приспособительных механизмов предлагается использование следующих показателей:

- мода (M_0) — наиболее часто встречающийся интервал R-R. Отражает гуморальное звено регуляции ВНС;
- амплитуда моды (AM_0) — означает число интервалов, соответствующих моде, выраженное в процентах от общего числа кардиоинтервалов. AM_0 отражает состояние активности симпатического отдела ВНС, характеризую

нервный канал регуляции;

– вариационный размах (X) — разница между максимальными и минимальными значениями длительности интервалов R–R. Этот показатель характеризует активность вагусных влияний на деятельность синусового узла;

– вегетативный показатель ритма (ВПР = 1/МохХ) указывает на баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердце;

– показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР = АМо/Мо) позволяет оценить преимущественный путь реализации центрального стимулирования ВНС (нервный или гуморальный);

– индекс напряжения (ИН = АМо/2х х Мо х Х). С его помощью оценивается степень напряжения компенсаторно-адаптивных механизмов организма. Характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регулирования (кора головного мозга, гипоталамо-гипофизарные и подкорковые вегетативные центры) и степень его преобладания над автономным контуром регулирования (легкие, синусовый узел, ядра блуждающего нерва). В норме ИН колеблется в пределах 80–150 условных единиц [10]. Имеются работы, подчеркивающие, что с помощью данной методики есть возможность оценить степень дисбаланса симпатической и парасимпатической нервной систем, начиная с первых стадий заболевания. Определение путей реализации центрального стимулирования, а также типов ваготонии смогут помочь в выборе лечения у данного конкретного больного [22].

Достаточно перспективными для обнаружения эктопических очагов у больных АГ представляют методики под названием Noninvasive Electrocardiographic Imaging (ECGI) [33] и Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology (NICE) [27] - технически совершенные системы поверхностной многоканальной регистрации ЭКГ, включающие от 80 до 240 однополюсных отведений с использованием реалистичных цифровых трехмерных моделей сердца и торса больного, построенные по данным рентгенографии грудной клетки в двух проекциях или спиральной компьютерной томографии (магнитно-резонансной томографии) грудной клетки.

Литература

- Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) / Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. - № 24. - С. 65-85.
- Блинова Е.В. Возможности скорректированной ортогональной векторкардиографии и дипольной электрокардиотографии в оценке состояния сердца у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / Е.В. Блинова. - Москва, 2002. - 20 с.
- Бокерия Л.А. Variability сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, И.В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2009. - № 4. - С. 3-12.
- Бокерия Л.А. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.Г. Ле // Анналы аритмологии. – 2010. - № 4, Т. 7. - С. 41-48.
- Бузиашвили Ю.И. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Ключников, А.М. Мелконян [и др.] // Кардиология. – 2002. - №10. - С. 88-95.
- Ватутин Н.Т. Дисперсия реполяризации желудочков: нормальные значения и физиологические факторы, влияющие на ее величину / Н.Т. Ватутин, Е.В. Кетинг, Н.В. Калинкина [и др.] // Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Институт неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины, г. Донецк // Украинская баннерная сеть. Поступила 05.09.2002 г.
- Гимаев Р.Х. Факторы риска электрической нестабильности миокарда и возможности ее коррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / Р.Х. Гимаев. - Ульяновский государственный университет, 2004. - 20 с.
- Голухова Е. З. Неинвазивная аритмология / Е. З. Голухова. – Москва : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. - 200 с.
- Громнацкий Н.И. Влияние небиволола на ремоделирование сердца и сосудов и состояние гемодинамики у больных артериальной гипертензией / Н.И. Громнацкий, Н.Б. Дюсюмкиева // Кардиология. - 2002. - №10. - С. 27-30.
- Иванов Г.Г. Использование метода ДЭКАРТО для анализа нарушенных электрофизиологических свойств миокарда у больных с различными формами ИБС / Г.Г. Иванов, Л.И. Титомир, А.В. Тюрин [и др.] // Функциональная диагностика. - 2004. - № 2. - С. 2-3-26.
- Иванов Г. Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г.Г. Иванов, А.С. Сула. – Москва : Техносфера, 2009. - 192 с.
- Искендеров Б.Г. Частота выявления нарушений ритма сердца в зависимости от характера изменений геометрии левого желудочка при гипертонической болезни / Б.Г. Искендеров, Т.М. Шибалева, А.А. Минкин // Кардиология. - 2004. - № 4. - С. 71-72.
- Ким З.Ф. ЭКГ высокого разрешения: от действительного к возможному / З.Ф. Ким, И.А. Латфуллин, Г.М. Тептин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. - № 2. - С. 29-35.
- Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии / Ю.В. Котовская // Сердце. - 2005. - Т. 4, № 5 (23). - С. 236-242.
- Куламбаев Б.Б. Электрокардиография высокого разрешения: некоторые методические подходы при анализе поздних потенциалов желудочков / Б.Б. Куламбаев, Г.Г. Иванов, Д.У. Акашева [и др.] // Кардиология. - 1994. - Т. 34, № 5-6. - С. 15-21.
- Легконогов А.В. Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков / А.В. Легконогов // Кардиология. - 1997. - № 10. - С. 57-65.
- Мензоров М.В. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / М.В. Мензоров. - Саратов, 2003. - 22 с.
- Миллер О.Н. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / О.Н. Миллер, Т.А. Бахметьева, И.А. Гусева [и др.] // Вестник аритмологии. - 2006. - № 44. - С. 44-48.
- Попов В.В. Современные подходы к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца / В.В. Попов, Н.А. Буланова, М.Ю. Князева [и др.] // Медицина. – 2006. - № 2. - С. 11-15.
- Рузов В.И. Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью / В.И. Рузов, Р.Х. Гимаев, В.А. Разин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 4 (6). - С. 21-26.
- Сторожаков Г.И. Внезапная сердечная смерть / Г.И. Сторожаков // Сердце. - 2007. - Т. 6, № (35). - С. 156-163.
- Тимченко Н.Н. Кардиоинтервалография у больных гипертонической болезнью / Н.Н. Тимченко, А.Я. Теленгатор // Кардиология. «Новости медицины и фармации». - 2011. - Т. 374, тематический номер. - 07.13.2011.
- Хромцова О.М. Variability сердечного ритма и структурно-функциональное состояние левого желудочка при гипертонической болезни / О.М. Хромцова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. - Т. 3, № 6. - С. 600-605.
- Чукаева И.И. Антиишемический и противовоспалительный эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их роль в ремоделировании сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда / И.И. Чукаева, И.М. Корочкин, Т.Ф. Прохорова [и др.] // Кардиология. - 2000. - Т. 11-б. - С. 17-23.
- Ярченкова Л.Л. Поздние потенциалы желудочков как предикторы нарушений ритма сердца при артериальной гипертензии : автореф. дисс. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / Л.Л. Ярченкова. - Иваново, 2003. - 41 с.

26. Batdorf N.J. Month-to-Month and Year-to-Year Reproducibility of High Frequencies QRS ECG Signals / N.J. Batdorf, A.H. Feiveson, T.T. Schlegel // *Journal of Electrocardiology*. - 2004. - Vol. 37. № 4. - P. 289-296.
27. Berger T. Single-Beat Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology of Ventricular Pre-Excitation / T. Berger, G. Fisher, B. Pfeifer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 2045-2052.
28. Fishman G.I. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop / G.I. Fishman, S.S. Chugh, J.P. Dimarco [et al.] // *Circulation*. - 2010. - Vol. 122. - P. 2335-2348.
29. Ichkhan K. Relation of left ventricular mass and Q-T dispersion in patients with systematic hypertension / K. Ichkhan, J. Molnar, J. Somberg // *Amer. J. Cardiology*. - 1997. - Vol. 79. - P. 508-511.
30. Landstetd-Halin L. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus / L. Landstetd-Halin, A. Englund, U. Adamson [et al.] // *J. Int. Med.* - 2004. - Vol. 264 (3). - P. 299-307.
31. McLaughlin N. Comparison of automatic Q-T measurement techniques in the normal 12-lead electrocardiogram / N. McLaughlin, R. Campbell, A. Murray // *Brit. Heart J.* - 1995. - Vol. 74, № 1. - P. 84-89.
32. Murdah M. Repolarization alternans: techniques, mechanisms and cardiac vulnerability / M. Murdah, W. McKenna, A. Camm // *Pac. Clin. Electrophysiology*. - 1997. - Vol. 20, № 10. - P. 2641-2657.
33. Ramanathan C. Electrocardiographic Imaging (ECGI): A Noninvasive Imaging Modality for Cardiac Electrophysiology and Arrhythmia / C. Ramanathan, R.N. Ghanem R.N., P. Jia [et al.] // *Nature Medicine*. - 2004. - Vol. 10. - P. 422-428.
34. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. - 1996. - P. 1043-1065.
35. Trusz Gluza M. Dispersion of the Q-T interval as a predictor of cardiac death in patients with coronary heart disease / M. Trusz Gluza, I. Wozniak Skowerska // *Pac. Clin. Electrophysiology*. - 1996. - Vol. 19. - P. 1900-1904.
36. Wozakowska-Kaplon B. Atrial natriuretic peptide before and after cardioversion therapy in patients with chronic atrial fibrillation / B. Wozakowska-Kaplon, G. Opolski, M. Janion // *European Heart Journal*. - 2002. - Vol. A, Abstr. Suppl. - P. 279.
37. Zareba W. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease / W. Zareba, A. Moss, S. Cessie // *Amer. J. Cardiology*. - 1994. - Vol. 74. - P. 550-553.

Реферат

СУЧАСНІ МЕТОДИ ОЦІНКИ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ
Снігурська І.О., Милославський Д.К., Божко В.В., Пенькова М.Ю.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, електрофізіологічне ремоделювання, мікрівольтна альтернація Т-хвилі; електрокардіографія високої роздільності; аналіз інтервалу Q-T; варіабельність і турбулентність ритму серця; дипольна кардіотопографія.

Дана стаття являє собою огляд літератури про можливості і перспективи оцінки електрофізіологічного ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію. Методики дослідження альтерації Т-хвилі і ЕКГ високої роздільності володіють високою негативною прогностичною цінністю. Вони можуть бути корисними для ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком. Прогностична значимість показників вегетативного тону щодо ризику аритмічних подій має в даний час недостатньо доказів в рандомізованих випробуваннях для широкого застосування в клінічній практиці. Тут основна проблема бачиться в недостатній стандартизації методики. Як модифікація способів оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму низкою авторів пропонується методика кардіоінтевалографії. За допомогою цієї методики можна оцінити ступінь дисбалансу симпатичної та парасимпатичної нервових систем, починаючи з початкових стадій захворювання, що допоможе вибрати лікування для даного конкретного хворого. Новими і перспективними для виявлення ектопічних вогнищ у хворих АГ представляються методики багатоканальної реєстрації ЕКГ з використанням реалістичних цифрових тривимірних моделей серця і торса з даними рентгенографії грудної клітини в двох проєкціях або спіральної комп'ютерної томографії грудної клітини.

Summary

MODERN ESTIMATION METHODS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL CARDIAC REMODELLING IN ARTERIAL HYPERTENSION

Snegurskaya I.A., Miloslavsky D.K., Bozhko V.V., Penkova M.Yu.

Key words: arterial hypertension, electrophysiological remodelling; T-wave alternant; high-resolution electrocardiography; Q-T interval analysis; variability and heart rate turbulence; dipole cardiography.

This review article presents the available data on the possibilities and prospects of electrophysiological assessment of cardiac remodelling in patients with arterial hypertension. T-wave alteration and high-resolution electrocardiography techniques have high negative predictive value. They can be useful for identifying patients at low risk. Prognostic significance of autonomic tone indicators of the risk arrhythmic event is currently insufficient evidence from randomized trials for a broad application in clinical practice. Here the main problem is seen in the lack of standardization techniques. As a modification of how to assess autonomic regulation of heart rate some authors proposed cardio-interval-graph method. Using this technique we can assess the imbalance of sympathetic and parasympathetic nervous systems, starting with the initial stages of the disease that enables to select proper patient-centred treatment. The new and promising for detecting ectopic foci in patients with hypertension are multichannel ECG techniques by using realistic three-dimensional digital models of the heart and torso based on patient's chest radiography in two projections or spiral CT scan of the chest.

УДК 618.14-006.3.04

Сухін В.С.

ДО ПИТАННЯ СТОСОВНО ГОРМОНОТЕРАПІЇ ПРИ ЛЕЙОМІОСАРКОМАХ МАТКИ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

Злоякісні мезенхімальні пухлини є складним розділом клінічної онкогінекології. 40 % складають лейоміосаркоми, які мають агресивний клінічний перебіг з високою частотою прогресії. В цій роботі розглядаються методи лікування саркоми матки, насамперед доцільність виконання органозберігаючих операцій у хворих на лейоміосаркому матки з урахуванням головних прогностичних факторів (гістологічний варіант пухлини, стадія захворювання, тощо). Обговорюється складна дилема тактики лікування після встановлення діагнозу лейоміосаркоми після виконання консервативних операцій у молодих жінок. Активно залучаються до цього процесу гормональні ЕР/ПР рецептори, так як вони мають значуще прогностичне значення; їх експресія при ЛМС матки була позитивно корельована з виживаністю при певному захворюванні і загальною виживаністю, хоча і не повністю підтверджена іншими. Гормональні препарати використовувалися як частина системного лікування цих пацієнтів.

Ключові слова: лейоміосаркома, гормонотерапія, консервативне лікування, гормоночутливість.

Дана робота є фрагментом НДР «Оптимізація комплексного лікування сарком матки шляхом визначення рівнів злоякісності пухлин», Шифр НАМН.05.14, № держ. реєстрації 0114U000061.

Злоякісні мезенхімальні пухлини є складним розділом клінічної онкогінекології, серед яких 40 % складають лейоміосаркоми (далі – ЛМС) [4]. Зустрічаються зрідка, оскільки ЛМС складають тільки 1–3 % усіх злоякісних новоутворень матки і виявляються з частотою 1–2 випадки на 100 000 жіночого населення.

ЛМС матки має агресивний клінічний перебіг з високою частотою прогресії у 45–73 % хворих [26, 36, 40, 52]. Медіана розвитку рецидиву становить менше двох років і перебуває у зворотній залежності від стадії, яка є найбільш важливим прогностичним фактором для всіх гістотипів, з 5-річною загальною виживаністю 50–55 % для I стадії, і 8 – 12 % – для II–IV [6].

Пухлина локалізується переважно в тілі матки (91,4 %), і значно рідше – в шийці матки (8,6 %) [4].

Золотим стандартом першого етапу лікування саркоми матки визнане хірургічне втручання в об'ємі тотальної абдомінальної гістеректомії з двобічною аднексектомією, оментектомією і взяттям змивів з черевної порожнини і малого таза. Незважаючи на це, об'єм операції істотно залежить від гістологічного варіанту пухлини, стадії захворювання та наявності факторів ризику [2, 5, 40].

Важливим є питання збереження яєчників у хворих на ЛМС репродуктивного віку з локалізованим пухлинним процесом за відсутності макроскопічних змін в яєчниках. Поширення злоякісного процесу на придатки лімфогенним шляхом відзначається приблизно лише в 3 % випадків розвитку лейоміосаркоми матки ранніх стадій [3, 17, 23, 36, 44, 51, 52].

Проведено цілий ряд досліджень, в яких показано, що збереження яєчників не впливає на частоту прогресії і виживаність [40, 52]. Більш того, в низці праць показано, що збереження яєчників молодих хворих на ЛМС ранніх стадій сприятливо позначається на перебігу захворю-

вання і виживаності [35]. Так, безрецидивна 5- і 10-ти річна виживаність склала $45,1 \pm 4,9$ та $35,2 \pm 5,0\%$ проти $89,2 \pm 7,2$ і $66,1 \pm 15,3\%$ ($p < 0,05$) у хворих зі збереженими яєчниками [6]. Разом з тим є публікації, що розглядають повну регресію метастазів ЛМС в легені після видалення яєчників [37].

Найбільш складна дилема виникає при встановленні діагнозу лейоміосаркоми після виконання консервативних операцій з приводу міоми матки у молодих жінок. Стандартом є виконання повторної операції з екстирпацією матки. Хоча існують описані поодинокі випадки успішних вагітностей після консервативних операцій при лейоміосаркомі, але, можливо, дані спостереження стосуються гладком'язових пухлин з невідомим потенціалом злоякісності (smooth muscle tumors of unknown malignant potential – STUMP). Для жодного з видів ад'ювантної терапії не доведено ефективності при даній онкопатології.

Гормональні препарати використовувалися як частина їх системного лікування, але, як і інші системні методи, мали обмежений вплив на загальну виживаність (ЗВ) і виживаність без ознак захворювання (ВБОЗ) [41]. Обґрунтування гормональних методів лікування є емпіричним [39], будучи екстрапольованим на основі даних з гормоночутливості раку молочної залози [28] і менш поширених форм раку ендометрія [33] в ад'ювантній і рецидивуючій/метастатичній обстановці. Немає жодних перспективних рандомізованих контрольованих досліджень щодо гормональної терапії при саркомах матки, в основному через їх рідкість і агресивний характер [39].

Поряд з цим в експерименті виявлена гормоночутливість ЛМС: під впливом агоністів люліберіну зменшуються розміри пухлини, 17-оксипрогестерона капронат в 3 рази знижує частоту індукованих пухлин матки, а при введенні естрадіолу дипропіонату або при підвищеному рівні ендогенних естрогенів зростання цих пух-

лин різко стимулюється [1, 43]. Все це дозволяє припускати, що саркоми матки можуть реагувати на гормональний вплив. Встановлено високий протипухлинний ефект білкових регуляторів – трипептида пролактину і сурфагона – на саркоми матки мишей. Виявлене зниження рівня стероїдних гормонів в крові під впливом цих препаратів є, можливо, одним з механізмів терапевтичних ефектів цих регуляторів [7].

В останні роки більш активно стали досліджувати методи лікування ендокринних залоз при саркомах матки, враховуючи також той факт, що препарати можуть бути легко застосованими (в основному, пероральні препарати) і добре переносяться, з мінімальними побічними ефектами і високим рівнем пластичності.

Можливо, що операція зі збереженням яєчників може мати деякий позитивний ефект за рахунок безперервного ендокринного виробництва прогестерону яєчниками, що може бути корисним в умовах безперервного виробництва естрогену [29].

Було визнано, що існують різні підтипи ЛМС матки з різною біологічною [12] і клінічною поведінкою [42]. Зокрема, ЕР і ПР експресія була асоційована з чутливістю до естрогенів і кращою виживаністю без прогресування (далі – ВБП) [50] захворювання і ЗВ [47]; отже, збереження яєчників при ЛМС матки може мати різний вплив на ВБП і ЗВ, в залежності від гормонального статусу захворювання, що робить ЕР/ПР експресування важливим фактором, який необхідно враховувати в процесі прийняття рішень щодо білатеральної сальпінгооваріектомії (далі – БСО) [24].

Оскільки це питання залишається відкритим, і поки перспективні дослідження не дадуть більш надійні дані, рішення щодо проведення БСО краще приймати після детального обговорення з пацієнтом, врівноважуючи переваги (зниження ризику рецидиву і поліпшення ЗВ), і появи симптомів нестачі естрогену.

Гінекологічні саркоми показують різний рівень ЕР і ПР експресії. ЛМС матки експресує обидва рецептори в меншій мірі (тобто 25-60 % випадків є ЕР-позитивними [8, 15, 21, 47, 49] і 35-60 % – ПР-позитивними) [8, 15, 21, 47, 49]. Основний підтип ЕР, який експресують клітини саркоми матки, це ЕР-а, що може стимулювати проліферацію пухлинних клітин [22, 29], в той час як існує майже негативна експресія підтипу ЕР-б, що індукує апоптоз [29].

Гормональні рецептори, здається, мають значуще прогностичне значення; ЕР і ПР експресія при ЛМС матки була позитивно корельована з виживаністю при певному захворюванні і ЗВ [20, 21, 22, 47], хоча і не повністю підтверджена іншими [15, 21]. При обмеженій локалізації ЛМС (тіло матки), експресія обох ЕР і ПР була пов'язана з поліпшенням виживаності без прогресування захворювання, а експресія ПР – також з поліпшенням ЗВ, хоча остання не досяг-

ла статистичної значущості, ймовірно, через розмір вибірки [21].

Зростаючий обсяг даних свідчить про те, що проліферація та диференціювання мезенхімальних клітин матки регулюється частково гормонами, які діють шляхом зв'язування з їх рецепторами (наприклад, ЕР і ПР) [39]. Ожиріння (ІМТ > 27) [16], використання екзогенних естрогенів у вигляді замісної гормональної терапії [16, 19, 28, 29] або препаратів, що стимулюють овуляцію [39], ендометріоз [10, 31], вагітність [14] і синдром полікістозних яєчників [39], визнають в якості факторів, які сприяють розвитку сарком матки. ЕР/ПР експресія також має прогностичне значення, так як майже всі хворі з ЕР/ПР-позитивною ЛМС матки показали відповідь на або стабільність захворювання після гормональної терапії [9, 19, 28, 29, 30, 46], або прогресували при лікуванні замісною гормональною терапією або тамоксифеном [19, 28, 29]. Проте, при ЕР/ПР-позитивній ЛМС матки експресія рецепторів є менш інтенсивною в порівнянні з доброякісними ураженнями, припускаючи, що в той час як естрогени можуть, як і раніше, регулювати проліферацію пухлинних клітин, це навряд чи буде в тій мірі, що спостерігається в нормальній тканині [8]. Таким чином, деякі пацієнти можуть погано реагувати на гормональну маніпуляцію, навіть якщо ЕР/ПР експресують в хірургічному зразку, підкреслюючи функціональні відносини ЕР/ПР експресії і відповіді на ендокринне лікування [8, 20]. Дійсно, при ЛМС матки було важко відрізнити чи успішний результат ЕР-позитивної ЛМС матки обумовлено терапевтичним ефектом ендокринної терапії або це просто наслідок сприятливішої біологічної поведінки [50].

Отже, залежно від гормонального статусу, обстановки (ад'ювантна або рецидивна/метастатична), обсягу і темпів захворювання (коротка або тривала ВБОЗ/ВБП), варіанти ендокринного лікування можуть включати в себе:

– Вилучення з усіх екзогенних джерел естрогенів і/або

– Зниження рівнів ендокринних естрогенів до майже непомітного рівня: або шляхом лікування захворювань, до яких схильні пацієнти, або шляхом введення агентів, що знижують рівень естрогену, чи естроген-антагоністичних агентів.

У зв'язку з тим, що при саркомах матки ПР здається значущою мішенню [11], прогестини, які представляють собою синтетичні похідні прогестерону, використовувалися в їх лікуванні. Прогестини зв'язуються з ПР, що призводить до понижувальної регуляції транскрипції специфічних генів, особливо ЕР, і наступного відновлення циркулюючих естрогенів, подій, які в кінцевому підсумку призводять до зниження проліферації ендометріальної залози і строми [48]. Хоча основний досвід концентрувався на вивченні впливу прогестинів (тобто, медроксипрогестерона ацетата [МПА] і мегестролацетата), міфепростон, селективний ПР модулятор, також був ви-

користаний у зв'язку з антипрогестагенною активністю, що він проявляє в результаті конкурентної взаємодії з прогестероном на рівні ПР [34].

Дані обмежені кількома звітами про клінічні випадки, що стосуються лікування метастатичної ЛМС матки прогестинами; всі вони говорять про захворювання низького ступеня злоякісності, які мали тривалу часткову відповідь на МПА [13, 45] або міфепристон [25].

Загалом прогестини показали адекватний профіль безпеки і високий рівень пластичності [20, 46]; довгострокові побічні ефекти, які можуть виникнути, включають тромбоемболію, збільшення ваги (пов'язане з певним ступенем глюкокортикоїдної активності) і зміни настрою, в основному у вигляді депресії [39], що може в кінцевому підсумку призвести до раннього припинення лікування.

Зовсім недавно інгібітори ароматази (далі – ІА) також були введені в лікуванні саркоми матки [39]. Ароматаза є ферментом, який забезпечує в основному циркулюючі естрогени в постменопаузальному періоді шляхом перетворення гормону наднирників андростендіону в естрон, який зрештою перетворюється в естрадіол [30]. Основна дія ІА є інгібування активності ароматази в периферичній жировій тканині [30], за допомогою якої індукуються надзвичайне зниження циркулюючих рівнів естрогену [29, 39]. Іншою можливою дією ІА при саркомах матки може бути пряме інгібування активності ароматази в пухлинній тканині, яка обертається на інгібування здатності пухлини синтезувати естрогени *in situ* [8, 38]; експресія ароматази всередині пухлини була представлена в приблизно 60 % ЛМС матки [8].

Меншу кількість даних можна знайти про гормоно-позитивні ЛМС матки – перший звіт про клінічний випадок публікується в 2007 році, повідомивши про часткову відповідь при множинних метастазах в легенях на анастрозол, яка тривала понад 12 місяців [32]. Подальше невелике ретроспективне дослідження показало тривалу стабільність або об'єктивну відповідь захворювання у всіх ЕР-позитивних пацієнток, які отримували ІА [20].

Найбільш надійні дані про роль ІА при ЛМС матки походять із найбільшої з опублікованих за весь час серії результатів в 2010 році [50]. У цьому ретроспективному дослідженні були ідентифіковані 34 пацієнтки, ліковані ІА (74 % з яких отримали летрозол). ІА мали низьку частоту об'єктивної відповіді (0 % повної відповіді і 9 % часткової відповіді), але клінічна стабільність була наявною у 32 % пацієнток. Медіана ВБП становила 2,9 міс. Як і очікувалося, у пацієнток з захворюванням низького ступеня злоякісності був кращий рівень 1-річної виживаності без прогресування (1 рік ВБП) в порівнянні з пацієнтками з захворюванням високого ступеня злоякісності (60 проти 13 %). Об'єктивна відповідь і тривала ВБП мали більші шанси спостерігатися

у хворих з гормоно-позитивним захворюванням; хворі з ЕР-позитивною ЛМС матки мали вищий рівень виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з пацієнтками з ЕР-негативним захворюванням, і 1 рік ВБП у 26 % [50].

ІА мають сприятливий профіль токсичності, де більшість побічних ефектів проявляються у легкій формі (ступінь I і II) і приписуються надзвичайній депривації естрогену, яку вони індукують [39, 50]. Зокрема, більшість пацієнтів мали вазомоторні симптоми (припливи жару), втому і артралгію; токсичність, що виникає у зв'язку з суглобами, була основною причиною припинення лікування [50]. Крім того, аналоги обох ІА і гонадотропін-релізинг гормонів (далі – ГнРГ), що є спільною комбінацією, яка призначається жінкам в менопаузі при ЕСС/ЛМС матки, при тривалому введенні можуть значно збільшити ризик розвитку остеопорозу [18, 39]. З цієї причини наполегливо рекомендується виконати базову скан-перевірку на щільність кісткової маси і, в залежності від стану кісткової тканини, запропонувати відповідне профілактичне лікування [18, 39].

Проте, навіть з цими обмеженнями було продемонстровано, що гормональне лікування є більш ефективним в порівнянні з променевою терапією і хіміотерапією, зі значними темпами реагування і довгостроковими реакціями в метастатичній обстановці і практично без ознак рецидиву в ад'ювантній обстановці. Схема лікування ендокринної системи повинна бути запропонована на основі експресії гормон-рецепторів первинної пухлини і переважно в рецидивуючій/метастатичній обстановці при переогляді експресії гормонів під час біопсії рецидивуючої пухлини. Функціональна залежність експресії гормон-рецепторів і відповіді на гормональне лікування не була повністю встановлена, особливо при ЕР-позитивних ЛМС матки, але в разі сильної експресії слід призначити курс гормональної терапії.

Будемо сподіватися, що дослідження II фази, яке в даний час оцінює ефективність летрозола у жінок з прогресуючою ЕР/ПР-позитивною ЛМС матки, з'ясує роль ІА в цих випадках [27]. В обох гістологічних аналізах, аналоги ГнРГ повинні бути невід'ємною частиною лікування жінок в менопаузі, у зв'язку з оборотною абляцією яєчників, яку вони індукують, щоб максимізувати блокаду ендокринної залози, і можуть розглядатися як варіант неоад'ювантної терапії з метою полегшення тотальної хірургічної резекції.

Література

1. Ирд Е.А. Значение половых гормонов в развитии сарком ЖПО, вызываемых у мышей 1,2-диметилгидразином / Е.А. Ирд, И.О. Смирнова // Эксперим. онкол. – 1979. – Т. 1, № 1. – С. 68–69.
2. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.14 / Н.И. Лазарева. – М., 2003. – С. 68–118.

3. Сухин В.С. Лейомиосаркома шейки матки: случай из практики / В.С. Сухин, А.А. Михановский, Е.Н. Сухина [и др.] // Онкология. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 166–168.
4. Швачко С.А. Редкие типы сарком женских половых органов (обзор литературы) / С.А. Швачко, С.Б. Петерсон, А.Н. Грицай, Н.И. Лазарева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 6. – С. 77–82.
5. Урманчеева А.Ф. Принципы лечения сарком матки / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 132–136.
6. Гагуа И.Р. Факторы прогноза и тактика лечения больных лейомиосаркомой матки / И.Р. Гагуа, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, В.М. Нечушкина [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 1. – С. 45–51.
7. Смирнова И.О. Эндокринотерапия саркомы матки в эксперименте / И.О. Смирнова, И.М. Валуева, И.С. Буренин, О.Г. Кривошеева // Эксперим. онкол. – 1998. – Т. 9, № 3. – С. 12–14.
8. Kitaoka Y. Aromatase cytochrome P450 and estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas: correlation with clinical parameters / Y. Kitaoka, J. Kitawaki, H. Koshihara [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2004. – Vol. 88 (2). – P. 2183–2189.
9. Shoji K. Aromatase inhibitor anastrozole as a second-line hormonal treatment to a recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report / K. Shoji, K. Oda, S. Nakagawa [et al.] // Med. Oncol. – 2011. – Vol. 28(3). – P. 771–774.
10. Burke C. Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue / C. Burke, K. Hickey // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104 (5 Pt. 2). – P. 1182–1184.
11. Amant F. Clinical management of uterine sarcomas / F. Amant, A. Coosemans, M. Debiec-Rychter [et al.] // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10 (19959075). – P. 1188–1198.
12. D'Angelo E. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system / E. D'Angelo, L.G. Spagnoli, J. Prat // Hum. Pathol. – 2009. – Vol. 40 (11). – P. 1571–1585.
13. Lo C.A. Discordant responses to progesterin in a patient with uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung / C.A. Lo, S.C. Huang, C.L. Ho [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2005. – Vol. 31 (5). – P. 394–398.
14. Leunen K. Endometrial stromal sarcoma presenting as postpartum haemorrhage: report of a case with a sole t(10;17) (q22;p13) translocation / K. Leunen, F. Amant, M. Debiec-Rychter [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 91(1). – P. 265–271.
15. Bodner K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters / K. Bodner, B. Bodner-Adler, O. Kimberger [et al.] // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23 (1B). – P. 729–732.
16. Schwartz S.M. Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus / S.M. Schwartz, N.S. Weiss, J.R. Daling [et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 77 (4). – P. 717–724.
17. Goff B.A. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence / B.A. Goff, L.W. Rice, D. Fleischhacker // Gynecol. Oncol. – 1993. – Vol. 50. – P. 105–109.
18. Reid D.M. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group / D.M. Reid, J. Doughty, R. Eastell [et al.] // Cancer Treat. Rev. – 2008. – Vol. 34 (Suppl. 1). – S. 3–S18.
19. Pink D. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature / D. Pink, T. Lindner, A. Mrozek [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101 (3). – P. 464–469.
20. Ioffe Y.J. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles / Y.J. Ioffe, A.J. Li, C.S. Walsh [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol. 115 (3). – P. 466–471.
21. Leitao Jr. M.M. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma / M.M. Leitao Jr., M.L. Hensley, R.R. Barakat [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 124 (3). – P. 558–562.
22. Koivisto-Korander R. Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma: expression and prognostic importance of ten different markers / R. Koivisto-Korander, R. Butzow, A.M. Koivisto, A. Leminen // Tumour Biol. – 2011. – Vol. 32 (3). – P. 451–459.
23. Leitao M. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus / M. Leitao, Y. Sonoda, M.F. Brennan [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 91. – P. 209–212.
24. Kapp D.S. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy / D.S. Kapp, J.Y. Shin, J.K. Chan // Cancer. – 2008. – Vol. 112 (4). – P. 820–830.
25. Koivisto-Korander R. Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma / R. Koivisto-Korander, A. Leminen, O. Heikinheimo // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 109 (2 Pt. 2). – P. 512–514.
26. Mayerofer K. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases / K. Mayerofer, A. Obermair, G. Windbichler [et al.] // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 74. – P. 196–201.
27. George S. Letrozole in Women With Advanced Estrogen/Progesterone Receptor Positive Uterine Leiomyosarcoma [Электронный ресурс] / S. George [et al.] // Dana-Farber Cancer Institute. – 2014. – Режим доступа: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856050>.
28. Spano J.P. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma / J.P. Spano, J.C. Soria, M. Kambouchner [et al.] // Med. Oncol. – 2003. – Vol. 20 (1). – P. 87–93.
29. Chu M.C. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects / M.C. Chu, G. Mor, C. Lim [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 90 (1). – P. 170–176.
30. Leunen M. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole / M. Leunen, M. Breugelmanns, P. De Sutter [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 95 (3). – P. 769–771.
31. Mesia A.F. Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal sarcoma / A.F. Mesia, R.I. Demopoulos // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182 (5). – P. 1140–1141.
32. Hardman M.P. Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor / M.P. Hardman, J.J. Roman, A.F. Burnett, A.D. Santin // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 110 (2 Pt. 2). – P. 518–520.
33. Berstein L. Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects / L. Berstein, S. Maximov, E. Gershfeld [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2002. – Vol. 105 (2). – P. 161–165.
34. Ramondetta L.M. Phase 2 trial of mifepristone (RU-486) in advanced or recurrent endometrioid adenocarcinoma or low-grade endometrial stromal sarcoma / L.M. Ramondetta, A.J. Johnson, C.C. Sun [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol. 115 (9). – P. 1867–1874.
35. Wu T. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma / T. Wu, T. Chang, S. Hsueh [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 100 (1). – P. 166–172.
36. Major F.J. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma / F.J. Major, J.A. Blessing, S.G. Silverberg [et al.] // A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. – 1993. – Vol. 71, Suppl. 4. – P. 1702–1709.
37. Abu-Rustum N.R. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy / N.R. Abu-Rustum, J.P. Curtin, M. Burt [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 89. – P. 850–852.
38. Reich O. Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study / O. Reich, S. Regauer // Mod. Pathol. – 2004. – Vol. 17(1). – P. 104–108.
39. Reich O. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma / O. Reich, S. Regauer // Curr. Opin. Oncol. – 2007. – Vol. 19 (17545798). – P. 347–352.
40. Giuntoli R.L. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy / R.L. Giuntoli, D.S. Metzinger, C.S. DiMarco [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 89. – P. 460–469.
41. Scurr M. Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas / M. Scurr // Curr. Treat. Options Oncol. – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 32–45.
42. Giuntoli 2nd R.L. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma / R.L. Giuntoli 2nd, E. Garrett-Mayer, R.E. Bristow, B.S. Gostout // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 106 (1). – P. 82–88.
43. Smirnova I.O. 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis in inbred androgenized CBA mice / I.O. Smirnova, V.S. Turusov // Carcinogenesis. – 1988. – Vol. 9. – P. 1927–1929.
44. Tavassoli F.A. Mesenchymal tumours and related lesions of uterus / F.A. Tavassoli, P. Devilee (ed) // World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. – Lyon, IARC Press. – 2003. – P. 233–245.
45. Uchida T. The effectiveness of medroxyprogesterone in the treatment of multiple metastasizing leiomyosarcomas: report of a case / T. Uchida, K. Nakakawaji, J. Sakamoto [et al.] // Surg. Today. – 1996. – Vol. 26 (2). – P. 138–141.
46. Dahhan T. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study / T. Dahhan, G. Fons, M.R. Buist [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 144 (1). – P. 80–84.
47. Akhan S.E. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study / S.E. Akhan, E. Yavuz, A. Tecer [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 99 (15992918). – P. 36–42.

48. Giangrande P.H. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding / P.H. Giangrande, E.A. Kimbrel, D.P. Edwards, D.P. McDonnell // *Mol. Cell Biol.* – 2000. – Vol.20 (9). – P. 3102–3115.
49. Leitao M.M. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma / M.M. Leitao, R.A. Soslow, D. Nonaka [et al.] // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101 (6). – P. 1455–1462.
50. O’Cearbhaill R. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors / R. O’Cearbhaill, Q. Zhou, A. Iasonos [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116 (3). – P. 424–429.
51. Gadducci A. Uterine Leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival / A. Gadducci, F. Landoni, E. Santori [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62. – P. 25–32.
52. Peters 3rd W.A. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential / W.A. Peters 3rd, D.R. Howard, W.A. Andersen [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 83. – P. 1015–1020.

Реферат

К ВОПРОСУ ОТНОСИТЕЛЬНО ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЙОМИОСАРКОМАХ МАТКИ

Сухин В.С.

Ключевые слова: лейомиосаркома, гормонотерапия, консервативное лечение, гормоночувствительность.

Злокачественные мезенхимальные опухоли являются сложным разделом клинической онкогинекологии. 40 % составляют лейомиосаркомы, которые характеризуются агрессивным клиническим протеканием с высокой частотой прогрессии. В этой работе рассматриваются методы лечения саркомы матки, прежде всего целесообразность выполнения органосохраняющих операций у больных лейомиосаркомой матки, учитывая главные прогностические факторы (гистологический вариант опухоли, стадия заболевания и т.д.). Обсуждается сложная дилемма тактики лечения после установления диагноза лейомиосаркомы после выполнения консервативных операций у молодых женщин. Активно привлекаются к этому процессу гормональные ER/ПР рецепторы, так как они имеют значимое прогностическое значение; их экспрессия при ЛМС матки была положительно коррелирована с выживаемостью при определенном заболевании и общей выживаемостью, хотя и не полностью подтверждена другими. Гормональные препараты использовались как часть системного лечения этих пациентов.

Summary

ON HORMONE THERAPY OF UTERINE LEIOMYOSARCOMAS

Sukhin V.S.

Key words: leiomyosarcoma, hormone therapy, conservative treatment, hormone sensitivity.

Malignant mesenchymal tumors are a complex section of clinical gynecological oncology. 40 % of them are leiomyosarcomas, characterized by an aggressive clinical course with a high incidence of progression. In this paper we discuss methods of uterine sarcoma treatment and primarily the appropriateness of performing on conserving surgery in patients with uterine leiomyosarcoma, taking into account the major prognostic factors (histological variant of the tumour, stage of disease, etc.). We also discuss the difficult dilemma of treatment tactics following diagnosis of leiomyosarcoma after performing conservative surgery in young women. Hormone ER/PR receptors are actively involved in the process, as they are of significant prognostic value; their expression in uterine LMS is positively correlated with disease-specific survival and over-all survival rate, although it is not fully confirmed by others. Hormones are used as part of a systemic treatment of these patients.