

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

ВІСНИК

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1993 р.
Виходить 4 рази на рік

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

Рекомендовано до видання
Вченою радою Тернопільського
державного медичного університе-
ту імені І. Я. Горбачевського
(протокол № 11 від 31.03.2011 р.)

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

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

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

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

©“Вісник наукових досліджень”
науково-практичний журнал, 2011

- ◆ **Огляди і власні дослідження**
- ◆ **Внутрішні хвороби**
- ◆ **Хірургія**
- ◆ **Акушерство та гінекологія**
- ◆ **Оториноларингологія**
- ◆ **Експериментальні дослідження**

2₍₆₃₎

ЗМІСТ-CONTENTS

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лучанко П. І., Малигон О. І., Гриза П. В. ДОНОРСЬКА ПЛАЗМА: ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ 4

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Ковальчук М. Т. ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РІЗНІ КЛІНІЧНІ ФОРМИ РОЗАЦЕА В ПОЄДНАННІ З СУПУТНИМИ ПАРАЗИТОЗАМИ 10

Кужко М. М., Процик Л. М., Валецький Ю. М., Грищук Л. А., Просветов Ю. В., Бойко М. Г., Гульчук Н. М., Бережна І. В. ПОШИРЕНІСТЬ ТА СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ 15

Вадзюк С. Н., Юрчишин О. М. ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ У ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ РЕГІОНІ 19

Михайлик О. А. РОЛЬ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ В ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ І ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ 22

Присяжнюк В. П., Волошин О. І. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ 26

Швед М. І., Пасечко Н. В., Наумова Л. В., Бойко Ю. В., Сов'як І. В. ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНСУЛІНІВ ФІРМИ ЗАТ "ІНДАР" У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ 29

Вадзюк С. Н., Бегош Н. Б. ЗМІНИ ГОСТРОТИ ЗОРУ ПІД ВПЛИВОМ РОБОТИ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ 31

Семеняк А. В., Ніцович І. Р., Приймак С. Г. ВПЛИВ ТРИХОМОНАДНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ 34

Романюк Л. Б. ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В ДІТЕЙ 36

Орос М. М. ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ 38

Пудяк В. Є., Бандрівський Ю. Л., Бандрівська Н. Н. ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХВОРОБ ПАРОДОНТА ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК ІЗ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ 41

П'ятночка І. Т., Корнага С. І., Корнага Н. В. ЧАСТОТА ЛОР-ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ 45

Купновицька І. Г., Міщук В. Г., Губіна Н. В. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ 47

Козак Д. В., Волотовська Н. В., Креховська О. М. ВПЛИВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ, ЕНДОТОКСИНІВ ТА ІМУННИХ РЕАКЦІЙ НА АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛІВ І МАКРОФАГІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТА ЛЕГЕНЬ У ЗДОРОВИХ БІЛИХ ЩУРІВ 50

Жуков В. І., Погорелов В. В., Марченко О. Є. ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ВЕРТЕБРОГЕННОЇ НЕЙРОКОМПРЕСІЙНОЇ РАДИКУЛОШЕМІЇ 53

Василюк В. В., Сидоренко О. Л., Василюк В. М., Смачило І. В., Гаврилюк М. Є., Капчак В. О., Василюк Л. В., Кравчук Н. В., Калиняк І. І., Овечкіна Т. О. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ 56

Глушко Л. В., Рудник В. Т. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ: ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ 60

Шкробот С. І., Мілевська-Вовчук Л. С. КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАННЯ 63

Бухтіярова І. О. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ І ПОРУШЕНЬ СУДИНОРУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ПЛЕЧОВОЇ АРТЕРІЇ В ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ВЕЛИЧИНИ ІНДЕКСУ МАСИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНЧКА 66

ХІРУРГІЯ

Щербінін І. М. ЗМІНИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В ШКІРІ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЛІМФЕДЕМИ КІНЦІВОК 72

Волосовець Т. М. ВМІСТ СУБПОПУЛЯЦІЙ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ОСІБ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ТА ДЕСТРУКТИВНО-ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНИМИ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ 77

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Весіч Т. Л., Лазуренко В. В., Мерцалова О. В., Горбатовська Е. В. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З РЕЦИДИВНИМИ ГЕНІТАЛЬНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ 83

Геряк С. М., Багній Н. І., Стельмах О. Є., Корда І. В., Франчук О. А. ПРОГНОЗУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПОРУШЕННЯМИ 86

Геряк С. М., Корда І. В., Багній Н. І. СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ 89

Геряк С. М., Куценко А. В. ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ КОРЕКЦІЇ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ 91

Гресько М. Д., Ринжук Л. В. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З НАДМІРНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ 94

Маланчин І. М. ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОТОКОГРАМИ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ 97

Лимар Л. Є. ОСОБЛИВОСТІ ПРЕГРІВАЮЧОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ (ПМФ), НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ (ХЗГБ) 99

Зарічанська Х. В., Омель Н. О., Степняк О. Є. ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ПЕРТЕСУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 102

Петренко Н. В. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТІРЕОЗОМ 105

Жигяев М. М. МІЦНІСТЬ НА РОЗРИВ ПЛОДОВИХ ОБЛОНКІВ ПРИ СВОЧАСНИХ ТА ПЕРЕДЧАСНИХ ГОЛОГАХ 107

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Казмірчук В. В., Погодіна І. В., Радченко О. О., Волянський Д. Л., Шульга Н. М., Волянська Н. О. РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ХИМІЄЮ ЗВ'ЯЗАНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНУСІТІВ 109

Щербак О. М., Андреева І. Д., Черниченко Д. М., Волков А. О., Магадзічук О. М., Гржанова І. В. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ КОНДЕНСОВАНИХ

НІТРОГЕНОВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРИМІДИНОВИЙ ФРАГМЕНТ, ПРИ ОТОМІКОЗАХ 111

Богданов В. Вл., Балабанцев А. Г., Богданов В. Вас. ПЕРЕВАГИ РИНОСЕПТОПЛАСТИКИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА І НОСОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ 113

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герасимчук М. Р. ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АЛЬВЕОЛ У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІНУ Й ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ 115

Олійник О. В., Доброродний А. В., Савчук С. О., Цетнар Д. О. ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ 119

Бойчук Т. М., Роговий Ю. Є., Белявський В. В., Дікал М. В. ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ТА ЦИТОКІНИ КРОВІ ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛУ 122

Шкільнюк Н. М. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЮВАННЯ КРОВОТОКУ В СУДИНАХ ОКА КРОЛЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОФТАЛЬМОГІПЕРТЕНЗІЇ 126

Івануса І. Б., Головата Т. К., Кернична І. З. МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АЦЕТАМІНОФЕНУ В КОМБІНАЦІЇ З ПРОГЕСТИНАМИ ТА ЕСТРОГЕНАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ 130

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

Підп. до друку 01.06.2011. Формат 60 x 84/8.
Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 144.
Видавець і виготівник
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615. 38

©П. І. Лучанко¹, О. І. Малигон², П. В. Гриза³Тернопільська обласна комунальна станція переливання крові¹Харківський обласний центр служби крові²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького³

ДОНОРСЬКА ПЛАЗМА: ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

ДОНОРСЬКА ПЛАЗМА: ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ – В оглядовій статті розглянуто питання заготівлі та особливості застосування замороженої донорської плазми з лікувальною метою та виробництві препаратів плазми крові.

ДОНОРСКАЯ ПЛАЗМА: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ – В обзорной статье рассмотрены вопросы заготовки и особенности применения замороженной донорской плазмы с лечебной целью и производстве препаратов плазмы крови.

DONOR PLASMA: PECULIARITIES OF APPLICATION – The review article deals with issues of collection and peculiarities of application of the frozen donor plasma for therapeutic purposes as well as for production of plasma derived products.

Ключові слова: компоненти крові, донорська плазма, застосування.

Ключевые слова: компоненты крови, донорская плазма, применение.

Key words: blood components, donor plasma, application.

Плазма – компонент донорської крові без клітинних елементів з розчиненими електролітами, макромолекулами білків, жирів і вуглеводів. Нормальний об'єм плазми в організмі людини становить близько 4 % від загальної маси тіла (40–45 мл/кг). У своєму складі донорська плазма має: води – 90 %, білка – 7–8 %, органічних речовин – 1,1 %, неорганічних речовин – 0,9 % [10]. Сьогодні диференційовано більше 700 найменувань білків плазми крові, з яких 120 може бути виділено, але в лікувальних цілях використовують незначну їх кількість [8]. Крім цього до складу плазми входять біологічно активні компоненти: ліпіди, вуглеводи, ліпопротеїди, глікопротеїни, металопропротеїни, ферменти, вітаміни, гормони, електроліти (табл. 1, 2).

Застосування донорської плазми з лікувальною метою та виробництва препаратів плазми крові почали вирішуватися в 30-х роках минулого століття. Перші експерименти із розділення донорської крові на клітинні компоненти та плазму були проведені проф. А. М. Філатовим у 1932 році. Як лікувальний препарат, вперше нативну плазму було застосовано у 1941 р. Р. Б. Давидовим, Н. А. Федоровим, П. С. Васильєвим [4]. Нативну донорську плазму активно стали використовувати, в клінічній практиці під час Другої світової війни. Набутий досвід переливання нативної плазми за період війни показав, що трансфузія донорської плазми при травматичному шоці має більш ефективну дію на стан хворого, а ніж трансфузія консервованої донорської крові. Однак застосування нативної плазми в умовах військових дій, виявив низку про-

блем. Основною з яких була неможливість її тривалого зберігання із-за відсутності необхідного холодильного обладнання. При кімнатній температурі і температурі 4 – 8 °С переходив фібриноген у фібрин, а на 3–4 добу кількість фібрину, який випадав в осад, була такою, що не уможливило її застосування. У пошуку способів стабілізації нативної донорської плазми були запропоновані методи видалення нестабільних факторів зсідання. Так, у 1944 р. у Центральному інституті переливання крові (Москва) було розроблено метод парціального дефібринування [4]. Принцип методу заключається в наступному – до нативної плазми додавали розчин кальцію хлориду, завдяки чому проходила активація протромбіну іонами кальцію, що

Таблиця 1. Основні компоненти донорської плазми (Б. Є. Жибурт, 2008)

Назва білка	Концентрація у плазмі (мг/мл)	Молекулярна маса (ММ)
Протромбін	До 100	73000
Проакцелерін	До 10	270000
Проконвертин	До 0,5	50000
Антигемофільний глобулін А	До 0,1	280000
Антигемофільний глобулін В	До 5	57000
Тромбопластин	До 5	160000
Фактор Стюарта	До 10	59000
Фактор Хагемана	До 30	80000
Фібринстимулюючий фактор	До 40	320000
Фактор Віллебранда	До 10	1000000
Протеїн С	До 4	62000
Протеїн S	До 25	69000
Прекалікреїн	9–11	95000
Плазміноген	6–25	91000
Антитромбін III	До 125	58000

Таблиця 2. Наявність електролітів та інших показників в одній дозі СЗП (Б. Є. Жибурт, 2008)

Показники	Рівень (ммоль/л)
Натрій	48
Калій	1,0
Глюкоза	20
Кальцій	1,8
Цитрат	20
Лактат	3
Фосфат	3,63
pH	7,2–7,4

сприяло переходу фібриногену в фібрин. Після проведення стерилізуючої фільтрації було отримано препарат – дефібринована нативна плазма, але метод не був розрахований на обробку великих об'ємів плазми.

З метою збереження лікувальних властивостей нативної донорської плазми Н. А. Федоров, П. С. Васильєв запропонували метод заморожування [4, 5]. Свіжозаморожена плазма (СЗП), заготовлена не пізніше 4-х год з моменту взяття донорської крові, зберігала протягом тривалого часу усі білкові фактори зсідання крові. Необхідно відмітити, що частина плазмових факторів зсідання крові є стабільними (фібриноген – фактор I, протромбін – фактор II, Крістмас – фактор IX, фактори XI, XII, XIII), які меншою мірою залежать від температурного режиму зберігання, а друга частина – лабільними (проакцелерин – фактор V, проконвертин – фактор VII, антигемофільний – фактор VIII). Однак лабільні плазмові фактори зсідання через 12–24 год з моменту заготівлі плазми втрачають свою активність [3, 8]. Міжнародну номенклатуру плазмових факторів зсідання крові представлено в таблиці 3.

Позитивні результати щодо тривалого зберігання донорської плазми були одержані завдяки методу вакуумно-теплого висушування (ліофілізації). З метою підвищення стійкості білків плазми до теплової та кислотно-лужної денатурації проф. Г. Я. Розенберг (1940) уперше застосував глюкозу [4]. Ліофілізовану донорську плазму тривалий час використовували як трансфузійний засіб. У 1990 р. ліофілізовану плазму було знято з виробництва. У 1992 р. були опубліковані SHOT (Serious Hazards Transfusion) показання до застосування СЗП для лікування хворих. Аудити, проведені в наступні сім років у різних регіонах Великобританії, показали, що, не дивлячись на зростання вимог до трансфузії СЗП клінічній практиці частка неналежного застосування СЗП становила від 15 % до 34 % (Н. Eagleton et al., 2000; D. E. O'Shaughnessy, 2000; D. Stainsby, V. Burrowes-King, 2001).

У США та країнах Європи застосування СЗП для трансфузій за останні роки збільшується. Так,

у Великобританії протягом декількох років воно зросло на 20 %, лише за 2002–2003 роки – на 5,9 % (Serious Hazards Transfusion, 2002, 2003). За даними Є. Б. Жибурта (2008), трансфузії СЗП на 1000 населення у деяких країнах світу становили (доз): Фінляндія (2003) – 8,6; Німеччина (2003) – 15,8; США (2004) – 13,9; Швеція (2003) – 13,5; Великобританія (2003) – 6,4; Франція (2003) – 4,4; Росія (2006) 13,8 [4, 5]. За нашими даними, в Україні у 2007 році для трансфузії було використано 22 % усієї заготовленої СЗП (4 дози на 1000 населення) [9]. Під дозою СЗП вважається кількість плазми отриманої при центрифугуванні однієї фізіологічної (450,0 мл) дози донорської крові, яка становить 200,0 – 250,0 мл залежно від величини гематокриту.

При проведенні подвійного донорського плазмаферезу методом центрифугування вихід плазми може становити 400,0–500,0 мл, а із застосуванням апаратного плазмаферезу – 600,0–800,0 мл.

Заготовлена і заморожена плазма (не пізніше 4-х год з моменту взяття крові) зберігає білкові фактори зсідання крові залежно від режиму заморожування та температури зберігання:

- 3 місяці при температурі (-)18 до (-)25 °С;
- 12 місяців при температурі (-) 30 °С;
- 24 місяці при температурі (-) 40 °С і нижче [6].

Як показали дослідження, через 24 год активність ф. VIII у розмороженій СЗП знижується на 28 %, інші фактори зсідання крові залишаються стабільними протягом 5 днів (табл. 4).

Необхідно відмітити, що плазма є високовартісним компонентом донорської крові. За даними *Marketing Research Bureau* (США, 1999), вартість протестованої донорської плазми методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на гемотрансмисивні інфекції (ВІЛ 1/2, віруси гепатитів В, С, В-19) за 1 л в США становить: аферезна плазма – 140 \$–160 \$, антирезусна D плазма з титром 50 мкк/ мл – 475 \$–700 \$, протиправцева з 15 МО/мл активності – 210 \$–250 \$, плазма з антитілами проти сказу – 220 \$, з антитілами проти гепатиту В з 40–45 МО/мл активності – 450 \$, плазма з антитілами проти

Таблиця 3. Міжнародна номенклатура плазмових факторів зсідання крові

№ з/п	Цифрове позначення	Найбільш уживана назва
1.	I	Фібриноген
2.	II	Протромбін
3.	III	Тканинний тромбoplastин; тканинний фактор
4.	IV	Іон кальцію
5.	V	Ас-глобулін, проакцелерин, лабільний фактор
6.	VII	Проконвертин, стабільний фактор
7.	VIII	Антигемофільний глобулін (АГГ)
8.	IX	Плазмовий компонент тромбoplastину (РТС-фактор), ф. Крістмаса, антигемофільний ф. В
9.	X	Фактор Стюарта-Прауера, тромбокіназа
10.	XI	Плазмовий попередник тромбoplastину (РТА-фактор), антигемофільний фактор С
11.	XII	Фактор Хагемана, контактний фактор
12.	XIII	Фібриностабілізуючий фактор, фібриназа; плазмова транслугтаміназа, фактор Лакі-Лоранда
13.	Рге-К	Прекалікреїн (фактор Флетчера)
14.	НМW-К	Плазмовий високомолекулярний кініноген (фактор Фітцджеральда - Флорже-Вільямса)
15.	Ка	Калікреїн
16.	PL	Тромбоцитарний фосфоліпід

Таблиця 4. Показники гемостатичних факторів у розмороженій СЗП при зберіганні при температурі 4 °С у МО/100 мл (Є. Б. Жибурт, 2008)

Гемостатичний фактор	Після розморожування	Через 24 год зберігання	Через 5 діб зберігання
Ф. II	80	80	80
Ф. V	80	75	66
Ф. VII	90	80	72
Ф. VIII	92	51	41
Ф. IX	100	-	-
Ф. X	85	85	80
Ф. XI	100	-	-
Ф. XII	83	-	-
Ф. XIII	100	-	-
Антитромбін III	100	-	-
Фібриноген, г/л	2,67	-	-

цитомегаловірусу на 10 \$–20 \$ більше вартості аферезної плазми [11]. Вартість донорської плазми, яку продають банки крові США підприємствам для переробки на біопрепарати за 1 л становить: плазма заморожена до 24 год з моменту заготівлі – 110 \$ та 85 \$ – 95 \$ при заморожуванні до 120 год. У Німеччині, 1 л донорської плазми замороженої в перші 6 год з моменту заготівлі, коштує – 90 € [11].

У світі щорічно заготовляють більше 36 млн л СЗП, з якої виробляють 18,4 млн л альбуміну і 18,3 млн л імуноглобулінів спрямованої дії на загальну суму понад 2 млрд доларів США. Щорічний дохід промислових підприємств від переробки СЗП на біопрепарати становить до 30 % [4]. В Україні показник доходу дорівнює 5 – 10 % [9].

Об'єми та методи заготівлі донорської плазми у світі і в Україні представлено у табл. 5.

Сьогодні для лікувальних цілей застосовують не лише донорську СЗП, але виготовлені з неї біопрепарати: криопреципітат, альбумін, протеїн, гамма-глобуліни спрямованої дії, фактори зсідання крові, фізіологічні антикоагулянти (антитромбін III, протеїн С і S), компоненти фібринолітичної системи [12].

СЗП, яка приготовлена для трансфузії, повинна бути одногрупною за системою АВО з групою крові реципієнта та відповідати встановленим критеріям якості: кількість білка не менше 60 г/л, рівень гемоглобіну менше 0,05 г/л, калію – до 5 ммоль/л, рівень трансаминаз в межах фізіологічної норми. Результати аналізів на маркери сифілісу, гепатитів В, С, ВІЛ 1/2 – від'ємні [1, 7, 13]. Після розморожування СЗП використовують протягом 1 год. Повторне її заморожування неприпустиме. Переливання СЗП плазми здійснюють через стандартну систему для переливання крові з фільтром. Швидкість переливання (краплинно, струминно)

визначають з урахуванням клінічних показань, наприклад, при гострому гіпокоагуляційному ДВЗ-синдромі – переважно струминно. Забороняється переливання СЗП декільком хворим із одного контейнера.

Перед трансфузією СЗП необхідно провести 3 проби на індивідуальну сумісність:

1. Сумісність плазми з еритроцитами реципієнта за антигенами системи АВО: краплю еритроцитів реципієнта змішують на площині з двома краплями донорської плазми; пробу проводять протягом 5 хв. За відсутності аглютинації – плазма сумісна, а за наявності аглютинації – плазма несумісна. При встановленні несумісності виникає необхідність використання іншої дози плазми для проведення індивідуального підбору.

2. Сумісність за системою резус експрес-методом з 33 % розчином поліглюкіну. Проба дозволяє виявити неповні антитіла не тільки системи резус, але й інших систем при титрі 1: 8 і вище.

3. Сумісність за системою резус методом конглютинації в сироватковому середовищі на чашці Петрі дає можливість виявити антитіла при їх низькому титрі, що неможливо при застосуванні методу, вказаному в пункті 2.

Провівши три проби на індивідуальну сумісність перед застосуванням СЗП, можна бути упевненим про її сумісність та приступити до трансфузії з обов'язковим проведенням біологічної проби.

Ситуація з використанням СЗП у медичній практиці, яка склалася сьогодні в Україні, свідчить, що трансфузії її щорічно збільшуються без достатніх для цього підстав. Сприяє цьому відсутність уніфікованих стандартів та клінічних протоколів лікування хворих різного профілю, де є показання до трансфузій СЗП, недостатня кількість у лікувальних закладах специфічних концентратів факторів

Таблиця 5. Об'єми і методи заготівлі плазми у світі і в Україні (Є. Б. Жибурт, 2008)

Регіони	Об'єм, тис. л	Метод заготівлі, %		Сектор, %	
		цільна кров	аферез	некомерційний	комерційний
Європа	14890	48	52	80	20
Північна Америка	11040	12	88	13	87
Країни Азії	9270	14	86	50	50
Росія	402	67	5 апаратний; 28 ручний	100	немає даних
Об'єми і способи заготівлі плазми в Україні (власні дані)					
Україна (2007)	195,4	79,6	5,6 апаратний; 14,8 ручний	100	-

зсідання крові, які могли б замінити СЗП. Не дивлячись на проведені на міжнародному рівні погоджувальні наради, які були присвячені застосуванню СЗП, необґрунтоване призначення її для трансфузій триває.

Застосування трансфузій СЗП при коагулопатіях повинне здійснюватися за суворими показаннями залежно від наявності в плазмі лабільних та стабільних факторів зсідання крові. Саме тому при коагулопатіях з дефіцитом ф. V і ф.VIII гемостатичний ефект може бути досягнутий шляхом трансфузії достатніх доз СЗП, криопреципітату або антигемофільного глобуліну. При коагулопатіях, зумовлених дефіцитом інших факторів зсідання, аналогічний лікувальний ефект може бути досягнутий у більшості випадків трансфузіями СЗП. Об'єм перелитої СЗП для досягнення терапевтичного результату залежить від клінічних показань.

I. Обґрунтовані показання до трансфузії СЗП:

- дефіцит факторів згортання крові (II, V, VII, IX, X, XI і XIII) або інгібіторів (антитромбін III, протеїни і S, C1-естераза) за відсутності специфічних препаратів;

- термінова зупинка дії антикоагулянта при його передозуванні;

- дефіцит вітаміну К (у дітей);

- гострий ДВЗ-синдром;

- тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП);

- сепсис (включаючи сепсис новонароджених);

- разом з еритроконцентратом ("модифікована кров") хворим після операцій на відкритому серці з екстракорпоральним кровообігом;

- плазмозаміщення при лікувальному ПФ, особливо при видаленні 1-2-х об'ємів циркулюючої плазми (ОЦП).

II. Умовні показання (за наявності кровотечі і підтвердженої лабораторією коагулопатії):

- масивна трансфузія (заміщення);

- тяжке ураження печінки;

- серцево-легенева хірургія з екстракорпоральним кровообігом (коагулопатія споживання).

III. Інші показання:

- гіповолемія;

- плазмозамінні трансфузії;

- стани, пов'язані з втратою білка.

Трансфузія СЗП не показана, як засіб профілактики ускладнень, при масивній гемотрансфузії і серцево-легеневій перфузії, для нейтралізації гепарину, збільшення ОЦК, парентерального харчування. СЗП не може застосовуватися з метою корекції коагуляційних порушень, пов'язаних з тяжкими захворюваннями печінки. СЗП не показана для профілактичних трансфузій хворим без клінічних проявів активної кровотечі, при яких спостерігається незначне збільшення протромбінового часу (до 3 с вище за верхню межу норми), при видаленні грудних дренажів та інших хірургічних процедурах.

Для лікування більшості захворювань рекомендують стандартну дозу СЗП 15 мл/кг маси тіла. В тих випадках, коли трансфузії СЗП поєднуються з

трансфузіями концентрату тромбоцитів (КТ), слід враховувати, що з кожними 5–6 дозами КТ хворий одержує об'єм плазми, еквівалентний 1 дозі СЗП (L. Stehling, N. Luban, 1994). У випадках, коли після першої трансфузії СЗП протромбіновий час більше 18 с, або АТПЧ більше 60 с, може бути проведена додаткова трансфузія з постійним клінічним контролем динаміки кровотечі [4].

Застосування СЗП для швидкого усунення дії орального антикоагулянта показане тільки тоді, коли є тяжка кровотеча і немає в наявності концентрату протромбінового комплексу, а при дефіциті вітаміну К у новонароджених при порушенні його абсорбції.

Трансфузії СЗП широко застосовують при гострому синдромі десименованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ). Гострий ДВЗ-синдром може спостерігатися при тяжкій травмі, пологах, сепсисі тощо. Спектр клінічних проявів ДВЗ широкий – від безсимптомних порушень зсідання крові до тяжких масивних кровотеч і тромботичних проявів. Лікування повинно бути скероване на основну причину ДВЗ, і лише після усунення останньої можлива замісна терапія СЗП (за наявності кровотечі). Початкова терапія полягає в призначенні СЗП, КТ (при вираженій тромбоцитопенії). При гіпокоагуляційному ДВЗ-синдромі одночасно вводять не менше 2000,0 мл СЗП, контролюючи при цьому гемодинамічні показники та центральний венозний тиск [1, 4].

При гострій масивній крововтраті, яка складає 30 % ОЦК або 1500,0 мл і супроводжується розвитком гострого гіпокоагуляційного ДВЗ-синдрому, об'єм перелитої СЗП повинен становити не менше 25–30 % від усього об'єму інфузійно-трансфузійних середовищ. В умовах гострої масивної крововтрати відбувається розбалансування і виснаження в організмі як згортаючих, так і протизгортаючих механізмів. Трансфузійну терапію СЗП слід проводити з великою об'ємною швидкістю, що дозволяє досягти швидкого відновлення в крові реципієнта спожитих факторів зсідання крові. Об'єм СЗП, який переливають, повинен бути тим більшим, чим гостріше і тяжче перебігає масивна крововтрата і виразнішими є ознаки ДВЗ-синдрому. Рецидив кровотечі, або повторне подовження протромбінового часу, за умови зменшення рівня фібриногену (менше 1,0 г/л), відсутність приросту кількості тромбоцитів, зникнення ретракції згустка диктують необхідність повторних переливань СЗП у кількостях, які нормалізують ці показники. При хронічному гіперкоагуляційному ДВЗ-синдромі переливання СЗП поєднують із призначенням гепарину і проводять коагуляційний контроль, який є критерієм ефективності терапії і визначає її обсяги та тривалість проведення.

СЗП може застосовуватися в поєднанні з плазмобіном при проведенні лікувального плазмозаміщення (ПФ) у хворих з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою і подібними синдромами.

Захворювання печінки – досить часта причина порушення зсідання крові у дорослих і дітей, проте кровотечі дуже рідкісні й виникають, як прави-

ло, за наявності іншої причини, яка погіршує перебіг хвороби (операція, пункційна біопсія, портальна гіпертензія, розрив судин стравоходу тощо). Трансфузії СЗП показані при тяжких ураженнях печінки і за наявності кровотечі або перед оперативним втручанням, а також для підготовки хворих до трансплантації. Проте при цьому є велика небезпека збільшення об'єму циркулюючої плазми у судинному руслі хворого, в якого й без того є явища гіпергідратації (асцит, водянка). При захворюваннях печінки, які супроводжуються різким зменшенням рівня плазмових факторів зсідання крові й загрожують виникненню кровотечі, особливо під час оперативних втручань, показано переливання СЗП із розрахунку 15,0–20,0 мл/кг маси тіла. Повторне переливання СЗП здійснюють через 4–8 год у менших об'ємах – 5,0–10,0 мл/кг маси тіла [1]. Безпосередньо перед переливанням СЗП розморожують на водяній бані при температурі 35–37 °С. Іноді процес розморожування супроводжується появою фібринових пластівців, що не є приводом для відміни проведення переливання СЗП через систему з фільтром.

Можливість тривалого зберігання СЗП при використанні сучасного холодильного обладнання, забезпечує реалізацію принципу "один донор – один реципієнт". Від одного донора, по мірі його участі у плазмодачах, СЗП може накопичуватися в закладі служби крові. Використання СЗП від одного донора значно зменшує антигенне навантаження на реципієнта.

Переливання СЗП, як свідчать новітні дані, є патогенетично ефективним методом лікування шлунково-кишкових кровотеч. Мікроциркуляторні порушення в слизовій шлунка (кишечнику) зумовлені мікротромбоутворенням (так званий місцевий ДВЗ-синдром). Відновлення нормальної мікроциркуляції завдяки переливанню СЗП та застосуванню інших патогенетичних лікарських препаратів, дозволяє в переважній більшості уникнути оперативного втручання.

При серцево-легеневих операціях з екстракорпоральним кровообігом причиною нехірургічних кровотеч є дисфункція тромбоцитів, ніж дефіцит плазмових факторів зсідання крові (A. Woodman, W. Karker, 1990). СЗП використовують тільки тоді, коли доведено зв'язок між кровоточивістю і порушенням зсідання крові за наявної коагулопатії. Рутинне застосування СЗП, під час проведення серцево-легеневих операцій з екстракорпоральним кровообігом, не завжди рекомендують, оскільки ставить хворого перед додатковим ризиком при невизначеному лікувальному ефекті. До числа не підтверджених показань для трансфузії СЗП відносять гіповолемію при крововтраті, щоці і процедуру плазмообміну (при невеликих об'ємах видаленої плазми до 1 л).

Гіповолемія не вимагає трансфузій СЗП. Безпечнішим, економічнішим і доступнішим є інфузії кристалоїдних та колоїдних плазмозамінників, а також розчину альбуміну.

При застосуванні СЗП існує ризик виникнення імунологічних реакцій, які пов'язані з наявністю

антитіл у плазмі донора, або реципієнта однією з яких є анафілактичний шок. Анафілактичний шок має наступні клінічні прояви: пропасниця, підвищення температури тіла, гіперемія шкіри, кропивниця, гіпотонія, бронхоспазм, біль в ділянці серця. Як правило, зазначені реакції спостерігають в осіб із дефіцитом імуноглобуліну IgA. Приблизно 1 із 600 реципієнтів має дефіцит IgA. При переливанні такому пацієнту СЗП від донора з високим рівнем IgA і виникає вищезазначена імунологічна реакція [2]. При появі ознак анафілактичного шоку переливання СЗП припиняють, вводять преднізолон, адреналін або допамін. В осіб із обтяженим алергічним, або трансфузійним анамнезом за 1 год перед переливанням СЗП проводять премедикацію антигістамінними та гормональними препаратами. У разі необхідності, під час трансфузії СЗП введення їх повторюють.

Дослідження антигенної сумісності плазми донора і реципієнта методом зустрічної подвійної дифузії в агаровому середовищі показує, що теоретично реакція антиген-антитіло є можливою при кожному третьому та четвертому переливанні СЗП [15]. Результатом реакції несумісності за антигенами плазми може бути: парадоксальна гіповолемія, порушення мікроциркуляції, гіпотонія, анемія та порушення функціонування паренхіматозних органів різного ступеня тяжкості.

При переливанні СЗП та інших гемокомпонентних середовищ (еритроцити, концентрат тромбоцитів тощо) існує ризик передавання вірусних та бактеріальних інфекцій [16]. На сьогодні велику увагу приділяють методам вірусної інактивації СЗП, таким як обробка детергентами, УФ-опромінення, карантинізація протягом 6 міс., застосування лейкоцитарних фільтрів тощо [14].

Розморожена та підготовлена для переливання СЗП повинна зберігатися в холодильнику при температурі 4 °С. Трансфузію розмороженої плазми необхідно провести на пізніше 4 год з моменту розморожування. Така норма прийнята у Великобританії та інших країнах Європи. Натомість у США норматив трансфузії розмороженої плазми становить 24 год за умови зберігання її в спеціальній тарі (American Association of Banks, 2002).

Порядок підбору СЗП для трансфузії з урахуванням групи крові донора і реципієнта подано в таблиці 6.

Таблиця 6. Підбір СЗП для трансфузії з урахуванням групи крові донора і реципієнта (Є. Б. Жибурт, 2008)

Групи крові реципієнтів/ плазми	O(I)	A(II)	B(III)	AB(VI)
I група плазми підбору	O ¹	A	B	AB
II група підбору	A	AB**	AB**	A*
III група підбору	B	B*	A*	B*
VI група підбору	AB**	–	–	–

Примітки: 1. СЗП O¹ групи – необхідно переливати реципієнтам O(I) групи крові; 2. СЗП* не має високих титрів анти-A і анти-B-антитіл; 3. СЗП** групи AB не має гемолізину.

Уникнути негативних наслідків застосування СЗП і, в першу чергу, виникнення тромбозів значною мірою можна, якщо для цього використовувати **супернатантну фракцію плазми (СФП)**, яка представляє собою плазму, отриману шляхом вилучення з неї криопреципітату. В СФП у 2 рази менше фібриногену, у 13 разів – фактора Віллебранда, у 6 разів – фактора VIII.

Розрахунок дози СЗП для корекції дефіциту загального білка в крові хворого можна проводити за наступною формулою:

$$П = 8 \times Т \times Д,$$

де П – загальна доза СЗП; Т – маса хворого в кг; Д – дефіцит загального білка в г %.

Приклад розрахунку: маса тіла хворого – 60 кг, загальний білок у крові – 5,0 г %. Дефіцит загального білка порівняно з нормою становить 7,0 г % – 5,0 г % = 2,0 г %.

$П = 8 \times 60 \times 2 = 960,0$ мл. Визначену дозу СЗП необхідно перелити протягом 2–3 днів відповідно до проведеного розрахунку в мл/кг маси тіла хворого.

ВИСНОВОК Універсальних, загальноприйнятих, переконливо доведених прямих показань до трансфузій СЗП у лікувальній практиці небагато, по суті вони обмежуються лікуванням кровоточивості, підготовкою до операції, під час її проведення і в післяопераційний період та у хворих з патологією у системі зсідання крові й при необхідності екстреної гемостатичної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Трансфузіологічна допомога у лікувальному закладі / С. М. Гайдукова, М. Ю. Коломоець, С. В. Видиборець та ін.: навч. посібник. – К.: КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2004. – С. 109–113.

2. Гематологія і трансфузіологія: підручник; під ред. проф. С. М. Гайдукової. – К.: ВПЦ “три крапки”, 2001. – 752 с.

3. Гжегоцький М. Р. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи: посібник / М. Р. Гжегоцький, О. С. Заячківська. – Львів: Світ. – 2001. – 176 с.

4. Жибурт Е. Б. Правила переливання плазми / Е. Б. Жибурт. – М.: ОАО “Медицина”. – 2008. – 240 с.

5. Жибурт Е. Б. Трансфузіологія: учебник / Е. Б. Жибурт. – СПб.: Питер, 2002. – 732 с.

6. Заготівля свіжозамороженої донорської плазми: метод. рек. – К., 2007. – 28 с.

7. Керівництво з приготування, використання та забезпечення якості компонентів крові. Рекомендація № R (95) 15. – 11-те вид.: практич. посібник. – К.-Д.: АРТ-ПРЕС. – 2006. – 260 с.

8. Лучанко П. І. Основи трансфузіології / П. І. Лучанко та ін. – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2009. – 288 с.

9. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии; под ред. А. И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2006. – 632 с.

10. Румянцев А. Г. Клиническая трансфузиология / А. Г. Румянцев, В. А. Аграненко. – М.: Геотар медицина, 1997. – С. 62–64.

11. Русанов В. М. Препараты крови за рубежом / В. М. Русанов // Вестник службы крови России. – № 3. – С. 40–44.

12. Русанов В. М. Лечебные препараты крови / В. М. Русанов, М. Левин. – М.: Изд. “Мед. практика”, 2004. – 284 с.

13. Русанов В. М. Система качества – основа эффективности технологического процесса производства препаратов крови / В. М. Русанов // Вестник службы крови России. – 2001. – № 4. – С. 19–22.

14. Суханов Ю. С. Лейкофилтрация и карантинизация плазмы донорской крови / Ю. С. Суханов // Вестник службы крови России. – 2003. – № 3. – С. 12–14.

15. Сейдинов Ш. М. Вопросы безопасности при гемотрансфузиях свежесзамороженной плазмы / Ш. М. Сейдинов, О. С. Акимова, С. Г. Шапранов: мат. респ. конф. “Актуальные вопросы гематологии, трансфузиологии и внутренней медицины”. – Караганда, 2002. – С. 382–383.

16. Шевченко Ю. Л. Безопасное переливание крови / Ю. Л. Шевченко, Е. Б. Жибурт // Руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.

Отримано 16.03.11

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.594.1-002.18+616-098: 616-018+616-097.004.67

©М. Т. Ковальчук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РІЗНІ КЛІНІЧНІ ФОРМИ РОЗАЦЕА В ПОЄДНАННІ З СУПУТНИМИ ПАРАЗИТОЗАМИ

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РІЗНІ КЛІНІЧНІ ФОРМИ РОЗАЦЕА В ПОЄДНАННІ З СУПУТНИМИ ПАРАЗИТОЗАМИ – У хворих на різні клінічні форми розацеа виявлено імунну дисфункцію, особливо на тлі супутніх лямбліозу й демодикозу. Найістотніші зрушення показників як клітинної, так і гуморальної ланок системного імунітету констатовано у пацієнтів з папулопустульозною формою розацеа й поєднанням цих паразитозів.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА В БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЗАЦЕА В СОЧЕТАНИИ С ПАРАЗИТОЗАМИ – В больных разными клиническими формами розацеа выявлена иммунная дисфункция, особенно на фоне сопутствующих лямблиоза и демодикоза. Самые существенные сдвиги показателей как клеточного, так и гуморального звеньев системного иммунитета констатированы у пациентов с папулопустулезной формой розацеа и сочетанием этих паразитозов.

EVALUATION OF INDICES OF SYSTEMIC IMMUNITY OF PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ROSACEA ASSOCIATED WITH PARASITOSIS – Immunological dysfunction of patient with different clinical forms of rosacea, particularly with connected lamliosis and demodocosis was determined. More significant changes of cell and humoral immunity were estimated in patients with papulo-pustular form of rosacea associated with those dermatosis.

Ключові слова: клінічні форми розацеа, лямбліоз, демодикоз, показники клітинного та гуморального імунітету.

Ключевые слова: клинические формы розацеа, лямблиоз, демодикоз, показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Key words: clinical forms of rosacea, demodocosis, lambliosis, indices of cell-mediated and humoral immunity.

ВСТУП Розацеа – одне із актуальних дерматологічних захворювань, значущість якого зумовлена збільшенням числа пацієнтів, що страждають від даного дерматозу, а також схильністю до хронізації та виникнення частих рецидивів і резистентості до терапії, яку призначають цим хворим. Висипка локалізується переважно на шкірі обличчя і проявляється спочатку еритемою з телеангіектазіями на поверхні, далі з'являються інфільтровані папули, пустули та гіперплазія сальних залоз й сполучної тканини, що веде до зниження працездатності, лабільності у психоемоційній сфері пацієнтів з розацеа [9, 10, 13]. Згідно з клінічною картиною та морфологією висипки виділяють такі клініко-морфологічні форми розацеа: еритемну (судинну), папулопустульозну, інфільтративно-продуктивну та особливі форми (офтальморозацеа, люпоїдну, стероїдну, конглобатну, блискавичну, грамнегативну, персистуючий набряк обличчя) [9]. Кожна з вищевказаних форм має свої патогенетичні механізми реалізації захворювання.

Дані багаторічних досліджень вказують на те, що розацеа виникає за умови поєднання як екзогенних, до яких відносять споживання гарячої їжі та

напоїв, подразнювальну дію місцевої терапії та засобів догляду за ураженою шкірою, стрес, несприятливі метеорологічні умови, гіперінсоляцію, вплив продуктів життєдіяльності кліщів роду Demodex, так і ендогенних чинників, а саме, розладів у системі гомоциркуляції, захворювань органів шлунково-кишкового тракту та носійства *Helicobacter pylori*, дисфункції статевих залоз, психо-вегетативних зрушень й гіперпродукції та зміни складу шкірного сала [1, 6, 9, 10]. Разом з тим ряд науковців відмічають значну роль дисфункції клітинної та гуморальної ланок системного імунітету в патогенезі розацеа [4, 5, 7, 11, 12].

Проте праць, в яких би висвітлювались зміни клітинної та гуморальної ланок системного імунітету в хворих на різні клініко-морфологічні форми розацеа на тлі супутніх лямбліозу й демодикозу, ми не знайшли, що і стало метою подальших досліджень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 319 хворих на розацеа, які перебували на амбулаторному лікуванні в ТОШВД. Серед них переважали жінки (270 осіб), середній вік яких становив (29,8±0,5) років. Чоловіків було 49, їх вік коливався у межах (31,5±1,9) років.

Покладаючись на клінічну класифікацію В. А. Хамцова (1996) та Протокол надання медичної допомоги хворим на лямбліоз, згідно з яким проводили паразитологічне дослідження фекалій у всіх пацієнтів з розацеа, в 249 з них, у яких було знайдено цисти лямблій, встановили діагноз супутнього лямбліозу [8].

У випадку знаходження при мікроскопічному дослідженні патологічного матеріалу понад 5 особин *Demodex folliculorum* на 1см² ураженої ділянки шкіри в 140 пацієнтів з розацеа виставляли діагноз супутнього демодикозу [6].

Залежно від вияву супутніх паразитозів усіх 319 обстежених поділили на чотири групи: першу склали 60 пацієнтів з розацеа без супутніх паразитозів; другу сформували 10 хворих на розацеа і демодикоз, у третій було 119 осіб з розацеа й лямбліозом, до четвертої ввійшли 130 обстежених з розацеа, лямбліозом і демодикозом.

Відповідно до клініко-морфологічної класифікації розацеа, хворих усіх чотирьох досліджуваних груп поділили на підгрупи. Слід відмітити, що особливих форм дерматозу не було у жодній із вищевказаних груп. У пацієнтів першої групи діагностували еритемну (в 46 осіб) та папулопустульозну (у 14 хворих) форми розацеа. У пацієнтів другої групи виявили лише еритемну (у 10 осіб) форму захворювання. У хворих третьої групи, окрім еритем-

ної (у 58 обстежених), реєстрували ще папулопустульозну (у 54 пацієнтів) та інфільтративно-продуктивну (у 7 осіб) форми дерматозу. У пацієнтів четвертої групи встановили папулопустульозну (у 81 осіб), еритемну (у 40 обстежених) та інфільтративно-продуктивну (у 9 хворих) форми розацеа.

Групу контролю склали 25 здорових осіб (донорів крові), які були такого ж віку, що й обстежені пацієнти. Жінок було 15, чоловіків – 10.

У всіх 319 пацієнтів із розацеа та розацеа з супутніми паразитами проводили імунологічні дослідження. Використовуючи тест-системи виробництва ТОВНВЛ “Гранум” (Харків, Україна), визначали кількість Т- і В-лімфоцитів у крові всіх обстежених.

За методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini et al. досліджували вміст імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові усіх хворих на розацеа [14], а за методом преципітації 3,5 % розчином поліетиленгліколю за Хашковим – концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [2]. Імуноферментним методом з використанням тест-систем “UC IgE EIA Kit” (Eucardio Laboratory, США), за допомогою анти-IgE сироватки виявляли рівень IgE [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Показники клітинної ланки імунітету у хворих на еритемну форму розацеа й розацеа з супутніми паразитами опрацьовано і занесено в таблицю 1.

Число CD3 вірогідно знижувалося у пацієнтів усіх досліджуваних груп щодо контролю, саме в осіб першої групи – на 21,5 %, другої – на 29,9 %, третьої – на 24,1 %, четвертої – на 32,2 %. Кількість CD4 була нижчою тільки у хворих на розацеа й супутній демодикоз та у пацієнтів з розацеа й обома паразитами, порівняно з групою здорових осіб (на 18,3 % та 19,9 % відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках спостереження). Концентрація CD8 істотно знижувалась у хворих усіх досліджуваних груп щодо контролю, особливо у пацієнтів з розацеа та супутніми лямбліозом й демодикозом (на 37,7 %, $p < 0,001$). Імунорегуляторний індекс (IPI) вірогідно зростає у всіх обстежених хворих, порівняно зі здоровими особами, істотніше у пацієнтів з розацеа та супутнім лямбліозом (на 31,6 %, $p < 0,001$). Намітилась лише тенденція до зниження кількості CD16 у хворих усіх чотирьох груп дослідження відносно показника кон-

тролю ($p > 0,05$). Число CD22 було вірогідно вищим щодо контролю тільки у хворих на розацеа без супутніх паразитозів (на 25,7 %, $p < 0,05$).

Після виявлення істотних відмінностей показників клітинної ланки імунітету в пацієнтів з еритемною формою розацеа та розацеа із супутніми паразитами щодо контролю, було вирішено дослідити вищевказані показники у групах обстеження між собою.

Число CD3 вірогідно знижувалося у хворих на розацеа з супутніми демодикозом чи/й лямбліозом порівняно із пацієнтами з розацеа без паразитозів (на 10,7 %, 4,3 %, 13,7 % відповідно). Кількість CD3 зростала на 8,3 % у осіб третьої групи щодо другої та зменшувалась на 10,7 % у хворих четвертої щодо третьої груп ($p < 0,001$ в обох випадках спостереження). Концентрація CD4 вірогідно знижувалась у пацієнтів з розацеа і демодикозом чи/й лямбліозом порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів (на 11,0 %, 2,8 %, 12,6 % відповідно). Число CD4 зростало на 9,1 % у пацієнтів третьої групи щодо осіб другої ($p < 0,01$) та зменшувалося на 10,1 % у хворих четвертої щодо третьої ($p < 0,001$). Кількість CD8 знижувалась у пацієнтів з розацеа й супутнім лямбліозом та розацеа із лямбліозом й демодикозом порівняно з особами з розацеа без паразитозів (на 6,5 % ($p < 0,01$) та на 16,2 % ($p < 0,001$) відповідно). Окрім того, у хворих четвертої групи число CD8 знижувалося щодо осіб другої та третьої (на 9,8 % ($p < 0,05$) та на 10,4 % ($p < 0,001$) відповідно). Концентрація CD16 вірогідно зменшувалась лише у пацієнтів із розацеа й супутніми лямбліозом і демодикозом, порівняно з хворими на розацеа без паразитозів та розацеа із лямбліозом (на 8,7 % ($p < 0,001$) та на 4,9 % ($p < 0,05$) відповідно). Число CD22 вірогідно знижувалося в осіб другої, третьої та четвертої груп тільки щодо хворих першої (на 26,8 %, 24,4 % та 22,8 % відповідно). IPI вірогідно зростає тільки у пацієнтів з розацеа та супутнім лямбліозом порівняно із хворими на розацеа без паразитозів та розацеа з демодикозом (на 8,7 % ($p < 0,01$) та на 13,6 % ($p < 0,05$) відповідно).

Отже, у пацієнтів з еритемною формою розацеа й обома супутніми паразитами частіше відмічали істотне зниження показників Т-клітинної ланки

Таблиця 1. Стан клітинної ланки системного імунітету у хворих з еритемною формою розацеа й супутніми паразитами (M±m)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=25)	Хворі з еритемною формою (n=154)			
		розацеа без паразитозів (перша група, n=46)	розацеа, демодикоз (друга група, n=10)	розацеа, лямбліоз (третьа група, n=58)	розацеа, лямбліоз, демодикоз (четверта група, n=40)
Т-лімфоцити (CD3), %	65,2±4,8	51,2±0,5**	45,7±0,9** ¹	49,5±0,3 ^{1,2}	44,2±0,5*** ^{1,3}
CD4- лімфоцити, %	38,8±3,2	35,6±0,4	31,7±0,9 ¹	34,6±0,3 ^{1,2}	31,1±0,4 ^{1,3}
CD8- лімфоцити, %	20,7±2,1	15,4±0,3 ¹	14,3±0,6** ¹	14,4±0,2 ^{1,1}	12,9±0,3*** ^{1,2,3}
НК-клітини (CD16), %	13,3±1,8	12,7±0,2	12,2±0,6	12,2±0,2	11,6±0,2 ^{1,3}
В-лімфоцити (CD22), %	10,1±1,0	12,7±0,2 ¹	9,3±0,7 ¹	9,6±0,2 ¹	9,8±0,2 ¹
Імунорегуляторний індекс (IPI)	1,9±0,07	2,3±0,01***	2,2±0,1 ¹	2,5±0,1*** ^{1,2}	2,4±0,1***

Примітки: 1. Відмінність вірогідна порівняно з контролем; * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$); 2. ¹ – порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів; ² – порівняно з пацієнтами із розацеа й супутнім демодикозом; ³ – порівняно з хворими на розацеа й супутнім лямбліозом.

системного імунітету щодо здорових осіб, хворих на розацеа без супутніх паразитозів та осіб з розацеа й лямбліозом.

Показники гуморальної ланки у пацієнтів з еритемною формою розацеа й розацеа із супутніми паразитозами опрацьовано і занесено в таблицю 2.

Відмічено вірогідне зростання вмісту Ig M у хворих усіх чотирьох досліджуваних груп, порівняно з контролем, найбільш істотне зростання Ig M було у пацієнтів з розацеа й обома супутніми паразитозами (у 2,2 раза, $p < 0,001$). Концентрація ЦІК була вірогідно більшою в осіб усіх чотирьох груп відносно здорових осіб, особливо у хворих на розацеа й супутні лямбліоз й демодикоз (у 4,6 раза, $p < 0,001$). Вміст Ig M зростав лише у пацієнтів з розацеа й обома супутніми паразитозами щодо контролю (у 1,5 раза, $p < 0,001$).

Виявивши суттєві зміни показників гуморальної ланки імунітету у хворих з еритемною формою розацеа та розацеа й супутніми паразитозами, відносно здорових осіб, було поставлено завдання порівняти ці показники у групах між собою.

Встановлено вірогідне зростання вмісту Ig M у пацієнтів з розацеа й лямбліозом та розацеа й обома паразитозами, відносно хворих на розацеа без супутніх паразитозів (на 30,0 % та 65,0 % відповідно) та щодо осіб з розацеа й демодикозом (на 23,8 % та 57,1 % відповідно). Концентрація Ig M була вищою на 26,9 % у пацієнтів четвертої групи порівняно з третьою ($p < 0,01$). Вміст ЦІК у хворих на розацеа й супутні лямбліоз й демодикоз зростав щодо осіб з розацеа без паразитозів, розацеа й

демодикозом та розацеа й лямбліозом (на 74,4 %, 92,2 % та 45,3 % відповідно, $p < 0,001$ в усіх випадках спостереження). Концентрація ЦІК була також вірогідно вищою на 32,3 % у пацієнтів третьої групи, ніж у осіб другої. Вміст Ig E вірогідно зростав на 39,0 % у хворих на розацеа й обидва супутні паразитози порівняно з особами із розацеа й лямбліозом.

Отже, у пацієнтів з розацеа та розацеа із паразитозами виявлено істотне зростання вмісту Ig M, Ig E та концентрації ЦІК, особливо у хворих на розацеа й супутні лямбліоз й демодикоз.

Показники клітинної ланки імунітету у хворих з папулопустульозною формою розацеа та розацеа й супутніми паразитозами опрацьовано й занесено в таблицю 3. Пацієнтів з цією формою не було серед осіб з розацеа й лямбліозом.

Встановлено суттєве зниження числа CD3 у хворих усіх трьох досліджуваних груп, порівняно з контрольною групою, а саме, у осіб першої групи – на 23,6 % ($p < 0,01$), другої – на 28,5 % ($p < 0,001$), третьої – на 37,9 % ($p < 0,001$). Кількість CD4 була вірогідно нижчою лише у пацієнтів з розацеа й супутнім лямбліозом та розацеа й обома паразитозами щодо здорових осіб (на 16,0 % та 26,8 % відповідно). Число CD8 істотно знижувалося у хворих усіх трьох досліджуваних груп, порівняно з контролем, найбільш суттєво у пацієнтів з розацеа й обома паразитозами (на 43,0 %, $p < 0,001$).

Кількість CD22 вірогідно зростала на 34,7 % лише у пацієнтів з розацеа без супутніх паразитозів щодо здорових осіб. IPI був суттєво вищим у

Таблиця 2. Стан гуморальної ланки системного імунітету у хворих з еритемною формою розацеа й супутніми паразитозами ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=25)	Хворі з еритемною формою (n=154)			
		розацеа без паразитозів (перша група, n=46)	розацеа, демодикоз (друга група, n=10)	розацеа, лямбліоз (третья група, n=58)	розацеа, лямбліоз, демодикоз (четверта група, n=40)
Ig G, г/л	10,3±0,4	10,1±0,2	10,1±0,8	10,0±0,2	10,5±0,3
Ig A, г/л	1,8±0,1	1,7±0,1	1,7±0,3	1,9±0,1	2,1±0,2
Ig M, г/л	1,5±0,1	2,0±0,1 ^{***}	2,1±0,2 [*]	2,6±0,1 ^{***,1,2}	3,3±0,2 ^{***,1,2,3}
ЦІК, у. о.	60,9±1,5	159,5±20,1 ^{***}	144,7±17,3 ^{***}	191,4±11,2 ^{***,2}	278,1±20,4 ^{***,1,2,3}
Ig E, МО/л	75,0±5,0	88,1±10,8	78,3±13,2	80,0±7,7	111,2±11,8 ^{***,3}

Примітки: 1. Відмінність вірогідна порівняно з контролем: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$); 2. ¹ – порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів; ² – порівняно з пацієнтами з розацеа й супутнім демодикозом; ³ – порівняно з хворими на розацеа й супутнім лямбліозом.

Таблиця 3. Стан клітинної ланки імунітету у хворих з папулопустульозною формою розацеа й супутніми паразитозами ($M \pm m$)

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=25)	Хворі з папулопустульозною формою (n=149)		
		розацеа без паразитозів (перша група, n=14)	розацеа, лямбліоз (друга група, n=54)	розацеа, лямбліоз, демодикоз (третья група, n=81)
T-лімфоцити (CD3), %	65,2±4,8	49,8±0,7 ^{**}	46,6±0,4 ^{***,1}	40,5±0,3 ^{***,1,2}
CD4- лімфоцити, %	38,8±3,2	34,4±0,9	32,6±0,3 [*]	28,4±0,4 ^{***,1,2}
CD8- лімфоцити, %	20,7±2,1	15,1±0,6 [*]	13,7±0,2 ^{**}	11,8±0,1 ^{***,1,2}
NK-клітини (CD16), %	13,3±1,8	13,6±0,3	12,3±0,2 ¹	11,3±0,2 ^{1,2}
B-лімфоцити (CD22), %	10,1±1,0	13,6±0,3 ^{**}	9,8±0,2 ¹	10,3±0,2 ¹
Імунорегуляторний індекс (IPI)	1,9±0,07	2,3±0,1 ^{**}	2,4±0,01 ^{***}	2,5±0,01 ^{***,1,2}

Примітки: 1. Відмінність вірогідна порівняно з контролем: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$); 2. ¹ – порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів; ² – порівняно з пацієнтами із розацеа й супутнім лямбліозом.

хворих трьох досліджуваних груп, порівняно з контрольною групою, особливо у пацієнтів з розацеа й обома паразитозами (на 31,6 %, $p < 0,001$).

При виявленні істотних змін Т-клітинної ланки імунітету у хворих на папулопустульозну форму розацеа та розацеа й супутні паразитози щодо контролю було заплановано виявити зміни вищевказаних показників у досліджуваних групах між собою.

Число CD3 вірогідно знижувалося у пацієнтів із розацеа й лямбліозом та з розацеа й лямбліозом і демодикозом, порівняно з особами із розацеа без паразитозів (на 6,4 % та 18,7 % відповідно). Кількість CD3 була нижчою на 13,1 % у хворих третьої групи відносно другої ($p < 0,001$), а CD4 вірогідно знижувалася лише у пацієнтів з розацеа й обома супутніми паразитозами порівняно з пацієнтами із розацеа без паразитозів та з розацеа й лямбліозом (на 17,4 % та 12,9 % відповідно). Число CD8 було суттєво нижчим у хворих третьої групи щодо першої і другої (на 21,9 % і 13,9 % відповідно, $p < 0,001$), а також у пацієнтів другої відносно першої (на 9,3 %, $p < 0,05$). Кількість НК-клітин істотно знижувалась у хворих на розацеа й супутній лямбліоз й демодикоз порівняно із особами з розацеа без паразитозів та з розацеа й лямбліозом (на 17,0 % та 8,1 % відповідно, $p < 0,001$ в обох по-

рівняннях). Число CD16 також було нижчим у пацієнтів другої групи відносно першої (на 9,6 %, $p < 0,001$). Кількість CD22 вірогідно знижувалась у хворих на розацеа й лямбліоз та на розацеа й лямбліоз разом з демодикозом порівняно з особами з розацеа без супутніх паразитозів (на 28,0 % та 24,3 % відповідно). Відмічено вірогідне зростання IPI тільки у пацієнтів третьої групи щодо першої та другої (на 28,0 % та 24,3 % відповідно).

Отже, у хворих на папулопустульозну форму розацеа виявлено більш істотні зміни Т-клітинної ланки імунітету, особливо у випадку приєднання супутніх лямбліозу й демодикозу.

У гуморальній відповіді хворих з папулопустульозною формою розацеа та розацеа й супутніми паразитозами виявлено суттєве зростання вмісту Ig M у пацієнтів другої та третьої груп порівняно з контролем (у 2,1 раза та у 2,3 раза відповідно, $p < 0,001$ в обох спостереженнях) (табл. 4).

Відмічено вірогідне зростання концентрації ЦІК у хворих усіх трьох досліджуваних груп відносно контрольної групи, найбільш істотне у пацієнтів із розацеа й обома паразитозами (у 4,5 раза, $p < 0,001$). Вміст Ig E суттєво збільшувався у хворих другої та третьої груп порівняно зі здоровими людьми (на 70,5 % ($p < 0,01$) та на 62,8 % ($p < 0,001$) відповідно).

Таблиця 4. Стан гуморальної ланки імунітету у хворих з папулопустульозною формою розацеа й супутніми паразитозами ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n=25)	Хворі з папулопустульозною формою (n=149)		
		розацеа без паразитозів (перша група, n = 14)	розацеа, лямбліоз (перша група, n = 54)	розацеа, лямбліоз, демодикоз (третья група, n = 81)
Ig G, г/л	10,3±0,4	9,7±0,4	10,5±0,2	10,6±0,2
Ig A, г/л	1,8±0,1	1,7±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1
Ig M, г/л	1,5±0,1	1,8±0,2	3,2±0,2 ^{***,1}	3,5±0,2 ^{***,1}
ЦІК, у. о.	60,9±1,5	169,5±15,6 ^{***}	242,2±16,6 ^{***,1}	276,5±13,3 ^{***,1}
Ig E, МО/л	75,0±5,0	102,7±16,5	127,9±17,8 ^{**}	122,1±8,1 ^{***}

Примітки: 1. Відмінність вірогідна порівняно з контролем: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$); 2. ¹ – порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів; ² – порівняно із пацієнтами з розацеа й супутнім лямбліозом.

При порівнянні вищевказаних показників гуморального імунітету в пацієнтів з папулопустульозною формою розацеа у досліджуваних групах між собою виявлено вірогідне зростання вмісту Ig M у хворих другої та третьої груп відносно першої (у 1,8 раза та у 1,9 раза відповідно). Концентрація ЦІК також суттєво зростала у пацієнтів з розацеа й лямбліозом та із розацеа й обома паразитозами порівняно з особами з розацеа без паразитозів (у 1,4 раза ($p < 0,01$) та у 1,6 раза ($p < 0,001$) відповідно).

Отже, у хворих з папулопустульозною формою розацеа й супутніми паразитозами встановлено більш суттєве зростання вмісту Ig M і Ig E, а також концентрації ЦІК, особливо у пацієнтів із розацеа на тлі обох супутніх паразитозів.

Показники клітинної ланки імунітету у хворих з інфільтративно-продуктивною формою розацеа вивчено на тлі лише супутнього лямбліозу та лямбліозу й демодикозу (табл. 5). Число CD3 вірогідно знижувалося у пацієнтів обох досліджуваних груп відносно контролю, більш суттєво у пацієнтів з розацеа й обома

супутніми паразитозами (на 39,0 %, $p < 0,001$). Кількість CD4 істотно зменшувалась у хворих першої та другої груп, порівняно зі здоровими людьми (на 25,3 % та 264,3 % відповідно, $p < 0,01$ в обох спостереженнях). Число CD8 також вірогідно знижувалося у пацієнтів із розацеа й лямбліозом та розацеа й обома паразитозами щодо контролю (на 40,6 % та 43,4 % відповідно), а IPI істотно зростав у хворих першої і другої груп порівняно з контрольною групою (на 26,3 % та 31,6 % відповідно, $p < 0,001$ в обох спостереженнях).

Вірогідних відмінностей вищевказаних показників у досліджуваних групах між собою не було виявлено.

В гуморальній відповіді у хворих з папулопустульозною формою розацеа й супутніми паразитозами виявлено вірогідне зростання вмісту Ig M та концентрації ЦІК відносно контролю, особливо у пацієнтів з розацеа й обома паразитозами у 1,9 раза та у 4,4 раза відповідно, $p < 0,001$ в обох спостереженнях) (табл. 6).

Також відмічено більш істотне зростання вмісту IgE у хворих на розацеа й супутній лямбліоз щодо здорових осіб (у 1,9 раза, $p < 0,001$).

Таблиця 5. Стан клітинної ланки імунітету у хворих з інфільтративно-продуктивною формою розацеа й супутніми паразитозами (M±m)

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=25)	Хворі з інфільтративно-продуктивною формою (n=16)	
		розацеа, лямбліоз (перша група, n = 7)	розацеа, лямбліоз, демодикоз (друга група, n = 9)
T-лімфоцити (CD3), %	65,2±4,8	41,7±0,6***	39,8±0,8***
CD4- лімфоцити, %	38,8±3,2	29,0±0,6**	28,6±0,5**
CD8- лімфоцити, %	20,7±2,1	12,3±0,5***	11,7±0,4***
NK-клітини (CD16), %	13,3±1,8	12,4±0,8	10,6±0,4
B-лімфоцити (CD22), %	10,1±1,0	9,7±0,6	10,9±0,4
Імунорегуляторний індекс (IPI)	1,9±0,07	2,4±0,1***	2,5±0,01***

Примітки: 1. Відмінність вірогідна порівняно з контролем: * – (p<0,05); ** – (p<0,01); *** – (p<0,001). 2.¹ – порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів; 2² – порівняно з пацієнтами із розацеа й супутнім лямбліозом.

Таблиця 6. Стан гуморальної ланки імунітету у хворих з папулопустульозною формою розацеа й супутніми паразитозами (M±m)

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=25)	Хворі з інфільтративно-продуктивною формою (n=16)	
		розацеа, лямбліоз (перша група, n = 7)	розацеа, лямбліоз, демодикоз (друга група, n = 9)
Ig G, г/л	10,3±0,4	9,3±0,4	10,4±0,7
Ig A, г/л	1,8±0,1	1,6±0,2	2,2±0,2
Ig M, г/л	1,5±0,1	2,7±0,4**	2,9±0,2***
ЦІК, у. о.	60,9±1,5	243,0±20,5***	268,0±34,6***
Ig E, МО/л	75,0±5,0	141,8±26,5 ¹	129,2±13,5***

Примітки: 1. Відмінність вірогідна порівняно з контролем: * – (p<0,05); ** – (p<0,01); *** – (p<0,001); 2.¹ – порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів; 2² – порівняно з пацієнтами із розацеа й супутнім лямбліозом.

Вірогідних відмінностей досліджуваних показників гуморального імунітету в групах між собою не знайдено.

ВИСНОВКИ 1. У пацієнтів з різними клінічними формами розацеа виявлено зниження основних показників T-клітинної ланки імунітету (концентрацій CD3, CD8 і CD16) та зростання імунорегуляторного індексу й вмісту Ig M, Ig E та ЦІК.

2. Зміни T-клітинної та гуморальної ланок імунної системи більш виражені при папулопустульозній та інфільтративно-продуктивній формах розацеа, ніж при еритемній.

3. На зазначені показники T-лімфоцитів, їх субпопуляцій та гуморального імунітету негативно впливають супутні лямбліоз і демодикоз, особливо їх поєднання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абрагамович Л. Є. Акне розацеа як системне аутоімунне захворювання / Л. Є. Абрагамович // Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 10. – С. 107–111.
- Гриневиц Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного / Ю. А. Гриневиц, А. Н. Алферов // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.
- Гураль А. Л. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / А. Л. Гураль, М. Я. Співак. – Київ, 2003. – 48 с.
- Калюжная Л. Д. Клинико-иммунологическая оценка состояния больных с различными клиническими формами розацеа / Л. Д. Калюжная, Е. В. Стоянова, С. В. Возианова // Дерматологія та венерологія. – 2006. – № 3. – С. 55–61.
- Кетлинский С. А. Роль T-хелперов типа 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С. А. Кетлинский //

Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77–79.

6. Коган Б. Г. Диагностика і терапія розацеа, демодикозу, дерматиту периорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / Б. Г. Коган. – Київ, 2006. – 44 с.

7. Коган Б. Г. Порухення імунного статусу організму хворих на розацеа, демодикоз і периоральний дерматит, з урахуванням патогенетичного значення інвазії шкіри кліщами демоцидами / Б. Г. Коган, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005 – № 2 (17) . – С. 20–25.

8. Крамарев С. А. Лямбліоз. Диагностика, клиника, лечение : метод. рекомендации / С. А. Крамарев. – Киев, 2005. – 22 с.

9. Мавров І. І. Основи діагностики й лікування в дерматології та венерології : посібник для лікарів, інтернів і студентів / І. І. Мавров, Л. А. Болотна, І. М. Сербіна. – Х. : Факт, 2007. – 792 с.

10. Потехаев Н. Н. Акне и розацеа / Н. Н. Потехаев. – М. : БИ-НОМ, 2007. – 231 с.

11. Темников В. Е. Клиническое значение иммунных нарушений при розовых угрях / В. Е. Темников, В. К. Ометов // Тез. науч. работ VI Российского съезда дерматовенерол. – Казань, 1996. – Ч.1. – С. 141.

12. Цыганкова С. Т. К состоянию клеточного и гуморального иммунитета у больных периоральным дерматитом и розацеа / С. Т. Цыганкова, С. А. Громова, Н. И. Акимова // VI Всерос. Съезд дерматол. и венерол. : тез. докл. – Челябинск, 1989. – С. 400–402.

13. Gupta A. K. Rosacea and its management: an overview / A. K. Gupta, M. Chaundry // J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol. – 2005. – Vol. 19 – № 3. – P. 768–770.

14. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235-254.

Отримано 16.02.11

УДК 616.24-002.5-036.87-036.22"312"

©М. М. Кужко¹, Л. М. Процик¹, Ю. М. Валецький², Л. А. Грищук³, Ю. В. Просветов⁴,
М. Г. Бойко⁵, Н. М. Гульчук¹, І. В. Бережна¹ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України",
м. Київ¹Волинська філія кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, м. Луцьк²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського³Запорізька медична академія післядипломної освіти⁴ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава⁵**ПОШИРЕНІСТЬ ТА СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

ПОШИРЕНІСТЬ ТА СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ – За останні роки продовжується наростання кількості рецидивів туберкульозу легень із максимальною кількістю випадків у 2007 році – 14,0–15,2 на 100 тис. населення. Особливістю рецидивів туберкульозу легень на сучасному етапі є значне зростання мультирезистентності МБТ (до 58,8–70,0 %) серед даного контингенту хворих, що зумовлює низьку ефективність їх лікування – припинення мікобактеріовиділення у 56,7 %, загоєння порожнин розпаду – у 49,1 % випадків.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ – За последние годы продолжается нарастание количества рецидивов туберкулеза легких с максимальным количеством случаев в 2007 году – 14,0–15,2 на 100 тыс. населения. Особенностью рецидивов туберкулеза легких на современном этапе является значительный рост мультирезистентности МБТ (до 58,8–70,0 %) среди данного контингента больных, что обуславливает низкую эффективность их лечения – прекращение микобактериовыделения – в 56,7 %, заживления полостей распада – в 49,1 % случаев.

PREVALENCE AND MODERN PECULIARITIES OF PULMONARY TUBERCULOSIS RELAPSE – In recent years, it is continued the growth of the number of recurrences of pulmonary tuberculosis with the highest number of cases in 2007 – 14,0–15,2 per 100 thousand population. Peculiarity of the recurrence of pulmonary tuberculosis at the present stage is a significant increase of multiresistance of Mycobacterium tuberculosis (up to 58,8–70,0 %) among this group of patients, resulting in low efficiency of their treatment – stopping allocation of Mycobacterium tuberculosis – in 56,7 %, healing cavities – in 49,1 % of cases.

Ключові слова: рецидиви туберкульозу легень, захворюваність, ефективність лікування.

Ключевые слова: рецидивы туберкулеза легких, заболеваемость, эффективность лечения.

Key words: recurrences of pulmonary tuberculosis, morbidity, treatment effectiveness.

ВСТУП У більшості країнах світу за останні роки туберкульоз стає однією з найважливіших проблем сьогодення, що зумовлено неухильним погіршенням епідеміологічної ситуації з цього захворювання. В нашій державі у зв'язку із соціально-економічними перетвореннями епідеміологічна ситуація з туберкульозу складається вкрай несприятливо, а з 1995 року, за критеріями ВООЗ, навіть оголошено епідемію цієї недуги [6, 7].

У 2005 році зафіксовано найбільший показник захворюваності на туберкульоз – 84,1 на 100 тис. населення. Надалі показник захворюваності з кожним роком зменшувався на 1,1–4,1 %. За даними

2009 року, порівняно з 2008 роком, в Україні спостерігається подальше зниження рівня захворюваності на туберкульоз до 74,5 на 100 тис. населення та стабілізація показника смертності від нього. Протилежна динаміка відмічається при розгляді захворюваності на рецидиви туберкульозу легень – від 5,6–6,4 на 100 тис. населення у 1995–2001 роках до 10,3–10,9 на 100 тис. населення у 2008–2009 роках [5]. Тобто за останні роки відмічається стрімке зростання захворюваності на рецидиви туберкульозу легень.

Досягнення сучасної фтизіатрії свідчать про те, що для ефективної боротьби з туберкульозом, наперед, необхідно реалізувати комплекс заходів, спрямованих на профілактику туберкульозу [4], виявлення [8], диспансеризацію і медико-соціальну реабілітацію хворих із цим захворюванням [2, 3, 10]. Це зумовлено тим, що лікування таких хворих досить тривале, вимагає застосування великої кількості дорогих препаратів і не завжди ефективно [1, 9], що завдає значних економічних збитків нашій країні.

Все це спричиняє пошук нових підходів та методів щодо виявлення, ранньої діагностики й попередження рецидивів туберкульозу легень. Для вирішення цих завдань повинні бути проаналізовані шляхи виявлення рецидивів туберкульозу легень, особливості клінічного перебігу вперше виявлених хворих на туберкульоз та його рецидиву, ефективність їх хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою визначення поширеності рецидиву туберкульозу легень, а саме раннього та пізнього рецидиву, наявності мікобактеріовиділення (в т.ч. резистентності МБТ) у даній категорії хворих та ефективності їх лікування було проведено анкетне опитування 4-х обласних протитуберкульозних диспансерів (ОПТД) України. Вивчалися загальна кількість рецидивів, в тому числі ранній рецидив (до 2-х років) і пізній рецидив (після 2-х років), кількість пацієнтів із деструктивними процесами у легенях, наявністю мікобактеріовиділення та ефективності лікування, яка враховувала припинення мікобактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Зазначені дані було отримано із Запорізького, Полтавського, Тернопільського та Волинського ОПТД за період 2005–2009 роки (табл. 1).

Таблиця 1. Захворюваність на рецидиви туберкульозу легень у 2005–2009 роках за даними ОПТД

ОПТД	2005 рік		2006 рік		2007 рік		2008 рік		2009 рік	
	абс.	на 100 тис. населення	абс.	на 100 тис. населення	абс.	на 100 тис. населення	абс.	на 100 тис. населення	абс.	на 100 тис. населення
Волинський	67	6,4	65	6,3	66	6,4	63	6,1	59	5,7
Тернопільський	114	11,0	108	11,5	143	15,2	108	11,1	122	10,9
Запорізький	214	11,9	220	12,2	252	14,0	259	14,4	255	14,2
Полтавський	157	10,5	166	11,1	187	12,5	166	11,1	132	8,8

Як свідчить таблиця 1, за 2005–2008 роки відмічалось наростання кількості рецидивів туберкульозу легень у всіх ОПТД, із максимальною кількістю випадків у 2007 році – 15,2 і 14,0 на 100 тис. населення відповідно у Тернопільському і Запорізькому ОПТД. Виняток становить лише Волинський ОПТД, де кількість випадків повторного захворювання на туберкульоз за останні роки не збільшувалася.

Якщо взяти до уваги захворюваність на рецидиви туберкульозу легень за 1999–2004 роки, коли кількість рецидивів туберкульозу легень становила в 2001–2002 роках у Тернопільському ОПТД 6,7–7,5 на 100 тис. населення, у Полтавському ОПТД – 6,4–6,9 на 100 тис. населення, у Запорізькому ОПТД – 7,1–7,3 на 100 тис. населення [5], стає очевидним, що їх кількість за останні 10 років збільшилася більш ніж удвічі. Знову ж таки за винятком Волинського ОПТД, у якому кількість рецидивів туберкульозу за останнє десятиріччя не збільшилася, а навіть зменшилася – із 7,1 на 100 тис. населення у 1999 році до 5,7 на 100 тис. населення у 2009 році. У цілому в Україні зберігається тенденція аналогічна із вищезазначеними ОПТД – кількість повторного захворювання на туберкульоз зростає із 6,4 на 100 тис. населення у 1999 році до 10,3 на 100 тис. населення у 2009 році.

Отже, проблема рецидивів туберкульозу легень на сьогодні є надзвичайно актуальною у фтизіатрії, беручи до уваги значне зростання їх кількості за останні роки. Все це вимагає детального аналізу з метою встановлення причин такого підвищення захворюваності, виявлення факторів ризику рецидивів та розробки невідкладних заходів щодо їх попередження.

На даний час головними причинами виникнення рецидивів туберкульозу легень вважають неповноцінність проведення основного курсу лікування, що призводить до розвитку недуги у ближніх два роки (ранні рецидиви), та повторне інфікування із захворюванням на туберкульоз у генетично схильних осіб, яке у більшості випадків відбувається у значно триваліші терміни (пізні рецидиви). Відповідно повинні відрізнятися лікувально-діагностичні і профілактичні заходи. З метою встановлення пріоритетів подальших профілактичних заходів було вивчено співвідношення ранніх та пізніх рецидивів туберкульозу легень у досліджуваних пацієнтів ОПТД за період 2005–2009 роки.

Однозначної тенденції до збільшення захворюваності на ранні та пізні рецидиви туберкульозу не

виявлено. Так, у Тернопільському ОПТД значно переважають пізні рецидиви специфічного процесу протягом всього періоду дослідження – від (76,3±4,0) % випадків у 2005 році до (84,3±3,5) % – у 2008 році. Менше однієї четвертої частини – від (15,7±3,5) % до (23,7±4,0) % пацієнтів рецидивів було діагностовано у ранні терміни. Аналогічна картина, хоча менш виражена, спостерігалася і у Волинському ОПТД: 55,2 % – у 2005 році, 55,4 % – у 2006 році, 59,1 % – у 2007 році, 58,7 % – у 2008 році, 57,6 % – у 2009 році хворих повторний випадок специфічного процесу було діагностовано тільки після двох років диспансерного нагляду. Абсолютно протилежною картина виявилася у двох інших ОПТД. Зокрема у Полтавському ОПТД відмічено стійку тенденцію до збільшення кількості ранніх рецидивів від (65,0±3,8) % у 2005 році до (84,1±3,2) % у 2009 році. Відповідно пізні рецидиви туберкульозу були виявлені від (15,9±3,2) % до (35,0±3,8) % осіб за час спостереження. Подібне співвідношення виявилось і у Запорізькому ОПТД, де випадки повторного захворювання на туберкульоз переважно діагностували у перші два роки після завершення лікування: 57,9 % – у 2005 році, 61,4 % – у 2006 році, 61,9 % – у 2007 році і 70,2 % – у 2009 році. Тільки у 2008 році кількість пацієнтів із ранніми та пізніми рецидивами у даному лікувальному закладі була однаковою – 128 (49,4±3,1) % і 131 (50,6±3,1) % відповідно.

Таким чином, на сьогодні відбувається стрімке зростання випадків повторного захворювання на туберкульоз легень, серед яких однаково часто зустрічаються як ранні, так і пізні рецидиви захворювання, що вимагає більш детального вивчення факторів ризику виникнення та розробки різних за суттю профілактичних заходів.

З метою вивчення сучасних особливостей рецидивів туберкульозу легень було вивчено частоту виявлення порожнини розпаду в даній категорії пацієнтів. Отриманні дані відображені на рисунку 1.

Як свідчить рисунок 1, майже у половини пацієнтів із рецидивами специфічного процесу діагностують порожнини деструкції у легенях. Відповідне співвідношення спостерігається у всіх ОПТД. Дещо меншу кількість таких пацієнтів було виявлено у Волинському ОПТД – від (42,8±6,2) % осіб у 2008 році до (54,5±6,1) % – у 2007 році. Найбільшу кількість порожнин розпаду у легенях за даний період виявлено у Запорізькому ОПТД – (62,1±3,3) % у 2005 році, (50,9±3,4) % у 2006 році, (49,6±3,1) % у 2007 році, (61,0±3,0) % у 2008 році, (56,5±3,1) % хворих у 2009 році.

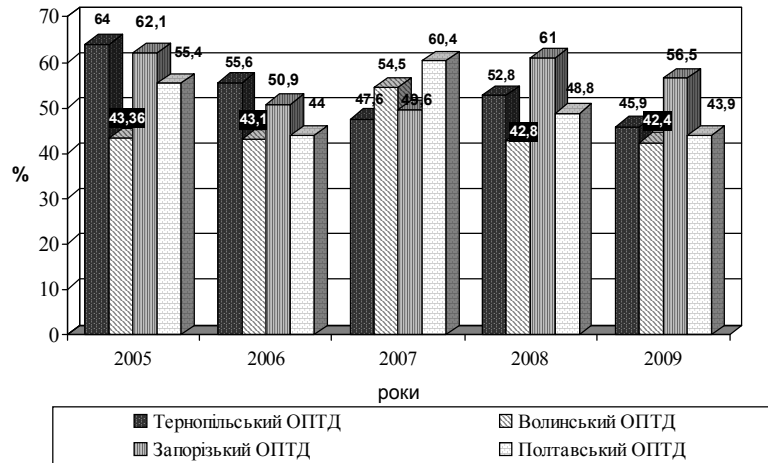


Рис. 1. Частота деструктивного рецидиву туберкульозу легень за даними ОПТД у період 2005–2009 років.

Збільшення кількості деструктивних процесів у динаміці у всіх лікувальних установах не спостерігалось. Наявність порожнини розпаду в легенях при виявленні рецидивів туберкульозу легень свідчить про занедбаність тубпроцесу в легенях та недосконалість системи диспансерного спостереження і вимагає нових підходів з метою їх раннього виявлення.

Однією із головних характеристик туберкульозного процесу є наявність мікобактеріовиділення.

Частота мікобактеріовиділення у всіх лікувальних установах коливалася в межах 40–60 % хворих від всього контингенту, що було цілком очікуваним виходячи із наявних деструктивних процесів у легенях. У Тернопільському ОПТД найбільша кількість бактеріовиділювачів була встановлена у 2008 році – 56 (51,9±4,8) % пацієнтів, найменша – у 2006 році – 41 (38,0±4,7) % хворих.

У Волинському ОПТД за час спостереження тільки у 2007 році кількість пацієнтів із мікобактеріовиділенням становила більшу частину – (51,5±6,2) % осіб. У всіх інших роках, МБТ у харкотинні виявляли лише у 40,3–47,5 % випадків.

Кількість пацієнтів з рецидивами туберкульозу легень із позитивним результатом мазка або посіву харкотиння у Полтавському ОПТД не перевищувала 60 %. Максимальну кількість бактеріовиділювачів було виявлено у 2008 році – 93 (56,0±3,9) %, а найменша у 2005 році – 74 (47,1±4,0) % пацієнтів. Подібна картина спостерігалася і в Запорізькому ОПТД, де відсоток хворих із МБТ+ становив 47,6–54,1 % випадків серед всіх пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень.

Міжнародний індикатор виявлення бактеріовиділювачів серед хворих на рецидиви туберкульозу легень повинен становити 65 %. За даними наших лікувальних установ, найбільше виявляли МБТ у харкотинні серед хворих на рецидиви туберкульозу в 2008 році – всього лише у (51,8±2,0) % випадків, що збігається із даними в Україні. В Україні цей показник становив по мазку 37,3 %, а по мазку і/або культурі – 46,9 % [5].

При вивченні резистентності МБТ у даного контингенту хворих у всіх без винятку лікувальних установах було відмічено тенденцію до значного зростання стійкості МБТ, що відображено на рисунку 2.

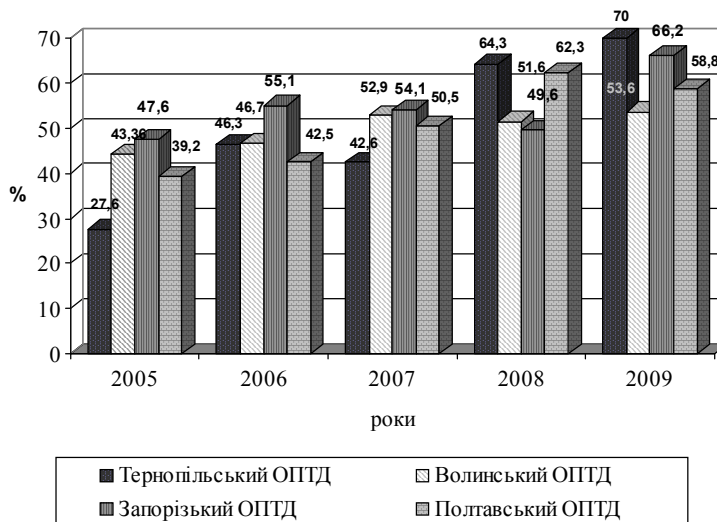


Рис. 2. Частота виявлення резистентних МБТ у хворих з рецидивами туберкульозу легень за даними ОПТД у період 2005–2009 років.

Так, у Тернопільському ОПТД, як видно із рисунка 2, кількість резистентних штамів МБТ збільшилася майже у 3 рази – із 16 (27,6±5,9) % у 2005 році до 42 (70,0±5,9) % у 2009 році. У Волинському ОПТД за аналогічний період часу майже в 1,5 раза – від 27 (40,3±6,0) % до 15 (53,6±9,4) % випадків. На 12 % більше стали діагностувати стійкість МБТ і у Полтавському ОПТД за останні 5 років – до (58,8±6,0) % випадків у 2009 році. За даними Запорізького ОПТД, кількість резистентних бактеріовиділювачів у 2009 році становила 88 (66,2±4,1) % випадків, що на 17 % більше порівняно із 2005 роком – 60 (49,4±3,1) % хворих. Загалом кількість всіх пацієнтів із резистентними МБТ у 4-х ОПТД за 5 років спостереження збільшилася на 22,9 % – із 117 (51,6±2,1) % у 2005 році до 185 (64,0±2,8) % – у 2009 році.

Ефективність лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень залишається досить низькою. Найбільшу ефективність терапії даного контингенту хворих було відмічено у Волинському ОПТД. У даній лікувальній установі припинення мікобактеріовиділення у 2006 році було досягнуто у 21 (70,0±8,4) %, а у 2008 році – у 26 (83,9±6,6) % пацієнтів, що практично не поступається в ефективності лікування вперше діагнованим хворим. Не менш ефективним було лікування і щодо загоєння порожнин деструкцій – 20 (71,4±8,5) % і 22 (81,5±7,5) % хворих відповідно у 2006 році і 2008 році. Можливо така ефективність лікування пов'язана із невеликою кількістю випадків повторного захворювання на туберкульоз у даному регіоні, а також найменшою питомою вагою резистентних штамів МБТ.

В інших ОПТД ефективність лікування рецидивів туберкульозу легень була дещо нижчою. Зокрема у Тернопільському ОПТД відсутність МБТ у харкотинні хворих після завершення лікування коливалася від 46,5 % у 2005 році до 78,0 % у 2006 році, а рубцювання порожнин деструкцій – від 38,4 % у 2005 році до 57,9 % у 2007 році.

У Полтавському ОПТД частота припинення мікобактеріовиділення у пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень не відрізнялося від вищезазначених протитуберкульозних закладів: максимальна кількість пацієнтів із успішним лікуванням була в 2007 році – припинення мікобактеріовиділення у 66 (64,1±4,7) % і загоєння порожнин розпаду в 62 (64,1±4,7) % випадках.

Ефективність лікування у Запорізькому ОПТД не поступалася іншим ПТД, тобто була досить низькою. Відсутність МБТ у харкотинні після завершення лікування більше ніж у половини хворих з рецидивами туберкульозу легень була констатована лише у 2006 році – (57,1±5,0) % та у 2007 році –

(61,5±4,4) % випадків. Загоєння порожнин розпаду в даних хворих також не перевищувало 50 %, за винятком 2007 рік – 69 (55,2±4,4) % хворих.

Низька ефективність лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень пов'язана із більш тяжкою клінічною картиною захворювання, великою часткою резистентності МБТ, а також великий відсоток перерваного лікування та померлих, що ще раз доводить про актуальність даної проблеми у фтизіатрії.

ВИСНОВКИ Захворюваність на рецидиви туберкульозу легень становить від 5,7 до 14,4 на 100 тис. населення із тенденцією до зменшення за останній рік, серед яких однаково часто зустрічаються як ранні, так і пізні рецидиви специфічного процесу (за даними Запорізького, Тернопільського, Волинського, Полтавського обласних протитуберкульозних диспансерів).

Особливістю рецидивів туберкульозу легень на сучасному етапі є значне зростання мультирезистентності МБТ до 58,8–70,0 % серед даного контингенту хворих, що зумовлює низьку ефективність їх лікування – припинення мікобактеріовиділення у 56,7 %, загоєння порожнин розпаду – у 49,1 % випадків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проблеми рецидивів туберкульозу легень [Текст] / Петренко В. М. [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 2. – С. 60–64.
2. Распространенность рецидивов туберкулеза органов дыхания при напряженной эпидемической ситуации [Текст] / Ильина Т. Я. [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 15–17.
3. Рогожина Н. А. Социально-клинические аспекты рецидивов туберкулеза легких [Текст] / Н. А. Рогожина, В. Н. Гурьянов, М. М. Бабин // Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 1. – С. 54–55.
4. Степень выраженности риска возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания у лиц, наблюдающихся по III группе диспансерного учёта [Текст] / Н. Н. Вязкова [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2007. – № 11. – С. 11–14.
5. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 1999–2009 роки) [Текст]; під ред. З. М. Митника. – Київ, 2010. – 93 с.
6. Феценко Ю. І. Медичні аспекти боротьби з туберкульозом [Текст] / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 2. – С. 5–8.
7. Феценко Ю. І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. В. Турченко, В. М. Мельник // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 3. – С. 5–10.
8. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India [Text] / Thomas A. [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – № 9. – P. 556–561.
9. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis [Text] / S. Verve [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 1430–1435.
10. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998–2005 [Text] / Crofts J. P. [et al.] // Thorax. – 2010. – № 4. – P. 310–314.

Отримано 22.02.11

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ У ЙОДОДЕФИЦИТНОМУ РЕГІОНІ

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ У ЙОДОДЕФИЦИТНОМУ РЕГІОНІ – У статті представлено результати антропометричних показників фізичного розвитку і йодну забезпеченість впродовж навчального року. Йодний дефіцит є одним із затримки темпів росту, що призводить до зростання кількості дисгармонійно розвинених дітей обох статей, переважно за рахунок низьких показників зросту, маси тіла, об'єму грудної клітки.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ В ЙОДОДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ – В статье представлены результаты антропометрических показателей физического развития и йодную обеспеченность в течение учебного года. Йодный дефицит является одним из факторов задержки темпов роста, что приводит к росту числа дисгармонично развитых детей обоих полов, преимущественно за счет низких показателей роста, массы тела, объема грудной клетки.

PHYSICAL CHILDREN'S DEVELOPMENT IN IODINE-DEFICIENT REGIONS – The article presents the results of anthropometric parameters of physical development and iodine supply during the school year. Iodine deficiency is a delay factor growth of the rate that increases the number of disharmonious developed children of both sexes, mainly due to poor performance height, weight, volume of the chest.

Ключові слова: діти, фізичний розвиток, йодний дефіцит.

Ключевые слова: дети, физическое развитие, йодный дефицит.

Key words: children, physical development, iodine deficiency.

ВСТУП Йододефіцитні стани (ЙДС) – актуальна медико-соціальна проблема для багатьох країн світу, у тому числі й для України [5, 6, 7, 10]. Підвищена увага до ЙДС зумовлена не стільки їх поширеністю, скільки негативними наслідками йодного дефіциту для фізичного розвитку та стану здоров'я зростаючого покоління [3, 6, 10, 13]. Тісний зв'язок фізичного розвитку, який є чутливим індикатором загального стану здоров'я дитини, з рівнем нестачі йоду в довкіллі відмічають багато науковців [3, 8, 10]. Але фізичний розвиток у дітей молодшого шкільного віку з йододефіцитом є недостатньо вивченим.

Метою дослідження стало оцінити протягом навчального року фізичний розвиток дітей молодшого шкільного віку з йододефіцитом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 239 дітей віком 6–10 років. З них у 1-му класі 62 учні – без йододефіциту, 27 – з йододефіцитом. У 2-му класі 34 школярів – без йододефіциту, 18 – з йододефіцитом. У 3-му класі 33 дітей – без йододефіциту, 25 – з дефіцитом йоду, у 4-му класі 17 учнів – без йододефіциту, 23 – з йододефіцитом. Фізичний розвиток дітей оцінювали за допомогою антропометричних показників (зріст, маса, об'єм грудної клітки (ОГК)) та за шкалами регресії гармонійність фізичного розвитку [4]. Обстежували школярів на початку, в середині та кінці навчального року. Для визначення йодоурії у дітей досліджували рівень екскреції йоду в разових порціях сечі методом I. Dunn et al. [11]. Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за Стьюдентом, а також використовували програму STATISTICA 6.0. непараметричні методи (Манна-Уїтні), $P(u)=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у дітей 1-х класів із дефіцитом йоду на початку навчального року зріст був меншим на 1,5 см, у середині навчального року його показники не відрізнялись, в кінці навчального року діти були меншими на 0,5 см порівняно з учнями, які забезпечені йодом. У школярів із дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року показники маси були відповідно менші на (1; 0,6; 1(кг)). ОГК був менший на початку та в середині навчального року на 0,9 см, а у кінці навчального року – на 1 см у дітей з йододефіцитом.

У 2-х класах учні з дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року були відповідно меншими на (0,6; 0,7; 0,3 (см)). Показники маси у школярів з дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року були відповідно менші на (0,8; 1,4; 2,1(кг)). У дітей із дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року показники ОГК були відповідно нижчим на (1,8; 1,9; 2,3 (см)).

У 3-х класах школярі з дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року були відповідно меншими на (3,5; 1,4; 1 (см)). Показники маси у дітей із дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року були відповідно менші на (0,9; 0,4; 0,3 (кг)). В учнів з йододефіцитом на початку, в середині та кінці навчального року показники ОГК були відповідно менші на (1,0; 1,0; 1,3 (см)).

У дітей 4-х класів із дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року показники зросту були відповідно нижчі на (0,9; 2,4; 3,2 (см)). Показники маси у дітей із дефіцитом йоду на початку, в середині та кінці навчального року були відповідно менші на (0,71; 1,2; 1,1 (кг)). В учнів з йододефіцитом на початку, в середині та кінці навчального року показники ОГК були відповідно менші на (0,7; 0,7; 1,4 (см)). У дітей 1–4 класів виявлено чіткий приріст антропометричних показників протягом навчального року.

Встановлено, що у дітей із дефіцитом йоду є зниження середньостатистичних показників зросту, маси тіла, ОГК впродовж навчального року порівняно з дітьми із нормальним вмістом йоду (табл. 1). Таким чином, нестача йоду в довкіллі є одним із факторів затримки темпів зросту дітей (ретардації), тенденція до якої, за даними літератури [2, 9], спостерігається у світі з кінця 80-х років ХХ ст.

Гармонійність фізичного розвитку, що за своїм характером є інтегральним показником, найчутливіше реагує на негативні чинники навколишнього середовища, до яких у першу чергу належить недостатність харчування, дефіцит або надлишок мікроелементів та, зокрема, йодний дефіцит [1]. Дані літератури свідчать, що небезпечним симптомом нашого часу стає трофологічний синдром, який характеризується дисгармонійним фізичним розвитком [2].

Таблиця 1. Вікова динаміка середніх значень показників зросту, маси тіла, ОГК у школярів із нормальним вмістом йоду та його дефіцитом

1 клас	ЙЗ	Зріст	n	Маса	n	ОГК	n
Початок року	Н	120,8±15,3	62	21,7±2,7	62	59,1±7,5	62
	Д	119,3±22,9*	27	20,8±4,1*	27	58,2±11,2*	27
Середина року	Н	123,1±15,6	62	24,0±3,0	62	60,2±7,64	62
	Д	123,7±23,8*	27	23,4±4,5*	27	59,3±11,4*	27
Кінець року	Н	125,2±15,9	62	24,5±3,1	62	60,8±7,7	62
	Д	124,7±23,9*	27	23,5±4,5*	27	59,8±11,5*	27
2 клас	ЙЗ	Зріст	n	Маса	n	ОГК	n
Початок року	Н	124,4±21,3	34	24,2±4,1	34	61,9±10,6	34
	Д	123,8±29,1*	18	23,4±5,5*	18	60,1±14,1*	18
Середина року	Н	126,2±21,6	34	26,4±4,5	34	63,1±10,8	34
	Д	125,5±29,5*	18	25,0±5,8*	18	61,2±14,4*	18
Кінець року	Н	127,1±21,8	34	28,8±4,9	34	64,5±11,0	34
	Д	126,8±29,8*	18	26,7±6,3*	18	62,2±14,6*	18
3 клас	ЙЗ	Зріст	n	Маса	n	ОГК	n
Початок року	Н	131,6±22,9	33	28,8±5,0	33	63,8±11,1	33
	Д	128,1±25,6*	25	27,9±5,5*	25	62,8±12,5*	25
Середина року	Н	133,0±23,1	33	29,03±5,05	33	65,5±11,4	33
	Д	131,6±26,3*	25	28,7±5,7*	25	64,5±12,9*	25
Кінець року	Н	134,5±23,4	33	31,1±5,4	33	67,5±11,7	33
	Д	133,5±26,7*	25	30,8±6,0*	25	66,2±13,2*	25
4 клас	ЙЗ	Зріст	n	Маса	n	ОГК	n
Початок року	Н	134,1±32,5	17	32,11±7,7	17	66,4±16,1	17
	Д	133,2±27,7*	23	31,4±6,5*	23	65,7±13,7*	23
Середина року	Н	136,9±33,2	17	33,5±8,1	17	67,7±16,4	17
	Д	134,5±28,0*	23	32,3±6,7*	23	67,0±14,9*	23
Кінець року	Н	138,6±33,6	17	36,0±8,7	17	69,4±16,8	17
	Д	135,4±28,2*	23	34,9±7,2*	23	68,0±14,1*	23

Примітки: 1. ЙЗ-йодозабезпеченість; 2. Н-нормальний вміст йоду в сечі; 3. Д-дефіцит йоду в сечі; 4. * – показник достовірний відносно показників контрольної групи.

Встановлено, що у дітей 1-х класів із дефіцитом йоду показники зросту не відрізнялися порівняно з контрольною групою. За показниками маси гармонійно розвиненими були менше ніж 11,6 % учнів із йододефіцитом, а дисгармонійно – менше ніж 11,7 % школярів, які забезпечені йодом. За показниками ОГК гармонійно розвиненими були менше ніж 4,6 % дітей із дефіцитом йоду, а дисгармонійно – менше ніж 4,7 % учнів із нормальним вмістом йоду.

У школярів 2-х класів із дефіцитом йоду за зростом гармонійно розвиненими були менше ніж 6 %

учнів із йододефіцитом, а дисгармонійно – менше ніж 5,6 % школярів, які забезпечені йодом. За показниками маси гармонійно розвиненими були менше ніж 12 % учнів із йододефіцитом, а дисгармонійно менше ніж 11,4 % дітей, які забезпечені йодом. За показниками ОГК гармонійно розвиненими були менше ніж 15 % дітей із дефіцитом йоду, а дисгармонійно – менше ніж 14 % учнів із нормальним вмістом йоду.

У школярів із дефіцитом йоду 3-х класів показники росту за гармонійним розвитком не відрізнялися порівняно з контрольною групою, а дисгар-

Таблиця 2. Гармонійність фізичного розвитку в школярів із нормальним вмістом та дефіцитом йоду за шкалою регресії

Показники фізичного розвитку	1 клас		2 клас		3 клас		4 клас	
	Н (n=62)	Д (n=27)	Н (n=34)	Д (n=18)	Н (n=33)	Д (n=25)	Н (n=17)	Д (n=23)
	Ріст		Ріст		Ріст		Ріст	
Гармонійний	16 (26)	7 (26)	17 (50)	8 (44)	20 (60)	15 (60)	9 (53)	12 (52)
Дисгармонійний	46 (74)	20 (74)	17 (49,9)	10 (55,5)	13 (39,3)	10 (40)	8 (47)	11 (48)
	Маса		Маса		Маса		Маса	
Гармонійний	21 (33,8)	6 (22,2)	19 (56)	8 (44)	18 (54,5)	13 (52)	11 (65)	14 (53,8)
Дисгармонійний	41 (66)	21 (77,7)	15 (44)	10 (55,4)	15(45,4)	12 (48)	6 (35)	9 (37,5)
	ОГК		ОГК		ОГК		ОГК	
Гармонійний	19 (30,6)	7 (26)	18 (53)	7 (38)	17 (51,5)	12 (48)	9 (53)	12 (52)
Дисгармонійний	43 (69,3)	20 (74)	16 (47)	11 (61)	16 (48)	13 (52)	8 (47)	11 (47,8)

Примітки: 1. – в дужках наведено дані у відсотках; 2. ЙЗ-йодозабезпеченість; 3. Н-нормальний вміст йоду в сечі; 4. Д-дефіцит йоду в сечі.

монійний – менше ніж 0,7 % у школярів, які забезпечені йодом. За показниками маси гармонійно розвиненими були менше ніж 2,5 % учнів з йододефіцитом, а дисгармонійно – менше ніж 2,6 % дітей, забезпечених йодом. За ОГК гармонійно розвиненими були менше ніж 3,5 % дітей із дефіцитом йоду, а дисгармонійно – менше ніж 4 % учнів з нормальним вмістом йоду.

В учнів 4-х класів із дефіцитом йоду за зростом гармонійно розвиненими були менше ніж 1 % учнів із йододефіцитом, а дисгармонійно – менше ніж 1 % школярів, забезпечених йодом. За показниками маси мали гармонійний розвиток менше ніж 11,2 % учнів із йододефіцитом, а дисгармонійний – менше ніж 2,5 % дітей, забезпечених йодом. За ОГК гармонійно розвиненими були менше ніж 1 % дітей з дефіцитом йоду, а дисгармонійно – менше ніж 0,8 % учнів з нормальним вмістом йоду.

Отже, йододефіцит у дітей призводить до збільшення частки дисгармонійного розвитку порівняно з дітьми із нормальним забезпеченням йоду.

ВИСНОВКИ Йодний дефіцит є одним із чинників затримки фізичного розвитку дітей молодшого шкільного віку (ретардації), що призводить до зростання кількості дисгармонійного розвитку, переважно за рахунок низьких показників зросту, маси, тіла, ОГК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авцын А. П. Микроэлементозы человека, этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын. – М., 1991. – 496 с.
2. Баранов А. А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина // Рос. педиатрич. журн. – 1999. – № 5. – С. 5–12.
3. Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой повареной соли для профилактики йододефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск / Г. А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 3. – С. 22–26.
4. Даценко І. І. Загальна гігієна / І. І. Даценко // Посібник для практичних занять. – 2001. – С. 224.
5. Звіт “Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів” : звіт – К. : Прем’єр Медіа, 2004. – 64 с.
6. Зелінська Н. Б. Зоб у дітей: клініка, диференційна діагностика, лікування : метод. реком. / Н. Б. Зелінська // Сучасна педіатрія. – 2006. – № 1(10). – С. 57–66.
7. Паньків В. І. Йодомарин у профілактиці та лікуванні ендемічного зоба в районах з йодною недостатністю / В. І. Паньків // Здоров’є ребенка. – 2006. – № 2. – С. 104–107.
8. Резнікова А. Л. Проблема ендемічного зоба у дітей на сході України / А. Л. Резнікова // Вісн.наук.досліджень. – 2007. – № 2(47). – С. 36–37.
9. Суслик З. Б. Гігієнічні аспекти шкільної зрілості дітей Прикарпаття : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / З. Б. Суслик. – Львів, 2004.
10. Шідловський В. О. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика / В. О. Шідловський. – Тернопіль : ТДМУ, 2006. – 82 с.
11. Methods for measuring iodine in urine / Dunn I.T. [et al.] / Netherlands, ICCIDD, 1993.
12. Weber G. Neuropsychologic studies and cognitive function in congenital hypothyroid children / G. Weber // Pediatr. Res. – 1995. – Vol. 37, № 6. – P. 736–740.
13. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination // Geneva : WHO/Euro/NUT. 2001. – P. 1–107.

Отримано 10.02.11

РОЛЬ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ В ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ І ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

РОЛЬ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ В ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ – Вивчали функціональний стан судинного ендотелію та рівень нітрозуючого стресу у 106 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, із них 78 – в поєднанні зі стенокардією напруги I–II ФК, а також у 30 практично здорових осіб. Аналіз результатів дослідження показав пряму залежність між тяжкістю ендотеліальної дисфункції та зростанням процесів нітрозуючого стресу. Застосування метаболіто-активних препаратів на тлі базисної фармакотерапії призводить до реверсії нітрозуючого стресу та ендотеліальної дисфункції, підвищуючи біодоступність оксиду азоту на тлі збільшення активності антиоксидантних ферментів.

РОЛЬ НИТРИЗИРУЮЩЕГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И ПУТИ ЕЕ КОРЕКЦИИ – Изучали функциональное состояние сосудистого эндотелия и выраженность нитрозирующего стресса у 106 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, из них 78 – в сочетании со стенокардией напряжения I–II ФК, а также у 30 практически здоровых лиц. Анализ результатов исследования показал прямую зависимость между тяжестью эндотелиальной дисфункции и выраженностью нитрозирующего стресса. Применение метаболито-активных препаратов на фоне базисной фармакотерапии приводит к реверсии нитрозирующего стресса и эндотелиальной дисфункции, повышая биодоступность оксида азота на фоне увеличения активности антиоксидантных ферментов.

ROLE OF NITROSATIVE STRESS IN FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE IN COMBINATION WITH AN ANGINA PECTORIS AND THE WAYS OF ITS CORRECTION – We studied a functional condition of a vascular endothelium and the level of nitrosative stress in 106 patients with hypertonic disease of the II stage, among them 78 were in combination with angina pectoris and also in 30 healthy persons. Analysis of the study results showed direct dependence between endothelial dysfunction and amplification processes nitrosative stress. Application of metabolite-active drugs on the background of base pharmacotherapy leads to a reversal nitrosative stress and endothelial dysfunction, increasing the bioavailability of nitric oxide on the background of increased activity of antioxidant enzyme.

Ключові слова: нітрозуючий стрес, ендотеліальна дисфункція, гіпертонічна хвороба, стенокардія напруги, метаболіто-активна терапія.

Ключевые слова: нитрозирующий стресс, эндотелиальная дисфункция, гипертоническая болезнь, стенокардия напряжения, метаболито-активная терапия.

Key words: nitrosative stress, endothelial dysfunction, hypertonic disease, angina pectoris, metabolite-active therapy.

ВСТУП Незважаючи на досягнуті в останні десятиліття успіхи у профілактиці і лікуванні гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), оптимізація лікування даних захворювань залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології [2].

На даний момент сформована теоретична основа для нового напрямку фундаментальних і клінічних досліджень у кардіології: розробка участі ендотелію в патогенезі серцево-судинного конти-

нууму, а також способів ефективної корекції його дисфункції [6]. Так, необхідність корекції дисфункції ендотелію (ДЕ) повинна служити як показник адекватності антигіпертензивної і антиангінальної терапії. Отже, зниження артеріального тиску і поліпшення гемодинаміки без корекції ДЕ не може вважатися успішно рішенням клінічного завдання.

Доведено, що ДЕ у хворих на ГХ викликана одночасним пошкодженням у системі L-аргінін-оксид азоту і дискоординації окиснювальних процесів, причому порушення біодоступності оксиду азоту первинне. Такий дисбаланс був встановлений у нормотензивних осіб та розцінений як первинний генетичний дефект, який лежить в основі ДЕ [5, 8]. Крім того, нормалізація артеріального тиску не завжди супроводжується відновленням ендотеліозалежної вазодилатації [2, 7]. Ряд авторів стверджує, що зміни процесів синтезу NO, зниження біодоступності NO на тлі підвищеного нітрозуючого і оксидативного стресу – ключові компоненти патогенезу ГХ [7–10]. Нітрозуючий стрес – це порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу зі зрушенням від сигнальної трансдукції до окиснювальної патофізіології, пов'язане зі збільшеною продукцією реактивних форм азоту та / або супероксидпохідних оксидантів [7]. При цьому медіаторна функція реактивних форм кисню та азоту трансформуються в пошкоджувальну, зумовлену окисною модифікацією різних молекул, включаючи ДНК, білки і ліпіди, потенційно ведучи до цитотоксичності [3, 4].

На даний момент встановлено ефективний вплив метаболіто-активних препаратів на патогенетичні чинники, що призводять до розвитку ДЕ у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги, і таким чином, сприяють зниженню серцево-судинної летальності та розвитку судинних катастроф [1]. Тіотриазолін і триметазидин можна віднести до препаратів метаболічного типу дії, що нормалізують порушення енергетичного обміну з антиоксидантним ефектом. Триметазидин надає переважно метаболічні ефекти шляхом блокування β-окиснення жирних кислот, відновлюючи аеробний шлях окиснення глюкози. Тіотриазолін, крім блокування синтезу жирних кислот, здатний вловлювати активні форми кисню та азоту, гальмувати їх синтез, активувати антиоксидантні ферменти, а також діяти інгібуюче на процеси окиснювальної модифікації білкових структур рецепторів, іонних каналів, ферментів, чинників транскрипції.

Механізми, які ініціюють формування ДЕ у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги, на сьогодні остаточно не досліджені, а також немає однозначної думки щодо ролі нітрозуючого стресу у формуванні та прогресуванні ДЕ і терапевтичної стратегії, спрямованої на ефективне блокування цих механізмів

Метою роботи стало вивчення взаємозв'язку між ступенем вираженості нітрозуючого стресу та тяжкістю ДЕ у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги й оцінка терапевтичної дії на дані порушення метаболітів-активних препаратів на тлі традиційної базисної фармакотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження було включено 106 пацієнтів із ГХ II стадії, I-II ступенями артеріальної гіпертензії, з них 78 – у поєднанні з ІХС: стенокардією напруження I-II ФК, а також 30 практично здорових осіб, співставлені за статтю і віком. Всіх досліджуваних осіб було піддано загальноклінічним, інструментально-лабораторним обстеженням з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень та супутньої патології. Групи хворих були порівняні за тривалістю перебігу артеріальної гіпертензії і за основними кардіогемодинамічними показниками. До критеріїв виключення пацієнтів належали: вторинна артеріальна гіпертензія, клінічно значуща супутня патологія, відмова від участі в дослідженні.

Хворих на ГХ у поєднанні з ІХС поділили на дві групи по 19 чоловік. У першу групу увійшли пацієнти, які для зменшення процесів нітрозуючого стресу на тлі базисної фармакотерапії брали триметазидин (предуктал MR виробництва Servier, Франція) у дозі 70 мг на добу. Другу групу склали пацієнти, які отримували комбінацію триметазидину 70 мг/добу і тіотриазоліну (тіотриазолін, виробництва АТ "Галичфарм", Україна) 300 мг / добу на тлі базисної терапії. Весь період лікування склав 12 тижнів.

Інтенсивність нітрозуючого стресу оцінювали шляхом визначення сироваткового рівня 3-нітротирозину за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартного набору "Nitrotyrosine" фірми "HyCult biotechnology bv" (Нідерланди). Інтенсивність окисної модифікації

білка (ОМБ) вивчали методом В. Halliwell, М. С. Yutteridge (1999), визначаючи ступінь спонтанної і метал-каталізованої модифікації білка в сироватці крові. Про утворення оксиду азоту (NO) судили за сумарним рівнем нітритів та нітратів (NOx) в сироватці крові, попередньо проводячи конверсію нітратів у нітрити з використанням реактиву Griess спектрофотометричними методами. Рівень L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою хроматографії. Антиоксидантні властивості крові оцінювали за активністю сироваткового рівня глутатіонредуктази і каталази спектрофотометричним методом. Для вивчення ДЕ використовували ехолокацію і доплерографію плечової артерії за методом Celermajer DS, досліджуючи такі показники.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми "STATISTICA 6.0 for Windows" (StatSoft Inc.). Дані представлені у вигляді: середнє значення \pm його середнє квадратичне відхилення, нормальність розподілу кількісних значень дослідження за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова, Shapiro-Wilks.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані результати, наведені в таблиці 1, характеризують стан судинного ендотелію, про- і антиоксидантних систем в обстежуваних осіб.

Ці дані свідчать про наявність достовірного зниження рівня стабільних метаболітів NO у сироватці крові хворих на ГХ незалежно від наявності ІХС ($P < 0,05$), яке досягає найменшого рівня у пацієнтів із ГХ у поєднанні з ІХС, що свідчить про зниження біодоступності NO у цій когорти пацієнтів. З іншого боку, концентрація L-аргініну у хворих на ГХ достовірно вище за таку в здорових осіб і достовірно нижче у пацієнтів, які мали ГХ і ІХС. Все це свідчить про напругу процесів надмірної продукції NO при ГХ і розвиток дефіциту NO у пацієнтів із ГХ та ІХС. Необхідно відзначити, що цей механізм має місце

Таблиця 1. Показники, що характеризують стан судинного ендотелію, прооксидантну та антиоксидантну системи обстежуваних осіб

Показник	Здорові (n=30)	Хворі на ГХ (n=28)	Хворі на ГХ і ІХС (n=78)
Нітрити, мкмоль/л	19,90 \pm 1,36	17,82 \pm 2,08*	12,25 \pm 0,09*#
Каталаза, мкат/мг білка/хв	0,008 \pm 0,01	0,0048 \pm 0,003*	0,004 \pm 0,006*
Глутатіонредуктаза, нмоль /мг білка/хв	0,25 \pm 0,09	0,2 \pm 0,05	0,18 \pm 0,06
L-аргінін, мкмоль/л	123,38 \pm 15,07	124,82 \pm 19,53	113 \pm 9,20*
3-нітротирозин, нМ	5,50 \pm 2,64	10,81 \pm 6,49*	37,56 \pm 24,86*#
АФГспонтан., у.о./мг білка	0,061 \pm 0,03	0,081 \pm 0,009*	0,082 \pm 0,007*
АФГстимул., у.о./мг білка	0,138 \pm 0,01	0,146 \pm 0,009	0,146 \pm 0,01
КФГспонтан., у.о./мг білка	0,032 \pm 0,005	0,048 \pm 0,008	0,056 \pm 0,003*#
d, мм	4,07 \pm 0,29	4,28 \pm 0,15	4,49 \pm 0,14
d ₁ , мм	4,89 \pm 0,25	5,10 \pm 0,20	5,13 \pm 0,18
d ₂ , мм	4,43 \pm 0,18	4,27 \pm 0,13	4,30 \pm 0,15
% вазодилатації	16,67 \pm 0,82	16,10 \pm 0,75	12,47 \pm 0,51#
% гіперемії	8,01 \pm 0,21	-0,23 \pm 0,12*	-4,20 \pm 0,17*#
V _{max} , см/с	88,10 \pm 26,21	93,52 \pm 16,10	101,5 \pm 13,67*#
V _{max1} , см/с	248,40 \pm 21,60	183,6 \pm 13,55*	162,5 \pm 11,87*#
V _{max2} , см/с	146,03 \pm 18,90	140,25 \pm 17,22*	145,10 \pm 13,47
τ , дин./см ²	43,22 \pm 2,83	43,7 \pm 2,05	45,20 \pm 1,55
τ_1 , дин./см ²	101,61 \pm 4,18	187,27 \pm 5,16	166,73 \pm 5,11*
τ_2 , дин./см ²	88,5 \pm 6,37	119,99 \pm 7,36	124,79 \pm 6,15*#
K, од.	0,157 \pm 0,009	-0,0037 \pm 0,0007*	-0,066 \pm 0,008*#

Примітки: 1.* – у здорових; 2. # – у хворих на ГХ (p < 0,05).

при втраті антиоксидативних властивостей крові, про що і свідчить прогресивне зменшення сироваткової активності глутатіонредуктази і каталази, які досягають найменших значень у групі хворих на ГХ та ІХС. Все це вказує на можливість підвищеної деградації NO у даній групі пацієнтів. Надмірна активність нітрозуючого стресу не тільки негативно впливає на рівень продукції NO з L-аргініну, але і прискорює пероксидацію протеїнів, про що свідчить підвищений рівень 3-нітротирозину і показників ОМБ в когорті хворих на ГХ та ІХС. Необхідно відзначити, що у хворих на ГХ з і без ІХС не виявлено достовірних відмінностей на рівні спонтанної та стимульованої модифікації протеїнів. Але інтенсивність ОМБ у даної категорії осіб значно вище за таку в здорових осіб, особливо за рахунок спонтанної фракції.

Отримані дані вказують на розвиток ДЕ у хворих на ГХ незалежно від наявності ІХС. При цьому вазоконстрикторна реакція плечової артерії більш виражена у хворих з поєднанням ГБ і ІХС. Динаміку показників ендотеліальної функції плечової артерії у хворих на ГХ разом з ІХС у процесі лікування представлено в таблиці 2.

Аналіз отриманих даних показав, що вихідний діаметр плечової артерії в процесі лікування збільшувався в обох групах. Однак темп приросту цього показника в другій групі порівняно з першою був вище і носив достовірний характер. У пацієнтів другої групи мала місце часткова реверсія вазоконстрикторної реакції плечової артерії, що розвивається при проведенні тесту з реактивною

гіперемією. При цьому вихідний діаметр плечової артерії збільшувався до кінця терапії на 2,29 %, тоді як до лікування мало місце його зменшення на 3,23 %. У пацієнтів першої групи в результаті лікування зберігалася вазоконстрикторна реакція плечової артерії, викликана збільшенням в ній швидкості кровотоку. Вихідна V_{max} у пацієнтів першої та другої груп була статистично порівнянна. У процесі лікування у всіх хворих мала місце тенденція до зниження цього показника, більш виражена у пацієнтів другої групи.

Отримані дані свідчать про те, що комбінація тіотриазолін і триметазидин порівняно з ізольованим застосуванням триметазидину суттєво поліпшує механічні властивості ендотелію і модулює сприятливі гемодинамічні ефекти нітратів.

Стан про- і антиоксидантних властивостей сироватки крові в пацієнтів до і після лікування представлено в таблиці 3.

Проведена терапія дозволила знизити інтенсифікацію процесів оксидативної і підвищити рівень антиоксидантного захисту, про що свідчать зниження рівня ОМБ і 3-нітротирозину, а також збільшення рівня активності каталази та глутатіонредуктази, що мало характер тенденції. Рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту у пацієнтів обох груп мав тенденцію до зростання. Найбільш виражений вплив на дані показники було зареєстровано в другій групі пацієнтів (31,3 % проти 26,1 % в першій групі). Активність 3-нітротирозину і показників ОМБ також знижувалася більш вірогідно у пацієнтів другої групи. Концентрація L-аргініну більш істотно

Таблиця 2. Динаміка показників ендотеліальної функції плечової артерії у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС у процесі лікування

Показник	Група хворих	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
d, мм	1	4,31±0,12	4,38±0,13	+1,64
	2	4,34±0,15	4,69±0,19*	+7,46
d ₁ , мм	1	5,09±0,09	5,20±0,10	+2,13
	2	5,13±0,12	5,61±0,28*	+8,55
d ₂ , мм	1	4,18±0,08	4,30±0,090	+2,79
	2	4,20±0,12	4,80±0,210*	+12,5
% вазодилатації	1	15,32±0,71	15,73±0,80	+2,61
	2	15,40±0,80	16,40±0,92	+6,10
% гіперемії	1	-3,02±0,12	-1,87±0,069*	+38,1
	2	-3,23±0,15	2,29±0,090*	+170,9
V _{max} , см/с	1	98,33±12,60	93,63±4,96	-4,78
	2	99,75±13,50	90,31±6,10	-9,46
V _{max1} , см/с	1	162,56±19,33	168,82±17,61	+3,71
	2	164,90±18,10	171,31±15,20	+3,74
V _{max2} , см/с	1	133,50±17,14	139,60±10,11	+4,37
	2	135,70±19,50	143,35±11,84*	+5,34
τ, дин./см ²	1	45,63±1,77	42,73±1,16	-6,36
	2	47,20±2,20	37,50±1,13*	-20,55
τ ₁ , дин./см ²	1	165,49±8,12	175,60±9,19*	+5,75
	2	168,50±9,30	184,10±10,40*	+8,47
τ ₂ , дин./см ²	1	111,61±4,13	120,06±4,73	+7,04
	2	115,20±4,90	141,70±5,80*	+18,70
K, од.	1	-0,049±0,008	-0,029±0,007*	+40,41
	2	-0,060±0,009	+0,130±0,004*	+316,7

Примітка. 1.* – достовірність відмінностей щодо початкового значення досліджуваних показників.

Таблиця 3. Динаміка показників про- і антиоксидантних властивостей сироватки крові у пацієнтів до і після лікування

Показник	Група хворих	До лікування	Після лікування	Δ%
3-нітротирозин, нМ	1	42,83±28,38	36,07±25,5	-15,8
	2	36,96±19,31	22,57±26,64	-38,9
Глутатіонредуктаза, нмоль /мг білка/хв	1	0,23±0,09	0,24±0,1	+4,2
	2	0,23±0,11	0,26±0,077	+11,5
Каталаза, мкат/мгбілка/хв	1	0,0027±0,004	0,0047±0,0035	+42,5
	2	0,0028±0,0086	0,0087±0,0036	+67,8
АФГ спонт., у.о./мг білка	1	0,079±0,0049	0,067±0,007	-15,2
	2	0,075±0,009	0,065±0,006	-13,3
КФГ спонт., у.о./мг білка	1	0,055±0,0046	0,045±0,177	-18,2
	2	0,056±0,009	0,043±0,005	-23,2
АФГ стим., у.о./мг білка	1	0,148±0,01	0,137±0,015	-7,4
	2	0,151±0,013	0,138±0,012	-8,6
КФГ стим., у.о./мг білка	1	0,069±0,005	0,056±0,007	-18,8
	2	0,065±0,008	0,057±0,006	-12,3
L-аргінін, мкмоль/л	1	119,82±19,05	128,96±25,51	+7,1
	2	119,02±18,869	135,2±20,65	+11,9
Нітрити, мкмоль/л	1	13,71±3,41	18,56±3,716	+26,1
	2	13,42±2,82	19,54±5,78	+31,3

підвищилася у пацієнтів другої групи, що асоціювалося з супресією продукції 3-нітротирозину в сироватці крові.

ВИСНОВКИ Результати даного дослідження дозволяють стверджувати, що саме комбінація тіотриазоліну та триметазидину порівняно з ізольованим використанням триметазидину на тлі традиційної базисної терапії дозволяє нормалізувати біодоступність оксиду азоту за рахунок реверсії активності нітрозуючого стресу, відновлюючи порушення функції судинного ендотелію, сприяючи впливати на віддалений прогноз. Включення метаболітів-активних препаратів у базисну фармакотерапію хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруження може бути актуальним і **перспективним** в кардіології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Амосова Е. Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
- Кондратюк В. Є. Вікові особливості структурно-функціонального стану серця та артерій еластичного типу, системної гемодинаміки, біоелектричної активності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В. Є. Кондратюк, Л. М. Єна // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2009. – № 1. – С. 98–116.
- Bachschmid M. Redox regulation of vascular prostanoid synthesis by the nitric oxide-superoxide system / M. Bachschmid, S. Schildknecht, V. Ullrich // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 338. – P. 536–542.
- Bartesaghi S. Protein tyrosine nitration in hydrophilic and hydrophobic environments / S. Bartesaghi, G. Ferrer-Sueta, G. Peluffo [et al.] // Amino Acids. – 2007. – Vol. 32. – P. 501–515.
- Ceriello Antonio. Possible Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension / Antonio Ceriello // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 181–S184.
- Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 27–32.
- Escobales N. Oxidative-nitrosative stress in hypertension / N. Escobales, M. J. Crespo // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 3. – P. 231–246.
- Landmesser U. The clinical significance of endothelial dysfunction / U. Landmesser, H. Drexler // Curr. Opin. Cardiol. – 2005. – Vol. 20. – P. 547–551.
- Trostchansky A. Interactions between nitric oxide and peroxynitrite during prostaglandin endoperoxide H synthase-1 catalysis: a free radical mechanism of inactivation / A. Trostchansky, V. B. O'Donnell, D. C. Goodwin [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42. – P. 1029–1038.
- Zimmet J. M. Nitroso-Redox Interactions in the Cardiovascular System / J. M. Zimmet, J. M. Hare // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1531–1544.

Отримано 10.03.11

УДК 616.36-004:616.1-053

©В. П. Присяжнюк, О. І. Волошин

Буковинський державний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ – Вивчено вікові особливості добових ритмів частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та варіабельність серцевого ритму у хворих на цироз печінки невірусного походження. Встановлено, що у таких пацієнтів зазнавали вікових змін добові ритми артеріального тиску, що проявлялося у збільшенні кількості осіб із non-dipper та night-pickker типами добових коливань артеріального тиску серед хворих зрілого та похилого віку. Для обстежених пацієнтів було властиве вікове зменшення циркадного індексу, що асоціювалось із недостатнім зниженням частоти серцевих скорочень в нічний період доби. Варіабельність серцевого ритму знижувалась вже у хворих молодого віку порівняно із практично здоровими особами, з віком спостерігали поглиблення таких змін.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НЕВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ – Изучены возрастные особенности суточных ритмов частоты сердечных сокращений, артериального давления и вариабельность сердечного ритма у больных циррозом печени невирусного происхождения. Установлено, что у таких пациентов поддавались возрастным изменениям суточные ритмы артериального давления, что проявлялось в увеличении количества лиц с non-dipper и night-pickker типами суточных колебаний артериального давления среди больных зрелого и пожилого возраста. Для обследованных пациентов было свойственно возрастное уменьшение циркадного индекса, которое ассоциировалось с недостаточным снижением частоты сердечных сокращений в ночное время суток. Вариабельность сердечного ритма снижалась уже у больных молодого возраста по сравнению с практически здоровыми лицами, с возрастом наблюдали усугубление таких изменений.

AGE-DEPENDENT PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH NONVIRAL LIVER CIRRHOSIS – Age-dependent peculiarities of daily heart rate rhythms, blood pressure and heart rate variability in patients with nonviral liver cirrhosis were studied. It was determined that these patients were subjected to aging changes of circadian rhythms of blood pressure, which manifested in increasing the number of persons with non-dipper and night-pickker types of daily blood pressure fluctuations among mature and elderly patients. Age-related decrease of circadian index associated with insufficient reduction of heart rate during night time period was typical for observed patients. Heart rate variability decreased in young patients compared with healthy volunteers, with age observed intensification of such changes.

Ключові слова: цироз печінки, добове моніторування артеріального тиску та електрокардіограми, варіабельність серцевого ритму.

Ключевые слова: цирроз печени, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, вариабельность сердечного ритма.

Key words: liver cirrhosis, daily monitoring of blood pressure and electrocardiogram, heart rate variability.

ВСТУП У хворих на цироз печінки (ЦП), водночас із прогресуванням основного захворювання, збільшуються зміни з боку серцево-судинної системи. Порушення системної гемодинаміки корелюють зі змінами показників печінкового кровотоку і зустрічаються у більшості хворих на ЦП [2]. Для таких пацієнтів властиво зменшення загального периферичного та збільшення портального судинно-

го опору, зростання ударного об'єму та об'єму циркулюючої крові на тлі зниження скоротливої здатності міокарда [1, 6]. Окремі автори звертають увагу на аномальну регуляцію кровообігу у хворих на ЦП, ускладненого портальною гіпертензією [4, 7].

Метою дослідження стало дослідження вікових особливостей добових ритмів частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки невірусного походження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Добове моніторування артеріального тиску (АТ) та електрокардіограми (ЕКГ) проведено 30 хворим на ЦП невірусного походження. Контрольну групу склали 10 практично здорових волонтерів репрезентативних за віком та статтю до досліджуваних пацієнтів. Всіх обстежених хворих та практично здорових осіб поділено за віковим аспектом згідно з прийнятою Європейським регіональним бюро ВООЗ класифікацією періодів життя людини. До першої групи увійшли 10 пацієнтів віком від 30 до 44 років, до другої – 10 хворих у віці від 45 до 59 років, до третьої – 10 пацієнтів віком від 60 до 74 роки. Серед обстежених хворих чоловіків було 16 (53,3 %), жінок – 14 (46,7 %). Перед проведенням обстеження всі пацієнти та практично здорові волонтери дали письмову інформовану згоду на проведення дослідження.

Добове моніторування АТ та ЕКГ з наступним комп'ютерним опрацюванням отриманих даних і визначенням показників варіабельності серцевого ритму (BCP) проводили за допомогою системи добового моніторингу ЕКГ і АТ та аналізу BCP "Кардіотехніка-4000-АД" ("Инкарт", Росія). Обладнання та методика, які були використані у дослідженні, відповідали рекомендаціям Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрофізіології та кардіостимуляції (1996) [3, 5]. Вивчали добові часові (статистичні) показники (SDNN-і, SDANN, RMSSD, рNN50) та спектральні показники BCP (VLF, LF, HF, LF/HF). Для дослідження циркадних коливань всі досліджувані показники BCP розраховували в денний (з 7-ї до 22-ї години) та нічний (з 22-ї до 7-ї години) періоди доби. Розрахунок показників, які характеризують часовий та спектральний аналіз 24 год запису ЕКГ, проводили в 5 хв проміжки часу з кроком 1 хв, окремо за денні та нічні періоди. Обстеження проводили в перші дві доби перебування хворих у стаціонарі на безмедикаментозному фоні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ В обстежених пацієнтів середня ЧСС вдень була найвищою у хворих молодого віку, в яких вона на 25,9 % ($p < 0,01$) переважала таку у групі практично здорових осіб (табл. 1). Спостерігали тенденцію до зниження ЧСС в денний період доби з віком. В нічний період доби ЧСС у пацієнтів всіх вікових груп достовірно переважала таку в практично здорових

Таблиця 1. Показники добового моніторування ЧСС у хворих на ЦП та практично здорових осіб

Показники	ПЗО (n=10)	Хворі на ЦП (вік 30–44 роки, n=10)	Хворі на ЦП (вік 45–59 років, n=10)	Хворі на ЦП (вік 60–74 роки, n=10)
Середня ЧСС в активний період	74,80±3,25	94,14±4,31*	84,33±3,80**	79,00±4,51***
Середня ЧСС в пасивний період	57,60±1,54	78,86±6,17**	69,56±4,51**	68,38±4,17**/****
Циркадний індекс	1,29±0,04	1,17±0,06**	1,19±0,02**	1,12±0,03**/****

Примітки: 1. ПЗО – практично здорові особи; 2. * – різниця достовірна проти практично здорових осіб ($p < 0,01$); 3. ** – різниця достовірна проти практично здорових осіб ($p < 0,05$); 4. *** – різниця достовірна проти хворих на ЦП першої групи ($p < 0,05$); 5. **** – різниця достовірна проти хворих на ЦП другої групи ($p < 0,05$).

осіб: у першій групі – на 36,9 % ($p < 0,05$); в другій групі – на 20,8 % ($p < 0,05$); у третій групі – на 18,7 % ($p < 0,05$). Із зростанням віку пацієнтів спостерігали зниження середньої ЧСС вночі.

У хворих на ЦП всіх вікових груп циркадний індекс (ЦІ) був достовірно нижчим порівняно із таким у групі контролю. Зокрема у молодих пацієнтів із ЦП така різниця складала 10,3 % ($p < 0,05$), у хворих зрілого віку – 8,4 % ($p < 0,05$), у пацієнтів похилого віку – 15,2 % ($p < 0,05$). Для обстежених хворих була властива тенденція до зниження ЦІ із зростанням віку. Необхідно зазначити, що значне зменшення вказаного показника відмічали у хворих із вираженими клінічними

проявами та декомпенсацією ЦП. Отже, зниження ЦІ, можна асоціювати з несприятливим клінічним прогнозом захворювання на ЦП.

Добові ритми частоти серцевих скорочень у пацієнтів із ЦП та практично здорових осіб проілюстровано на рисунку 1.

Вивчено характер добових ритмів АТ у хворих на ЦП різних вікових груп. Отримані дані вказують на порушення добових ритмів АТ у хворих на ЦП, що особливо яскраво помітно для систолічного АТ.

Із віком серед таких пацієнтів зростає кількість осіб із non-dipper та night-picker типами добових коливань артеріального тиску (рис. 2, 3). Більше

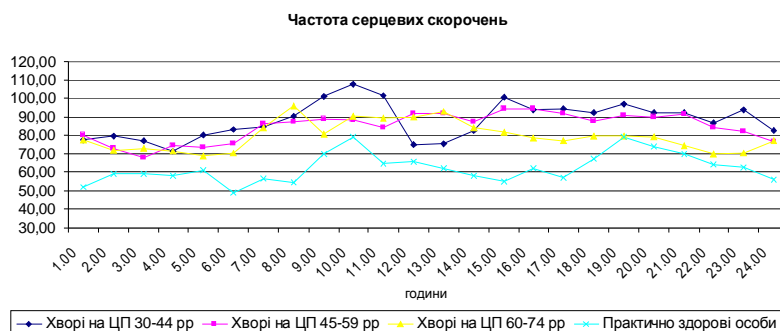


Рис. 1. Добові ритми частоти серцевих скорочень у хворих на ЦП та практично здорових осіб.

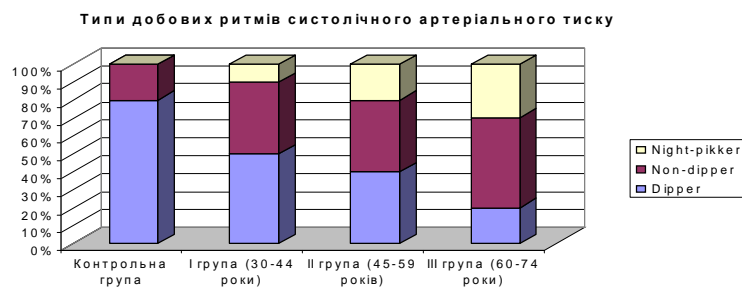


Рис. 2. Типи добових ритмів систолічного артеріального тиску в пацієнтів із ЦП та практично здорових осіб.

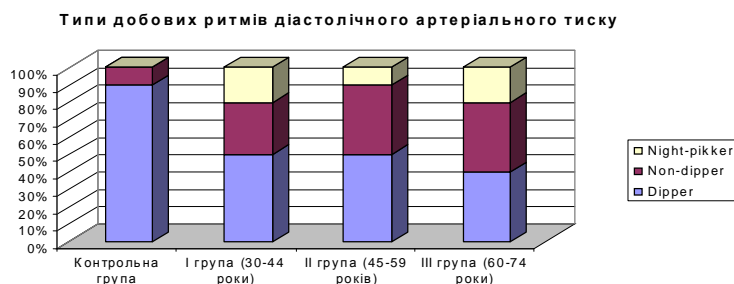


Рис. 3. Типи добових ритмів діастолічного артеріального тиску в пацієнтів із ЦП та практично здорових осіб.

того, у частини пацієнтів незалежно від віку спостерігали підвищене коливання систолічного артеріального тиску як в денний, так і в нічний періоди доби, що за даними S. Moller et al., може бути наслідком порушення регуляції артеріального тиску у хворих на ЦП [6].

В обстежених хворих на ЦП спостерігали прояви дисфункції серцево-судинної системи. Виявляли кардіалгії у 57,2 % пацієнтів, в 12,9 % випадків – порушення ритму серцевої діяльності (синусова та

хікардія, брадикардія, екстрасистолія); підвищення АТ у частини хворих (7 %); гіпертрофію міокарда лівого (11,2 %) та правого (4,2 %) шлуночків. Необхідно відзначити, що із збільшенням віку пацієнтів вказані зміни мали тенденцію до зростання, особливо у пацієнтів із декомпенсованим ЦП.

При дослідженні ВСР аналізували статистичні та спектральні показники у хворих на ЦП та практично здорових осіб (табл. 2).

Таблиця 2. Основні показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ЦП та практично здорових осіб

Показники	ПЗО (n=10)	Хворі на ЦП (вік 30–44 роки, n=10)	Хворі на ЦП (вік 45–59 років, n=10)	Хворі на ЦП (вік 60–74 роки, n=10)
SDNN	184,46±12,73	88,58±16,11*	124,96±22,60*	75,52±8,44*
SDNN _i	63,00±3,77	28,33±4,94*	31,17±5,82*	29,00±6,18*
tp	6354,20±950,58	2161,83±399,10*	1887,33±434,21*	1273,20±484,24*/***
LF	1580,68±379,67	471,17±122,29**	512,10±175,27**	418,04±182,57**
HF	453,49±69,69	158,14±24,03**	185,10±38,76**	280,37±56,39**
VLF	4320,80±574,89	1533,32±252,61*	1256,24±275,15*	575,60±145,63*/***
rMSSD	37,80±3,12	14,17±2,44*	23,14±5,94**/***	31,40±8,96***
pNN50	13,40±2,58	1,50±0,15*	6,71±1,63**/***	11,00±2,12**/***
nLF	74,00±3,05	71,50±4,60	75,43±2,70	63,8±3,61**/****
nHF	24,00±3,05	26,50±4,60	22,57±2,70	34,20±3,61**/****
MODA	0,76±0,08	0,64±0,04	0,79±0,07	0,73±0,05
VAR	4,52±1,46	2,48±0,55	2,90±0,72	1,67±0,53

Примітки: 1. ПЗО – практично здорові особи; 2. * – різниця достовірна проти практично здорових осіб (p<0,01); 3. ** – різниця достовірна проти практично здорових осіб (p<0,05); 4. *** – різниця достовірна проти хворих на ЦП першої групи (p<0,05); 5. **** – різниця достовірна проти хворих на ЦП другої групи (p<0,05).

Зміни показників добової ВСР в обстежених хворих на ЦП оцінювали порівняно з практично здоровими особами. Найвища ВСР була у практично здорових осіб, та вже у пацієнтів із ЦП молодого віку спостерігали її достовірне зниження. Для хворих на декомпенсований ЦП були властиві значні порушення добової ВСР, у них спостерігалося достовірне зниження часових показників загальної ВСР (SDNN, SDNN_i). При спектральному аналізі виявили достовірне зменшення загальної потужності спектра (TP) та його низькочастотних складових (LF). Показники, що відображають вплив парасимпатичної нервової системи на серцевий ритм (rMSSD, pNN50) вірогідно зростали у пацієнтів третьої групи порівняно із хворими першої групи. При цьому не спостерігали достовірної різниці при аналізі HF, показника, що відображає високочастотну складову ВСР, а також характеризує парасимпатичний тонус. Необхідно відмітити, що у пацієнтів всіх вікових груп структура спектра відхилялася в бік значного зниження LF при відносному збільшенні HF.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на цироз печінки зазнають змін добові ритми систолічного та діастолічного артеріального тиску, із віковим збільшенням кількості осіб із non-dipper та night-dipper типами добових коливань артеріального тиску.

2. Для обстежених хворих характерне вікове зменшення циркадного індексу, що асоціювалось із недостатнім зниженням частоти серцевих скорочень в нічний період доби.

3. Варіабельність серцевого ритму була нижча вже у пацієнтів молодого віку порівняно із практично здоровими особами та мала тенденцію до

подальшого зниження з віком. У пацієнтів із цирозом печінки часто виявляли порушення ритму серцевої діяльності та гіпертрофію міокарда лівого та правого шлуночків.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливих шляхів корекцій виявлених порушень серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. – 2007. – № 2. – С. 73–77.
2. Жестовская С. И. Особенности артериальной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозе печени / С. И. Жестовская, В. Б. Якимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 13–17.
3. Коркушко О. В. Связь ишемии миокарда с суточными ритмами сердечно-сосудистой системы и вегетативного тонуса у пациентов пожилого возраста с ИБС / О. В. Коркушко, А. В. Писарук, Ю. Н. Чеботарева // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 5–11.
4. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy / A. R. Mani, S. Montagnese, D. Clive [et al.] // American Journal of Physiology. – 2009. – № 2. – P. 330–338.
5. Hoefman E. Efficacy of diagnostic tools for detecting cardiac arrhythmias: systematic literature search / E. Hoefman, P. J. E. Bindels, H. C. P. M. van Weert // Neth Heart Journal. – 2010. – Vol. 18. – P. 543–551.
6. Moller S. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease / S. Moller, J. H. Henriksen // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12. – P. 526–538.
7. On the origin and the consequences of circadian abnormalities in patients with cirrhosis / S. Montagnese, B. Middleton, A. R. Mani [et. al] // American Journal of Gastroenterology. – 2010. – № 8. – 1773–1781.

Отримано 01.03.11

УДК 616.379-008.64+612.349.8-[477]

©М. І. Швед, Н. В. Пасечко, Л. В. Наумова, Ю. В. Бойко, І. В. Сов'як
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНСУЛІНІВ ФІРМИ ЗАТ "ІНДАР" У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНСУЛІНІВ ФІРМИ ЗАТ "ІНДАР" У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ – У роботі досліджено рівень глікованого гемоглобіну серед пацієнтів Тернопільської області, які страждали від цукрового діабету 1 і 2 типів. Показано, що ступінь компенсації хворих на цукровий діабет залишається незадовільним у більшості хворих. Найкращу компенсацію виявлено у жінок дітородного віку, які здебільшого були мотивовані плановою вагітністю. Показано, що середній рівень глікованого гемоглобіну серед пацієнтів Тернопільської області склав 10,11 %. Компенсованими виявилися 3,9 % хворих, субкомпенсованими – 14,7 %, некомпенсованими – 81,4 % пацієнтів відповідно.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНОВ ФИРМЫ ЗАТ "ИНДАР" В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ – В работе проведена оценка уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в Тернопольской области. Показано, что степень компенсации больных сахарным диабетом 1 и 2 типов в Тернопольской области остается неудовлетворительным у большинства больных. Наилучшую компенсацию выявлено у женщин детородного возраста (до 30 лет), которые были мотивированы плановой беременностью. Показано, что средний уровень гликированного гемоглобина по Тернопольской области составил 10,11 %. Компенсированными оказались 3,9 % больных, субкомпенсированными 14,7 %, некомпенсированными – 81,4 % пациентов соответственно.

EXPERIENCE OF INSULINS APPLICATION OF CJSC COMPANY "INDAR" IN TERNOPIIL REGION – The purpose of the study was to identify the level of hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with diabetes mellitus in Ternopil region. There was not found relationships between stage of compensation and type of used insulin. The best compensation was revealed among women (up to 30 years old), who planned pregnancy.

It was shown that average level of HbA1c is 10,11 % in Ternopil region. 3,9% of patients were compensated, 14,7 % of diabetics were subcompensated and 81,4 % were decompensated.

Ключові слова: глікований гемоглобін, цукровий діабет, ступінь компенсації.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сахарный диабет, степень компенсации.

Key words: hemoglobinA1c, diabetes mellitus, stage of compensation.

ВСТУП Історія такого захворювання як цукровий діабет сягає своїх корінням ще III століття до н. е. Ті, у кого виявляти цукровий діабет, були приречені на смерть. На сьогодні доведено, що прогресування хвороби та виникнення ускладнень цукрового діабету (як гострих так і хронічних), в першу чергу, залежить від цільових параметрів компенсації даного захворювання. Найбільш об'єктивним і довготерміновим показником ступеня компенсації цукрового діабету є глікований гемоглобін (HbA1c). У здорових людей він становить 4–6 % від загальної кількості гемоглобіну.

Метою дослідження стало вивчення ефективності інсулінів фірми ЗАТ "Індар" за показниками ступеня HbA1c у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів у м. Тернополі й Тернопільській області.

У м. Тернополі та Тернопільській області нами обстежено 102 пацієнти на цукровий діабет (50 жінок та 52 чоловіки), які отримували інсуліни фірми

ЗАТ "Індар". Від цукрового діабету 1 типу страждало 70 осіб (29 жінок та 41 чоловік), 2 типу – 32 особи (17 жінок та 15 чоловіків). Кількісне співвідношення обстежуваних хворих: міських жителів – 14 осіб, сільських – 88 осіб. Стаж діабету від 1 до 27 років.

Серед міських жителів кількість обстежених хворих, які належали до Першої міської поліклініки, становила 4 особи, до Другої – 6 осіб, до Третьої – 4 особи. Серед сільських жителів обстежували пацієнтів Козівського району – 12 осіб, Бережанського – 16 осіб, Підволочиського – 19 осіб, Збаразького – 3 осіб, Терновлянського – 10 осіб, Буцацького – 6 осіб, Чортківського – 10 осіб, Заліщицького – 2 особи, Монастирського – 10 осіб.

Всіх обстежуваних відповідно до вікової категорії було поділено на три групи. Першу групу склали особи віком 17–30 років, другу – віком 31–50 років, третю – старше 50 років.

Серед осіб, які страждали від цукрового діабету 1 типу, у першій віковій групі обстежено 11 осіб, у другій – 39 пацієнтів, у третій – 20 осіб відповідно. Серед осіб, що страждали від цукрового діабету 2 типу у другій віковій категорії обстежено 11 осіб, а в третій – 21 особа відповідно.

З метою довготривалого моніторингу за перебігом і контролем лікування хворих на цукровий діабет проводили визначення рівня глікованого гемоглобіну [1, 2, 3]. Для цього здійснювався забір капілярної крові з пальця. Аналіз проводили у зручний для пацієнтів час, з використанням портативного апарату i-chroma з набором тест-смужок та реактивами цієї ж фірми.

У зв'язку з тим, що у дослідженні взяло участь 40,2 % пацієнтів старше 50 років, показником компенсації цукрового діабету були наступні критерії: HbA1c до 7,0 % – добра компенсація, 7,0–8,0 % – задовільна, вище 8,0 % – незадовільна [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після визначення показників глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів, які отримували інсулін фірми ЗАТ "Індар", отримано наступні результати. Середній показник глікованого гемоглобіну серед пацієнтів Першої міської поліклініки становив (9,76±0,96) %, Другої – (9,28±1,27) %, Третьої – (8,56±1,7) % відповідно. Середній показник глікованого гемоглобіну в пацієнтів на цукровий діабет у м. Тернополі становив (9,2±0,1) %. У пацієнтів Козівського району даний показник становив (8,64±0,34) %; Бережанського – (9,06±0,29) %; Підволочиського – (10,82±0,96) %; Збаразького – (8,2±0,94) %; Терновлянського – (10,7±1,2) %; Буцацького – (11,4±0,3) %; Чортківського – (10,09±0,1) %; Заліщицького (12,8±1,4) %; Монастирського – (12,04±0,98) % відповідно. Середній рівень HbA1c у пацієнтів Тернопільської області, хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів, склав 10,11 %.

Проведено визначення глікованого гемоглобіну щодо статі. Виявлено, що показники глікованого гемоглобіну серед жінок вищий, ніж у чоловіків. Так, пацієнти віком до 30 років, з цукровим діабетом 1 типу, які отримували хумодар Р і хумодар В, мали середнє значення HbA1c ($9,7 \pm 0,79$) %. У другій групі (вік 31–50 років) – ($11,8 \pm 1,28$) %, у третій групі (вікова категорія старше 50 років) цей показник становив ($11,5 \pm 0,97$) % відповідно. Середній показник HbA1c серед всіх обстежених жінок, які страждали від цукрового діабету 1 типу, становив 11,0 %.

Серед чоловіків, які страждали від цукрового діабету 1 типу першої вікової групи (17–30 років), ті, які отримували хумодар Р та хумодар В, рівень HbA1c становив ($11,6 \pm 0,87$) %. У другій групі (вік 31–50 років) – ($8,9 \pm 0,98$) %, а в третій групі (старше 50 років) – ($8,9 \pm 1,65$) % відповідно. Середній рівень HbA1c у обстежуваних чоловіків з цукровим діабетом 1 типу становив 9,8 %.

Крім пацієнтів, які страждали від цукрового діабету 1 типу, нами обстежено 32 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, які отримували інсулінотерапію. Серед обстежуваних всі пацієнти отримували інсулін фірми “Індар” (причому 12 хворих отримували традиційну інсулінотерапію). Середнє значення глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет 2 типу серед жінок було ($9,6 \pm 1,23$) %, а серед чоловіків – ($9,6 \pm 1,76$) % відповідно.

Пацієнти, які отримували традиційну інсулінотерапію хумодаром В, мали середнє значення глікованого гемоглобіну ($9,12 \pm 1,76$) %. Ті пацієнти, які знаходились на інтенсивній інсулінотерапії і отримували хумодар Р та хумодар В, мали HbA1c ($9,8 \pm 0,13$) %.

Аналізуючи отримані дані у Тернопільській області, можна зробити невтішні підсумки щодо рівня компенсації хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів, які отримували інсулінотерапію.

Серед обстежуваних хворих компенсованими виявилися 4 осіб, субкомпенсованими – 15, некомпенсованими – 83. У відсотковому співвідношенні

кількість пацієнтів з HbA1c до 7 % становила 3,9 %, з HbA1c від 7,0 до 8,0 – 14,7 %, з HbA1c вище 8,0 – 81,4 % відповідно.

Узагальнюючи проведені дослідження, можна зробити висновок, що компенсація цукрового діабету 1 та 2 типів визначається не стільки видом використовуваного інсуліну, як ретельністю пацієнтів щодо виконання лікарських призначень та комплаєнсом лікар-пацієнт.

ВИСНОВКИ 1. У Тернопільській області 50 % хворих на цукровий діабет, які отримують інсулінотерапію, знаходяться на інсулінах фірми ЗАТ “Індар”.

2. Середній показник HbA1c у Тернопільській області склав 10,11 %, зокрема у м. Тернополі – 9,2 %.

3. Найкращу компенсацію цукрового діабету серед жінок відмічено у молодих осіб віком до 30 років, які здебільшого були мотивовані плановою вагітністю. Серед чоловіків найкраще компенсованими виявилися пацієнти вікової категорії 30–50 років, у яких показники глікованого гемоглобіну до 7 % відмічено у 7,8 % обстежуваних пацієнтів.

4. Пацієнти старшої вікової групи (старше 50 років), які отримували традиційну схему інсулінотерапії інсулінами фірми ЗАТ “Індар”, виявилися краще компенсованими ніж пацієнти, які знаходились на інтенсивній схемі інсулінотерапії.

5. Ступінь компенсації цукрового діабету практично не залежав від виду призначеного інсуліну, а значною мірою визначався комплаєнсом пацієнт-лікар.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Медицина, 2007. – 112 с.
2. Балаболкин М. И. Новые аспекты действия глимепирида у больных сахарным диабетом 2-го типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремлинская // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – 2(26). – С. 45–52.
3. Ендокринологія; за ред. проф. П. М. Боднара. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 464 с.
4. ADVANCE collaborative group // NEJM. – 2008. N. Engl J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.

Отримано 15.03.11

ЗМІНИ ГОСТРОТИ ЗОРУ ПІД ВПЛИВОМ РОБОТИ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ

ЗМІНИ ГОСТРОТИ ЗОРУ ПІД ВПЛИВОМ РОБОТИ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ – Проведено дослідження впливу різної тривалості роботи за монітором комп'ютера у 60 осіб молодого віку з еметропічною рефракцією на гостроту зору та її складові порогові показники. Отримано результати, що свідчать про несприятливий вплив 2-годинного зорового навантаження на стан зорових функцій. Вивчено характер змін зорових функцій після 15 хв відпочинку та рекомендованого комплексу профілактичних вправ.

ИЗМЕНЕНИЯ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАБОТЫ ЗА КОМПЬЮТЕРОМ – Проведено исследование влияния различной продолжительности работы за монитором компьютера в 60 лиц молодого возраста с эметропической рефракцией на остроту зрения и ее составляющие пороговые показатели. Получены результаты, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии 2-часовой зрительной нагрузки на состояние зрительных функций. Изучен характер изменений зрительных функций после 15 минут отдыха и рекомендованного комплекса профилактических упражнений.

VISUAL ACUITY CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF WORK ON COMPUTER – A study of the impact of varying duration of the work on a computer monitor in 60 young patients with emetropy refraction on visual acuity and its components thresholds indices was conducted. The results show the adverse impact of 2 hours of visual load on the state of visual functions. The character of changes of visual functions after 15 minutes of rest was studied and recommended complex of exercises.

Ключові слова: гострота зору, зорове навантаження, комп'ютер.

Ключевые слова: острота зрения, зрительная нагрузка, компьютер.

Key words: visual acuity, visual load, computer.

ВСТУП Доведено, що користування комп'ютером є однією із найбільш напружених зорових робіт [4, 5, 7, 8, 9]. На сьогодні значний науковий інтерес становить дослідження впливу збільшення зорового навантаження внаслідок комп'ютеризації навчального процесу на функціонування органа зору у студентів вищих навчальних закладів, так як актуальність вивчення даної проблеми пов'язана з тим, що встановлення характеру змін зорових функцій залежно від тривалості роботи за монітором комп'ютера дозволить розробити комплекс профілактичних заходів для регламентації режиму праці та відпочинку з метою збереження оптимального рівня працездатності та попередження порушень зорового сприйняття і розвитку захворювань органа зору.

Особливе місце серед основних функцій зорового аналізатора займає гострота зору. Вона є основним показником для оцінки форми, розміру, структури та орієнтації у просторі й характеризує здатність ока сприймати дрібні деталі навколишнього світу [1]. Проте в доступній нам літературі ми не знайшли чітких даних про зміни гостроти зору та її порогових показників під впливом зорових навантажень в процесі роботи за комп'ютером.

Метою нашої роботи стало вивчення впливу

безперервної 1- та 2-годинної роботи за монітором комп'ютера, 15-хвилинного відпочинку, а також комплексу профілактичних вправ на гостроту зору та її складові порогові показники в осіб молодого віку з еметропічною рефракцією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 60 студентів (120 очей) віком від 17 до 19 років, які не мали професійного досвіду роботи за персональним комп'ютером.

Усі студенти були соматично і психічно здоровими еметропами з гостротою зору не нижче 1,0, легко вступали в контакт та добровільно виявили бажання взяти участь у дослідженні.

Санітарно-гігієнічні умови для проведення дослідження відповідали вимогам [3]. Освітлення в кімнаті, де проводились обстеження, було в межах 250–170 лк на робочому місці. Монітори комп'ютерів були з плоскими екранами діагоналю 17 дюймів. Для зорового навантаження використовували текст наукового змісту з розміром шрифту 14 на дисплеї.

До і після зорового навантаження проводили обстеження, яке включало: визначення гостроти зору [6]; мінімум розділення [2], мінімум сприйняття [2].

Гостроту зору визначали за кільцями Ландольта, розміри яких зроблені пропорційно до символів таблиці Сівцева-Головіна за допомогою комп'ютерної програми. На екран монітора виводили таблицю з кільцями Ландольта, розміри яких відповідали гостроті зору 1,0. При правильній відповіді розміри оптотипів на екрані зменшували з кроком $\pm 0,1$ до появи помилкової відповіді. Враховуючи мінімальний розмір правильно розпізнаного опто типу і віддаль, з якої проводили обстеження, гостроту зору обчислювали за формулою Снеллена програмними засобами.

Мінімум розділення або сепарабельна гострота зору характеризує здатність ока сприймати окремо одночасно представлені два об'єкти, які знаходяться на мінімальній віддалі один від одного [2]. На екрані монітора підбирали розмір точки, яку обстежуване око могло чітко бачити. Після цього точка в центрі екрана дисплея роздвоювалась. Величина сепарабельної гостроти зору обчислювалась автоматично в умовних одиницях з врахуванням віддалі і розміру точки.

Визначення мінімуму сприйняття, тобто властивості ока, виявити паралельність чи непаралельність двох сегментів опто типу, кінці яких зближені максимально [2]. На екрані монітора встановлювали дві непаралельні чорні лінії. Пропонували змінити положення однієї з цих ліній і встановити їх паралельними спочатку в горизонтальному, потім у вертикальному меридіанах. Неточність визначення паралельності реєстрували в градусах.

У комплекс рекомендованих профілактичних заходів тривалістю 15 хв пропонували проведення дихальної вправи та вправ для м'язів ока з метою підвищення оксигенації тканин і покращення кровообігу в органі зору [1].

Результати обстежень подано у вигляді $M \pm SD$ для 60 обстежених контрольної та дослідної груп. Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використання t -тесту Стьюдента. Вірогідним вважали відмінність між рядами за $p < 0,05$. Для з'ясування впливу вправ та відпочинку на показники гостроти зору та її порогові складові використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Оцінку взаємозв'язку між окремими показниками обстежуваних здійснювали за допомогою кореляційного аналізу (коефіцієнт кореляції Пірсона- r). Порівняльний аналіз біологічних параметрів здійснювали, використовуючи комп'ютерні програми Statistica v 7.0 та Exel для Windows-2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані результати представлені в таблиці 1.

Гострота зору у вихідному стані в середньому становила $1,35 \pm 0,05$ на правому оці та $1,33 \pm 0,06$ на лівому. Як видно із даних таблиці 1, величина

Таблиця 1. Гострота зору та мінімум розділення до роботи за комп'ютером, протягом 1 год, після 15 хв відпочинку та комплексу профілактичних вправ

Умови обстеження	Око	Показник	
		гострота зору	мінімум розділення
До зорового навантаження	OD	$1,35 \pm 0,05$	$15,69 \pm 0,56$
	OS	$1,33 \pm 0,06$	$15,71 \pm 0,61$
Після зорового навантаження	OD	$1,25 \pm 0,07^a$	$8,67 \pm 0,47^a$
	OS	$1,25 \pm 0,07^a$	$8,61 \pm 0,52^a$
Після 15 хв відпочинку	OD	$1,27 \pm 0,08$	$8,86 \pm 0,38^a$
	OS	$1,27 \pm 0,06$	$8,88 \pm 0,46^a$
Після комплексу профілактичних вправ	OD	$1,34 \pm 0,09$	$11,32 \pm 0,55^{a,b}$
	OS	$1,33 \pm 0,08$	$11,25 \pm 0,62^{a,b}$

Примітки: 1. ^a– відмінності порівняно з групою до зорового навантаження; 2. ^b– відмінності порівняно з групою після зорового навантаження вірогідні ($P < 0,05$).

цього показника після 1 год читання тексту суттєво зменшилась до $1,25 \pm 0,07$ як на правому оці, так і на лівому, що склало 7,4 %. Рекомендовані 15 хв відпочинку покращили показники гостроти зору як на правому оці, так і відповідно на лівому. Розроблений і запропонований комплекс профілактичних вправ суттєво покращив показники гостроти зору правого та лівого очей до вихідного рівня, що становило 5,51%.

У даному дослідженні показник мінімуму розділення становив відповідно на правому оці ($15,69 \pm 0,56$) та на лівому ($15,71 \pm 0,61$) у.о. Після безперервного 1-годинного читання ці величини зменшились до ($8,67 \pm 0,47$) у.о. на правому та до ($8,61 \pm 0,52$) у.о. – на лівому оці, що склало 44,74 %. Відпочинок протягом 15 хв не значно покращив величину мінімуму розділення, проте він суттєво покращився при використанні комплексу профілак-

тичних вправ і наблизився до ($11,32 \pm 0,55$) у.о. на правому та ($11,25 \pm 0,62$) у.о. на лівому оці, що незначно відрізняється від вихідних даних до зорового навантаження.

Слід відмітити, що показники мінімуму сприйняття до і після зорового навантаження суттєво не відрізнялися.

Як видно з даних таблиці 2, гострота зору після збільшення безперервної тривалості роботи до 2 год суттєво зменшилась порівняно з вихідними даними і становила відповідно $1,19 \pm 0,06$ на правому та лівому очах, що склало 11,85 %. Показники гостроти зору незначно покращились через 15 хв відпочинку і склали $1,21 \pm 0,07$ на правому та $1,21 \pm 0,08$ – на лівому очах. Можна відмітити, що після проведення профілактичних вправ гострота зору краще відновились: відповідно до $1,29 \pm 0,07$ на правому та $1,29 \pm 0,07$ на лівому оці, але не відповідає вихідним даним до проведення дослідження.

Показники мінімуму розділення становили ($7,67 \pm 0,31$) у.о. на правому та ($7,66 \pm 0,32$) у.о. на лівому очах (див. табл. 2), що свідчило про їх зменшення порівняно з вихідними даними до зорового навантаження і склало 56,9 %. Спостерігалось поліпшення роздільної здатності після відпочин-

Таблиця 2. Гострота зору, мінімум розділення та мінімум сприйняття до роботи за комп'ютером, протягом 2 год, після 15 хв відпочинку та комплексу профілактичних вправ

Умови обстеження	Око	Показник	
		гострота зору	мінімум розділення
До зорового навантаження	OD	$1,35 \pm 0,05$	$15,69 \pm 0,56$
	OS	$1,33 \pm 0,06$	$15,71 \pm 0,61$
Після зорового навантаження	OD	$1,19 \pm 0,06^a$	$7,67 \pm 0,31^a$
	OS	$1,19 \pm 0,06^a$	$7,66 \pm 0,32^a$
Після 15 хв відпочинку	OD	$1,21 \pm 0,07^a$	$9,66 \pm 0,42^{a,b}$
	OS	$1,21 \pm 0,08^a$	$9,69 \pm 0,39^{a,b}$
Після комплексу профілактичних вправ	OD	$1,29 \pm 0,07^b$	$12,34 \pm 0,71^{a,b}$
	OS	$1,29 \pm 0,07^b$	$12,24 \pm 0,68^{a,b}$

Примітки: 1. ^a– відмінності порівняно з групою до зорового навантаження; 2. ^b– відмінності порівняно з групою після зорового навантаження вірогідні ($P < 0,05$).

ку 15 хв, проте збільшення мінімуму розділення відмічалось після комплексу профілактичних вправ відповідно ($12,34 \pm 0,71$) у.о. на правому оці та ($12,24 \pm 0,68$) у.о. на лівому, що наближається до вихідних показників.

Варто відмітити, що показники мінімуму сприйняття залишаються без змін до та після 2 год безперервної зорової роботи за комп'ютером.

Встановлені нами результати не виявили різних змін гостроти зору та її порогових показників. Однак порівнюючи дані під час роботи за комп'ютером протягом 1 та 2 год, відмічено, що при збільшенні тривалості зорового навантаження спостерігаються більш виражені зміни досліджуваних показників. Проведення комплексу профілактичних вправ сприяло покращанню результатів і наближенню їх до вихідних даних. Виявлені закономірності дозволяють оцінити вплив різних чинників

(тривалість зорової роботи та відпочинку під час роботи за персональним комп'ютером) на можливість формування та прогресування порушень зорових функцій у сучасній молоді.

ВИСНОВКИ 1. Відмічається тенденція до зниження гостроти зору протягом 1 та 2 год безперервного зорового навантаження за монітором, залишається достовірним суттєве відновлення показників гостроти зору з використанням профілактичних вправ протягом 15 хв відпочинку.

2. Суттєво знижуються показники мінімуму розділення після 1 год безперервного читання та залишається тенденція до їх зниження після 2 год безперервної зорової роботи. Достовірно відновлюються показники мінімуму розділення після використання профілактичних вправ протягом 15 хв відпочинку.

3. Недостовірно змінюються показники мінімуму сприйняття до та після безперервного зорового навантаження протягом 1 та 2 год.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аветисов Э. С. Близорукость / Э. С. Аветисов. – М. : Медицина, 1999. – 239 с.

2. Вадзюк С. Н. Вікові особливості зорових функцій у школярів; за ред. член-кор. АПН України, проф. В. Г. Шевчука. – Тернопіль : Воля, 2004. – 68 с.

3. Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин: ДСанПіН 3.3.2.007-1998. – К. : МОЗ України, 2003. – 26 с.

4. Казарян Э. Э. Причины и профилактика утомляемости зрительного анализатора у пользователей компьютерных видеодисплеев / Э. Э. Казарян, В. Р. Мамиконян // Вестн. офтальмологии. – 2003. – № 3. – С. 50–53.

5. Ким И. Н. О негативном влиянии видеотерминалов на органы зрения / И. Н. Ким, Е. В. Мегада // Гигиена и санитария. – 2007. – № 2. – С. 30–33.

6. Пат. 50511 А Україна, МПК А61 В3/028, А61 В3/036, G06K9/32. Спосіб визначення гостроти зору / Сенякін Д. О., Сенякіна А. С., Вадзюк С. Н., Ваврищук Т. А. (Україна); Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського. – № 2002020828; заявл. 01.02.02; опубл. 15.10.02, Бюл. №10. – 4 с.

7. Петруня О. М. Комплексное лечение при VCS (глазном "компьютерном синдроме") / О. М. Петруня, Г. В. Пантелеев // Офтальмол. журн. – 2005. – № 5. – С. 41–45.

8. Риков С. О. Компьютерный зоровый синдром / С. О. Риков, Д. В. Варивончик, А. С. Гудзь. – К. : Колофон, 2005. – 80 с.

9. Pechmann A. XL Naukowy Zjazd Okulistow Polskich / A. Pechmann. – Warszawa, 2001. – P. 69.

Отримано 06.03.11

УДК 616-097:616.995.1

©А. В. Семеняк, І. Р. Ніцович, С. Г. Приймак
Буковинський державний медичний університет**ВПЛИВ ТРИХОМОНАДНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ**

ВПЛИВ ТРИХОМОНАДНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ – Проведено клініко-лабораторне обстеження 60 жінок із кольпітами різного генезу для визначення впливу трихомонадної інфекції на стан імунної системи та 20 здорових жінок, які становили контрольну групу. Встановлено, що трихомонади у жінок основної групи виявлялися в 36,7 %, створювали асоціації з іншими патогенними мікроорганізмами, сприяли розвитку вторинного імунодефіцитного стану.

ВЛИЯНИЕ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ИМУННОЙ СИСТЕМИ – Проведено клинко-лабораторное обследование 60 женщин с кольпитами разного происхождения для выявления влияния трихомонадной инфекции на состояние иммунной системы и 20 здоровых женщин, которые становили контрольную группу. Встановлено, что трихомонады у женщин с бесплодием выявляются у 22 случаях (36,7 %), обуславливают ассоциации с другими микроорганизмами, развитие вторичного иммунодефицитного состояния.

INFLUENCE OF TRICHOMONIASIS INFECTION ON THE STATE OF IMMUNE SYSTEM – There was conducted the clinical and laboratory examination of 60 women with colpitis of different genesis for determination of influence of trichomoniasis infection on the state of immune system, and 20 healthy women, that formed the control group. It was determined, that trichomonads in women of the main group were in 36,7 %, made associations with other pathogenic microorganisms, promoted the development of the secondary immunodeficiency state.

Ключові слова: трихомоніаз, вторинний імунодефіцитний стан.

Ключевые слова: трихомониаз, вторичное иммунодефицитное состояние.

Key words: trichomoniasis, secondary immunodeficiency state.

ВСТУП В останні роки посилилася увага спеціалістів різних медико-біологічних спеціальностей до проблеми уrogenітальних інфекцій, що пов'язано з поширенням цих захворювань серед населення [1].

Важливою проблемою сучасної медицини є боротьба з вірусними і бактеріальними інфекціями. Останнім часом відмічено неухильне зростання частоти уrogenітальних інфекцій, які відрізняються поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання. Спектр збудників уrogenітальних інфекцій надзвичайно великий – від специфічних патогенних мікроорганізмів TORCH-комплексу до умовно-патогенної флори [3].

Все більшого значення в формуванні хронічної уrogenітальної інфекції набувають такі групи мікроорганізмів – умовно-патогенна мікрофлора та найпростіші, особливо трихомонади [1, 4]. Згідно з даними ВООЗ, трихомонадна інфекція виявляється майже у 10 % населення [2]. У певних соціально-економічних групах поширеність трихомоніазу може сягати 40 % [1]. У жіночих статевих органах трихомонади можуть співіснувати з гонококами, вірусами простого герпесу, хламідіями, коринібактеріями та іншими мікроорганізмами, які знаходяться в нижніх відділах статевих органів. Поглинаючи

патогенні мікроорганізми, трихомонади можуть бути провідниками інфекційних збудників у верхні відділи статевих органів і, навіть, у черевну порожнину [4].

Важливість проблеми зумовлена не тільки широким розповсюдженням захворювання, але й тими наслідками, які виникають в результаті дії мікроорганізмів, а також появою ускладнень, що можуть стати причиною безплідності, патології вагітності та пологів.

Залишається недостатньо вивченим питання імунної відповіді на паразитування трихомонад. Встановлено тільки появу у сироватці крові специфічних аглютининів, типоспецифічних антитіл [5].

Хронічна персистенція патогенних збудників у жіночих репродуктивних органах впливає на стан організму в цілому і викликає зміни з боку імунної системи з розвитком вторинного імунодефіцитного стану [3]. Основними змінами в стані імунної системи при вторинному імунодефіциті є значне зниження Т-лімфоцитів [5].

Залишається недостатньо вивченим вплив патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів на ті чи інші ланки системи імунітету. Взаємозв'язок між хронічною персистенцією збудника та змінами в імунограмі.

Метою нашого дослідження стало дослідження стану мікробіоцинозу піхви у жінок із запальними захворюваннями жіночих статевих органів, зокрема наявність трихомонад, та стан імунної системи, встановити можливі взаємозв'язки між мікрофлорою піхви та основними показниками імунограми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами проведено клініко-лабораторне обстеження 80 жінок, яких було поділено на дві групи: перша група (основна) – 60 жінок, друга група (контрольна) – 20 жінок. Основну групу склали соматично здорові жінки з кольпітами різного генезу. До контрольної групи входили соматично здорові жінки, які не скаржилися на захворювання статевих органів. Вік жінок коливався від 22 до 39 років як в одній, так і в другій групах (в середньому $(30,5 \pm 0,45)$ років).

Матеріалом для дослідження були виділення із піхви та цервікального каналу, зіскрібок циліндричного епітелію з цервікального каналу, а також сироватка крові. Методи дослідження: бактеріоскопічний, бактеріологічний, імунологічний, статистичний.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Трихомоніаз у жінок основної групи нами діагностовано у 22 випадках (36,7 %), у жінок контрольної групи – не діагностовано. Характерною особливістю трихомонадного інфікування слизової оболонки піхви і цервікального каналу була наявність полімікробних асоціацій, в основному, з умовно-патогенними мікроорганізмами. Трихомонади створювали асоціації із такими умовно-пато-

генними мікроорганізмами: *Candida albicans* – 6 випадків – 27,27 % ($p < 0,05$), *S.epidermidis* – 3 випадки – 13,64 % ($p < 0,05$), *E. coli* – 4 випадки – 18,18 % ($p < 0,05$), *S.epidermidis* і *E. coli* – 2 випадки – 9,09 % ($p < 0,05$), хламідіями – 4 випадки – 18,18 % ($p < 0,05$), вірусом простого герпесу – 2 випадки – 9,09 % ($p < 0,05$), хламідіями і вірусом простого герпесу – 1 випадок – 4,55% ($p < 0,05$). У решти 38 (63,3 %) жінок основної групи виявлено такі мікроорганізми *S.epidermidis*, *E. coli* – 15 випадків – 39,47 % ($p < 0,05$), *Candida albicans* – 5 випадків – 13,16 % ($p > 0,05$), хламідії – 6 випадків – 15,79 % ($p < 0,05$), фекальний ентерокок – 2 випадки – 5,26 % ($p > 0,05$), хламідії, уреоплазми, мікоплазми – 4 випадки – 10,53 % ($p < 0,05$), вірус простого герпесу – 2 випадки – 5,26 % ($p < 0,05$), вірус простого герпесу, хламідії, *S.epidermidis* – 4 випадки – 10,53 % ($p < 0,05$).

У 20 жінок контрольної групи виявлено *Candida albicans* – 2 випадки – 10 %, фекальний ентерокок – 1 випадок – 5 %, лактобактерії, коринебактерії – 17 випадків – 85 %.

При імунологічному обстеженні у жінок основної групи при порівнянні з контрольною групою встановлено вірогідне зниження Т-лімфоцитів ($p < 0,01$), Т-активних лімфоцитів ($p < 0,001$), Т-лімфоцитів хелперів/індукторів ($p < 0,001$), що призводить до порушення процесів розпізнання збудників запального процесу, Т-лімфоцитів супресорів/індукторів ($p < 0,05$), що свідчить про зниження супресивної функції системи імунітету.

Враховуючи наявність змін в імунній системі, які свідчать про розвиток вторинного імунодефіцитного стану на тлі хронічної персистенції умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, нами проведено кореляційний аналіз між даними імунограми та виявленими мікроорганізмами з піхви та цервікального каналу.

Безпосередньо між трихомонадами та зміненими показниками імунограми встановлено такі вірогідні кореляційні взаємозв'язки: зниження Т-лімфоцитів ($R = -0,53$), Т-активних лімфоцитів ($R = -0,47$), Т-лімфоцитів хелперів/індукторів ($R = -0,35$), Т-лімфоцитів супресорів/індукторів ($R = -0,51$), фагоциторної активності ($R = -0,5$), фагоциторного числа ($R = -0,41$).

Встановлено, що наявність золотистого стафілококу викликає вірогідне зниження Т-лімфоцитів

($R = -0,53$), Т-активних лімфоцитів ($R = -0,44$), наявність ешерихій призводить до вірогідного зниження Т-лімфоцитів ($R = -0,51$), Т-лімфоцитів хелперів/індукторів ($R = -0,50$), фагоциторної активності ($R = -0,44$), фагоциторного числа ($R = -0,46$). Дріжджоподібні гриби роду *Candida* сприяють підвищенню Ig G ($R = 0,42$), хламідії підвищенню Ig M ($R = 0,43$), вірус герпесу типу 2 зниженню Ig G ($R = -0,32$).

ВИСНОВКИ 1. Трихомонади, асоціюючи з іншими умовно-патогенними мікроорганізмами, викликають специфічні зміни з боку імунної системи, а саме – зниження Т-активних лімфоцитів на 35,64 %, Т-лімфоцитів хелперів/індукторів на 38,75 %, Т-лімфоцитів супресорів/індукторів на 28,32 %, фагоциторної активності та фагоциторного числа, що призводить до розвитку вторинного імунодефіцитного стану.

2. Наявність золотистого стафілококу погіршує перебіг захворювання, оскільки викликає вірогідне зниження Т-активних лімфоцитів, наявність ешерихій призводить до вірогідного зниження Т-лімфоцитів, Т-лімфоцитів хелперів/індукторів, фагоциторної активності, фагоциторного числа, дріжджоподібні гриби роду *Candida* сприяють підвищенню Ig G, хламідії підвищенню Ig M, вірус герпесу типу 2 зниженню Ig G, що при одночасному співіснуванні з трихомонадами ще більшою мірою ускладнює перебіг патологічного процесу.

Перспективи подальших досліджень Подальша розробка імунокорекції при вторинних імунодефіцитних станах, спричинених трихомоніазом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мавров Г. И. Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов / Г. И. Мавров, И. Н. Никитенко, Г. П. Чинюв // Укр. ж. дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 2(13). – С. 64–67.
2. Мавров Г. И. Проблема трихомониаза (современные подходы к диагностике, этиотропной и патогенетической терапии) / Г. И. Мавров, И. Н. Никитенко, А. Г. Клетной // Дерматология та венерология. – 2003. – Т. 20, № 2. – С. 7–11.
3. Мавров Г. И. Половые болезни : руководство для врачей, интернов, студентов / Г. И. Мавров. – Харьков : Факт, 2002. – 788 с.
4. Пинегин Б. В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б. В. Пинегин, Т. В. Латышева // Лечащий врач. – 2001. – № 3. – С. 48–50.
5. Ройт А. Основы иммунологии / А. Ройт. – М.: Мир, 2004. – 328 с.

Отримано 18.03.11

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В ДІТЕЙ

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В ДІТЕЙ – У статті наведено аналіз клінічного перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу в дітей. Проаналізовано доцільність призначення антибіотикотерапії у комплексному лікуванні даної патології, її позитивні сторони та недоліки.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ – В статье приведен анализ клинического течения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей. Проанализировано необходимость применения антибиотикотерапии в комплексном лечении данной патологии, ее позитивные стороны и недостатки.

USAGE OF ANTIBIOTICS THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN – Analysis of clinical course of acute respiratory viral infections and influenza in children is represented in the article. It is also analyzed the evaluation of the antibiotics prescription in complex treatment of given pathology, their advantages and disadvantages.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, діти, антибіотикотерапія.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, антибиотикотерапия.

Key words: acute respiratory viral infections, children, antibiotics therapy.

ВСТУП Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найпоширенішими захворюваннями серед дітей, тому лікарю-педіатру в своїй практичній діяльності доводиться постійно зустрічатися з цією патологією [4, 6]. Етіологічна діагностика таких інфекцій часто викликає труднощі, оскільки вони мають подібну клінічну симптоматику. На жаль, часто є недоступними методи лабораторної діагностики (вірусологічні, серологічні) як для мешканців села, так і жителів великих міст. Проте вірний етіологічний діагноз при ГРВІ, який встановлено на ранніх етапах захворювання, дозволяє лікарю обрати правильну тактику щодо лікування хворого, призначити своєчасну адекватну терапію, провести ефективні профілактичні заходи в осередку інфекції [1, 2].

Лікування грипу та інших ГРВІ передусім залежить від тяжкості хвороби, ступеня інтоксикації, виразності запальних змін з боку дихальних шляхів [3, 4]. У лікуванні провідним є дотримання ліжкового режиму до нормалізації температури тіла, вживання великої кількості рідини, молочно-рослинна вітамінізована дієта. У разі підвищення температури вище 38 – 38,5 °С – застосування жарознижуючих та антигістамінних засобів, препаратів для розрідження харкотиння, підвищення реактивності організму та посиндромна патогенетична терапія [5]. Метою дослідження стало проаналізувати випадки призначення антибактеріальних препаратів та сформулювати рекомендації для дільничних лікарів-педіатрів щодо антибіотикотерапії у дітей, які хворіють на ГРВІ та грип виходячи із клініко-епідемічних особливостей перебігу хвороби.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для конкретизації клініко-епідемічних критеріїв диференційної діагностики грипу та ГРВІ ми ретроспективно опрацювали 94 історії хвороби дітей, що перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській міській дитячій клінічній лікарні (ТМДКЛ) з листопада 2009 по лютий 2010 року. Всіх цих дітей було обстежено за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність РНК вірусу грипу в матеріалі із носо- і ротоглотки. Проаналізовано показання та методику антибактеріальної терапії у даного контингенту хворих. Результати клінічного обстеження та лабораторних методів діагностики статистично оброблені.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що захворювання на ГРВІ не є показанням для призначення антибактеріальних препаратів. Однак деякі лікарі включають у терапію ГРВІ антибіотики. Згідно з наказом МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 “Діагностики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей” показаннями до призначення антибіотиків при ГРВІ є приєднання ускладнень (середній отит, синусит, гострий тонзиліт, бронхіт, пневмонія, що викликані хламідіями, мікоплазмами та іншими бактеріальними збудниками). Зазвичай використовують пеніциліни, амінопеніциліни, особливо ті, що захищені від дії бета-лактамаз мікробів клавураною кислотою чи сульбактамом, цефалоспорино, макроліди.

73 пацієнтам (77,7 %) призначали антибактеріальні засоби, в основному цефалоспоринового ряду, макроліди, напівсинтетичні пеніциліни, котрі мають широкий спектр дії. У таблиці 1 наведено детальний аналіз антибактеріальних препаратів, котрі використовували хворі на ГРВІ.

Відмічали окремі випадки призначення грамоксу, ровамацину, макропену, максипену, цефпіраму, цефтиризіну. Як видно з таблиці, надзвичайно популярними є цефалоспорино. Їх призначали 48 (65,6 %) хворим, далі за поширеністю застосування ідуть захищені пеніциліни – 15 (20,5 %) та макроліди – 3 (4,1 %). Аналіз історій хвороби довів, що ускладнений перебіг ГРВІ мав місце у 23 дітей (24,5 %). Серед ускладнень домінували стенозуючий ларингот-

Таблиця 1. Спектр антибактеріальних засобів, що призначали дітям, хворим на ГРВІ

№ з/п	Назва препарату	Фармакотерапевтична група	Кількість призначень	
			абс.	%
1	Цефтріаксон	цефалоспорино	26	35,6
2	Цефатаксим	цефалоспорино	15	20,5
3	Лораксон	цефалоспорино	5	6,8
4	Оспексин	цефалоспорино	2	2,7
5	Аугментин	захищені пеніциліни	12	16,4
6	Амоксиклав	захищені пеніциліни	3	4,1
7	Сумамед	макроліди	3	4,1

рахеобронхіт (10,6 % хворих), пневмонія (8,5 %), ураження нирок (5,3 %). У кількох випадках діагностували гострий середній отит, однак в його комплексному лікуванні антибіотики не застосовувались. При ускладненому пневмонією перебігу ГРВІ призначали антибіотики цефалоспоринового ряду III та IV покоління. При бронхіті вірусно-бактеріальної етіології у лікування включали всі три групи перерахованих антибіотиків (рис. 1), корекцію ускладнень з боку нирок проводили також цефалоспоринами.

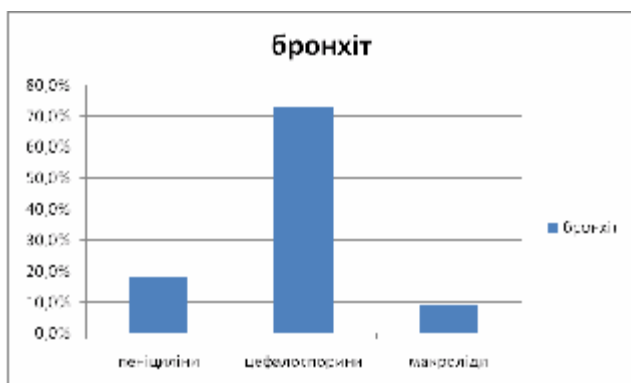


Рис. 1. Лікування антибіотиками дітей при ГРВІ, ускладнених бронхітами.

В одного пацієнта відмічено ускладнений пневмонією перебіг захворювання з призначенням цефтріаксону. За результатами ПЛР лише у 4-х (4,3 %) пацієнтів підтверджено діагноз грип, при чому у 3-х – сезонний грип А і лише в одній дитині – А/Н1 swine.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що лише у третини дітей, хворих на ГРВІ та грип (23 пацієнтів – 31,5 %), були безумовні показання до призначення антибіотикотерапії, тобто ускладнення бактеріальної етіології. У 27 (37,0 %) пацієнтів антибактеріальні препарати призначали у перші дні в комплексному лікуванні ГРВІ при відсутності будь-якої соматичної патології, що могла б обтяжити перебіг гострого процесу. Серед них лише 7 (9,6 %) дітей були у віці до 1 року. У решти 23 (31,5 %) хворих респіраторні вірусні інфекції виникли на тлі поєднаної чи поодинокі фонові патології, що на думку лікарів, очевидно, могла поглибити патологічні зміни та призвести до ускладнень, викликаних умовно-патогенною флорою, тому їм також призначали антибіотики.

Серед фонових захворювань провідне місце посідали аномалії конституції (14,9 %), залізодефіцитна анемія легкого ступеня (14,9 %), патологія ЛОР-органів (10,6 %). Значно рідше діагностували дискінезію жовчовивідних шляхів (3,2 %) і патологію серцево-судинної системи (3,2 %).

Аналізуючи призначення антибактеріальної терапії у дітей з соматичною патологією, можна відмітити кілька невідповідностей, що потребують пояснення. По-перше, оскільки провідне місце серед фонових станів займають аномалії конституції, вони могли спровокувати неадекватну реакцію організму (алергію) на введення антибіотиків. По-друге, якщо причиною для такої терапії стали хронічні патології ЛОР-органів, необхідним, на нашу думку, було попереднє бактеріологічне дослідження матеріалу із зів та носа з визначенням

чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків, але такі дослідження не проводили і результати бактеріологічного дослідження та антибіограми в історіях хвороби не представлені. Врахування названих деталей дозволило б прицільно та об'єктивно аргументувати етіотропну терапію та запобігти розвитку вторинної резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, що на сьогодні є значною проблемою.

Для корекції побічних ефектів антибіотикотерапії, зокрема дисбактеріозу, необхідне застосування еубіотиків. У той же час, лише біля третини пацієнтів, що отримували антибіотикотерапію, паралельно приймали бактерійні препарати (38,4 %), причому, шкоди від останніх практично не буває. На користь призначення еубіотиків свідчить бактеріологічно підтверджений дисбактеріоз кишечника різного ступеня у 3,2 % пацієнтів, який в основному є наслідком антибіотикотерапії.

ВИСНОВКИ 1. У комплексному лікуванні ГРВІ в дітей антибіотики призначали приблизно у 78 % випадків.

2. Перевагу надавали препаратам цефалоспоринового ряду III та IV покоління.

3. Показання до призначення антибіотикотерапії були у двох третинах аналізованих випадків.

4. Паралельне призначення еубіотиків мало місце лише у 38,4 % пацієнтів.

Отже, при ГРВІ лікарі-педіатри повинні чітко аргументувати призначення антибіотиків, передбачити та попередити ускладнення того чи іншого препарату в конкретної дитини. З метою корекції мікробного дисбіозу кишечника доцільним є застосування еубіотиків.

Для підвищення ефективності лікування ГРВІ та аргументованого призначення при даній патології у дітей антибіотиків слід в комплекс діагностичних заходів включити вивчення мікробного пейзажу рото- та носоглотки і визначення чутливості до антибіотиків виявлених мікроорганізмів. Особливо це стосується дітей, які часто хворіють на ГРВІ та лікуються амбулаторно.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Харченко Ю. П. Особливості сучасної діагностики та лікування грипу і ГРВІ у дітей / Ю. П. Харченко, А. М. Михайлова, І. В. Юрченко // Інфекційні хвороби у клінічній та епідемічній практиці: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України 21–22 травня 2009 року, м. Львів. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 230–231.
- Особливості перебігу спалаху грипу А California/04/2009 (H1N1) у період листопад/грудень 2009 р. – січень 2010 р. / Туряниця С. М., Поляк М. А., Когутич А. І. [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 5–6 (34–35). – С. 20–24.
- Посохова К. А. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків / К. А. Посохова, С. І. Климнюк. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 131 с.
- Волосовець О. П. Раціональна антибіотикотерапія респіраторних захворювань у дітей / О. П. Волосовець, Є. І. Юліш. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 339 с.
- Волянська Л. А. Стан біотопу ротоглотки у дітей, що часто і тривало хворіють та антибіотикочутливість виявлених мікроорганізмів / Л. А. Волянська, Л. Б. Романюк, Н. Р. Калатай // Медичні перспективи. – 2009. – № 1. – С. 182–185.
- Климнюк С. І. Екологічні аспекти розвитку респіраторних захворювань у дітей, що часто і тривало хворіють / С. І. Климнюк, Л. Б. Романюк, Н. Р. Калатай, О. Й. Дронова // Вісник наукових досліджень. – № 3. – 2008. – С. 14–16.

Отримано 15.03.11

ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ – За результатами нашого дослідження, більше 50 % хворих на епілепсію мають тривогу різного ступеня тяжкості. У 26,1% виникає клінічно виражений тривожний розлад, а майже у 25 % хворі переносять субклінічний варіант тривожності. Хворі із неефективною фармакотерапією дуже часто (76 %) мають тривожні розлади. На перевагу їм, у групі хворих, де дія антиконвульсантів ефективна, частота тривоги майже в 2,5 раза менша і складає 30 %. З цього можна зробити висновок про необхідність постійної та ефективної терапії хворих на епілепсію, так як в цілому ряді випадків саме психічні розлади при епілепсії можуть більше негативно впливати на загальний стан хворого, ніж самі епінапади.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ – По результатам нашего исследования более 50 % больных эпилепсией имеют тревожные расстройства различной степени тяжести. В 26,1 % возникает клинически выраженное тревожное расстройство, а почти у 25 % больные переносят субклинический вариант тревожности. Больные с неэффективной фармакотерапией очень часто (76 %) имеют тревожные расстройства. В отличие от них, в группе больных, где действие антиконвульсантов эффективно, частота тревоги почти в 2,5 раза меньше и составляет 30 %. Отсюда следует вывод о необходимости постоянной и эффективной терапии больных с эпилепсией, так как в целом ряде случаев именно психические расстройства при эпилепсии могут проявлять больше негативного влияния на общее состояние больного, чем сами эпилептичные приступы.

ANXIETY DISORDERS IN PATIENTS WITH EPILEPSY – According to our research, more than 50 % of patients with epilepsy have different alarm severity. In 26,1 % there is clinically expressed anxiety disorder, and nearly 25 % of patients suffer from subclinical anxiety. Patients with ineffective pharmacotherapy often (76 %) have anxiety disorders. In contrast to them in the group of patients where the action of anticonvulsants is effective, frequency of anxiety is almost in 2,5 times smaller and is 30 %. Hence we can make a conclusion about the necessity of continuous and effective therapy of patients with epilepsy, as in several cases a psychiatric disorders in epilepsy may show more negative impact on the overall condition of the patient than most epiattacks.

Ключові слова: епілепсія, тривожні розлади, напади.

Ключевые слова: эпилепсия, тревожные расстройства, приступы.

Key words: epilepsy, anxiety disorders, attack.

ВСТУП Незважаючи на те, що деякі пацієнти з епілепсією можуть вести нормальне життя, позбавлене когнітивних чи емоційних проблем, значна кількість з них мають психічні розлади, включаючи розлади настрою. Серед останніх депресія є найбільш вивченим розладом з великою кількістю контрольованих досліджень та показниками поширеності в діапазоні від 3–55 % [11]. Але тривога, можливо, є навіть більш поширеним розладом настрою. Тривожні розлади зустрічаються у 25 % хворих на епілепсію, а депресія – у 9 %. У спеціалізованих центрах поширеність тривожних розладів перевищує 50 % [8]. Особливе клінічне значення має те, що депресія і тривога мають глибокий негативний вплив на здоров'я та якість життя (ЯЖ) у пацієнтів з епілепсією. Наприклад, у дослідженні Чой-Квон та ін. [5], депресія і тривога мають

більший негативний вплив на якість життя пацієнта за шкалою HRQOL, ніж будь-яке інше захворювання, або побічні ефекти дії медикаментів [3].

У міжнападний період занепокоєння може виникнути в 66 % людей з епілепсією. Це може бути реакція на можливість повторного нападу або очікування проблем у повсякденному житті від розвитку епілепсії [4]. Крім того, психіатричні та нейропсихологічні чинники можуть взаємодіяти, ускладнюючи щоденне функціонування пацієнтів. Оскільки афективні стани можуть впливати на психологічний стан пацієнта, то адекватне тестування його функціональних можливостей і обмежень, необхідне для корекції лікування, і може допомогти оптимізувати надання медичної допомоги [10]. Хоча більшість пацієнтів з добре контрольованою епілепсією не показують істотних доказів психопатології, та деякі (особливо з хронічною епілепсією) мають серйозні психічні розлади [12]. Додатковий тягар супутніх психічних розладів є особливо важливим для людей з фармакорезистентною епілепсією. Крім того психіатричні симптоми можуть розвиватися у зв'язку з неадекватним лікуванням і вони, як правило, наявні у міжнападний період захворювання. Тривога належить до числа найбільш поширених супутніх захворювань епілепсії [5].

На жаль, психопатологічні симптоми інколи тяжко діагностувати та лікувати у хворих на епілепсію можливо тому, що фахівці охорони здоров'я не мають достатньо часу, щоб це зробити [6]. Наприклад, О'Донохью та ін. [14] виявили, що серед осіб з одним або декількома епілептичними нападами, тільки третина була протестована відносно депресивних та тривожних розладів згідно з шкалою тривоги і депресії (HADS), про що були звіти у їх історії хвороби за попередні два роки. Таким чином, лікування та профілактика супутніх психічних розладів вимагає інструментів, які можуть активно використовуватися у повсякденній клінічній практиці. HADS здається дуже гарним кандидатом на цю роль і має позитивні оцінки в літературі. HADS має чудові характеристики: а) вона була перекладена на ряд мов і широко використовується в деяких культурах з великою чисельністю населення, б) вона коротка і легка для швидкого адміністрування (2-6 хв) і оцінки; в) доступний масштаб; г) розділяє занепокоєння від депресії; г) підкреслює ангедонію, д) уникає симптомів, що можуть з'явитися у зв'язку із соматичними захворюваннями (наприклад втрата маси); е) легко зрозуміла і застосовується пацієнтами, так як вона не поширюється на серйозні психопатологічні симптоми, е) вона має потенціал як інструмент відбору, забезпечуючи оцінки, що вказують на ймовірність тривоги / депресії, а також її рівень [19]. Це дає змогу передбачити настрої, рівень якості життя пацієнтів

та можливу смертність (HADS-депресія) і розвиток фізичних симптомів (HADS-тривога) [15].

Шкала HADS була розроблена на основі даних, зібраних від фізичних осіб у віці від 16 до 65 років, чоловіків і жінок з різними фізичними патологіями та скаргами, даними від медперсоналу лікарні [1]. Вона розроблена для використання в непсихіатричній лікарні, адекватно досягнула своєї мети для оцінки психологічного стану з мінімумом порушень у зв'язку з соматичними симптомами хвороби. Її подальше використання показало, що вона є корисним і надійним критерієм для виявлення клінічно значущого рівня тривоги і депресії [17]. Шкала також може бути використана в роботі з підлітками від 12 до 17 років [20]. Отже, це в першу чергу інструмент, який широко використовується в клінічних дослідженнях [9]. Слід підкреслити, що HADS не спрямована на забезпечення психіатричного діагнозу, але вона підкреслює поділ між тривожними і депресивними станами. У клінічних умовах, високі оцінки повинні супроводжуватися глибоким психіатричним інтерв'ю [7]. HADS фокусується на узагальнених станах тривоги і не об'язково на тривозі у конкретній ситуації (наприклад відвідування лікарні), вона охоплює тривожні стани, неспокій і тривожні думки. Шкалу HADS-тривога в основному складали за настроєм, а потім поведінкою і, нарешті, пізнанням пацієнта, ігноруючи соматичні порушення.

Метою стало вивчення частоти тривожних розладів у хворих на епілепсію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було клінічно обстежено 153 пацієнти із діагнозом епілепсії і протестовано за шкалою HADS для встановлення наявності та тяжкості перебігу тривожних розладів. Всіх хворих було поділено на декілька груп за такими ознаками: ефективне та неефективне протиепілептичне лікування, тип антиконвульсанту, що приймає хворий, стать та тривалість лікування [13].

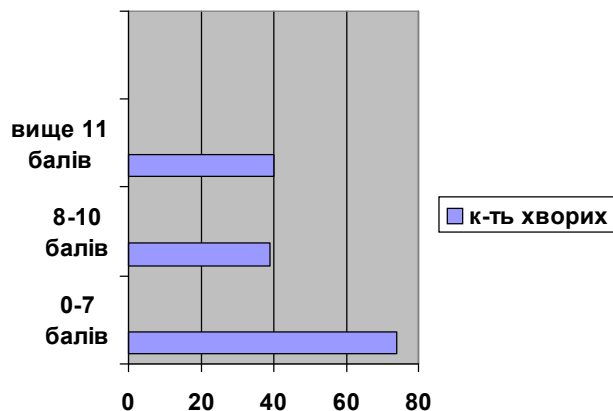
Тривалість лікування всіх обстежених була не менше 3 років, що дало змогу встановити наявність чи відсутність фармакорезистентності у конкретного хворого, згідно з останніми критеріями ILAE.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Нами було оглянуто та протестовано 153 хворих, із яких 82 жінки та 71 чоловік. Вік хворих становив від 16 до 58 років. Середній вік досліджуваної групи склав 28,8 років.

За шкалою HADS [16], хворих тестували згідно з підрозділом А, який свідчив про тяжкість саме тривожного, а не депресивного розладу. За цією шкалою, відповідно до кількості набраних балів, усіх хворих було поділено на три групи: від 0 до 7 балів – норма, 8–10 балів – субклінічно виражена тривога, 11 і вище балів клінічно виражена тривога. Результати тестування показано на діаграмі 1.

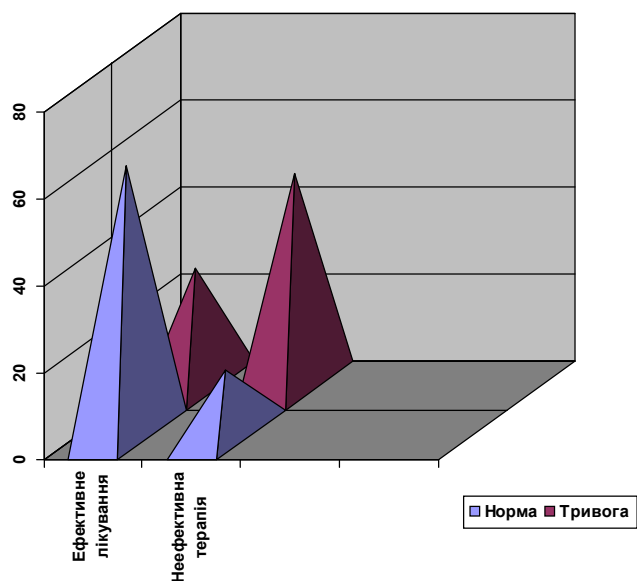
Згідно з даними діаграми 1, можна стверджувати, що при опитуванні та за шкалою HADS частота тривожних розладів у обстежуваній групі хворих була 51,6 %, причому виражена тривога відмічалася у 26,1% (40 чол.), а субклінічна тривожність – у 25,4 % (39 чол.) відповідно.

Ряд вчених, зокрема F. Gilliam et al. вважають, що ефективність антиконвульсантів впливає на



Діаграма 1. Аналіз частоти та вираженості тривожних розладів у хворих на епілепсію згідно із шкалою HADS.

прояви тривожних розладів у хворих на епілепсію. Тому нами було встановлено частоту тривожних розладів у групі пацієнтів із ефективним протиепілептичним лікуванням та із неефективною фармакотерапією. Для цього всіх 153 пацієнтів було поділено на дві групи: із ефективною дією антиконвульсантів (ця група складала 89 чол.) та із неефективною фармакотерапією (64 чол.). До першої групи включили пацієнтів, у яких на 50 % зменшилася кількість нападів протягом одного року після початку лікування, корекції дози антиконвульсанту, його заміни на інший чи використання комбінації антиконвульсантів. До групи із неефективною фармакотерапією належали хворі, в яких протягом року після початку лікування, корекції дози антиконвульсанту, його заміни на інший чи використання комбінації антиконвульсантів, не відбувалося зменшення кількості епілептичних нападів, чи навіть зроста їх кількість. Результати частоти проявів тривоги в цих групах показано на діаграмі 2.



Діаграма 2. Порівняння частоти проявів тривоги у хворих на епілепсію залежно від ефективності дії антиконвульсантів.

Виходячи із результатів діаграми 2, можна стверджувати, що частота проявів тривожних розладів набагато вища у групі хворих із неефективною фармакотерапією, що склало 76 %. Порівнюючи з цим випадком, при повному контролі нападів або їх мінімальній кількості та позитивній динаміці хвороби частота депресії у хворих на епілепсію цієї групи досліджуваних склала 30 %.

ВИСНОВОК Враховуючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що тривога зустрічається у кожного другого хворого на епілепсію. Тобто більше 50 % пацієнтів з епілепсією мають тривогу різного ступеня тяжкості. У 26,1 % виникає клінічно виражений тривожний розлад, а майже у 25 % хворі переносять субклінічний варіант тривожності.

Хворі із неефективною фармакотерапією дуже часто (76 %) мають тривожні розлади. На перевагу їм, у групі хворих, де дія антиконвульсантів ефективна, частота тривоги майже в 2,5 раза менша і складає 30 %. З цього випливає висновок про необхідність постійної та ефективної терапії хворих на епілепсію, так як в цілому ряді випадків саме психічні розлади при епілепсії можуть проявляти більше негативного впливу на загальний стан хворого, ніж самі епіпади. Тому важливим є адекватний та своєчасний підбір антиконвульсантів, враховуючи їх антитривожний ефект, а при необхідності – включення в схему лікування анксиолітиків, для подальшого збереження соціалізації хворого на епілепсію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann // *J. Psychiatr. Res.* – 2002. – Vol. 52. – P. 69–77.
2. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables / Vasilios K. Kimiskidis, Nikolaos I. Triantafyllou, Eleni Kararizou [et al.] // *Annals of General Psychiatry.* – 2007. – Vol. 6. – P. 6–28.
3. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea / Choi-Kwon S., Chung C., [et al.] // *Acta. Neurol. Scand.* – 2003. – Vol. 108. – P. 428–434.
4. The prevalence of anxiety symptoms and depressive symptoms in patients with somatic disorders in urban China: a multi-center cross-sectional study / C. W. Fu, A. W. Tan, F. Sheng [et al.] // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2007. – Vol.37(2). – P. 185–199.
5. Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: preliminary data / K. N. Fountoulakis, M. Papadopoulou, S. Kleanthous [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol.5. – P. 2.
6. Hermann B. P. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: Identification, consequences, and treatment of major depression / B. P. Hermann, M. Seidenberg, B. Bell // *Epilepsia.* – 2000. – Vol.41(Suppl. 2). – P. 31–41.
7. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale. A review of validation data and clinical results / C. Herrmann // *J. Psychosom. Res.* – 1997. – Vol.42(1). – P. 17–41.
8. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation / J. E. Jones, B. P. Hermann, J. J. Barry. [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol.17. – P. 172–179.
9. Keedwell P. What do anxiety scales measure? / P. Keedwell, R. P. Snaith // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1996. – Vol.93. – P. 177–180.
10. Depression and anxiety in epilepsy: The association with demographic and seizure-related variables / V. K. Kimiskidis, N. I. Triantafyllou, E. Kararizou, [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry.* – 2007. – Vol.6. – P. 28.
11. Lambert M. V. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment / M. V. Lambert, M. M. Robertson // *Epilepsia.* – 1999. – Vol.40 (Suppl 10). – P. 21–47.
12. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy / S. A. Mensah, J. M. Beavis, A. K. Thapar [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2007. – Vol.11(1). – P. 118–124.
13. Portuguese Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Usefulness in Focal Epilepsy / R. F. Meneses, J. Pais-Ribeiro, A. Martins da Silva [et al.] // *The Internet Journal of Mental Health.* – 2008. – Vol. 5. № 2.
14. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study / M. F. O'Donoghue, D. M. G. Goodridge, K. Redhead, [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 1999. – Vol. 49. – P. 211–214.
15. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale / J. Pais-Ribeiro, I. Silva, T. Ferreira, [et al.] // *Psychol. Health Med.* – 2007. – Vol.12(2). – P. 225–237.
16. Raymond W. Assessment Scales in Depression and Anxiety / Raymond W. Lam, Erin E. Michalak, Richard P. Swinson. – 2007. – UK. – P. 28,83.
17. Snaith P. What do depression rating scales measure? / P. Snaith // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol.163. – P. 293–298.
18. Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale with The Irritability-Depression-Anxiety Scale and The Leeds Situational Anxiety Scale Manual/ R. P. Snaith, A. S. Zigmond / NFER-NELSON, Berkshire. – 1994. – 234 p.
19. Trueman P. Use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large, general population study of epilepsy / P. Trueman, T. Duthie // *Quality of Life Newsletter.* – 1998. – Vol.19. – P. 9–10.
20. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents / D. White, C. Leach, R. Sims [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol.175. – P. 452–454.

Отримано 28.02.11

©В. Є. Пудяк, Ю. Л. Бандрівський, Н. Н. Бандрівська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Львівський державний медичний університет імені Д. Галицького

ИМУНОЛОГИЧНІ АСПЕКТИ ХВОРОБ ПАРОДОНТА ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК ІЗ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ИМУНОЛОГИЧНІ АСПЕКТИ ХВОРОБ ПАРОДОНТА ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК ІЗ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – В статті висвітлено останні дані про роль процесів регенерації при перебігу захворювань пародонта з імунологічних позицій та їх значення у розвитку й прогресуванні деяких системних захворювань, патології внутрішніх органів, вказуючи на взаємозв'язок останніх з гінгівітами та пародонтитами. Підкреслюється важлива роль профілактики бактеріальної інфекції ротової порожнини з позиції цитокинової теорії виникнення захворювань пародонта.

ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА И ЕГО СВЯЗЬ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – В статье представлены последние данные о роли процессов регенерации в протекании заболеваний пародонта с иммунологических позиций и их значении в развитии и прогрессировании некоторых системных заболеваний, патологии внутренних органов, указывая на взаимосвязь последних с гингивитами и пародонтитами. Подчеркивается важная роль профилактики бактериальной инфекции ротовой полости с позиции цитокиновой теории возникновения заболеваний пародонта.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PERIODONTAL DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH SOMATIC PATHOLOGY – This article presents recent evidence of early regeneration processes in the course of periodontal diseases with immunological products and their significance in the development and progression of systemic diseases, pathology, internal organs, indicating the relationship of the last with gingivitis and periodontitis. The important role of preventing bacterial infection mouth from a position of the cytokine theory of periodontal disease is emphasized.

Ключові слова: мікроорганізми, захворювання пародонта, зубний наліт, регенерація.

Ключевые слова: микроорганизмы, заболевания пародонта, зубной налет, регенерация.

Key words: microorganisms, periodontal diseases, dental plaque, regeneration.

Стан здоров'я тканин та органів порожнини рота – губ, зубів, язика та пародонта визначають рівень здоров'я людини у рамках інтегративної концепції. У зв'язку з цим привертає увагу ідея І. І. Мечникова про ведучу роль мікрофлори порожнини рота щодо підтримки здоров'я людини з сучасних широкоглядних позицій [3].

Мікрофлорі порожнини рота належить особлива роль у підтримці стабільного стану здоров'я людини. Хронічні запальні процеси у пародонті перманентно поставляють у дихальну та травну системи організму патогенну мікрофлору та продукти їх життєдіяльності.

Основним субстратом патогенезу, що запускає запальний процес у пародонті, є мікробіота зубного нальоту, яка локалізується у специфічних локусах: на поверхні коронкових частин зубів, ямках та фісурах, а також на апроксимальних поверхнях; від клінічних шийок зубів до контактних пунктів. Крім того багато зубного нальоту відкладається у ділянках зубо-ясенних з'єднань sulcus gingivae (SG) [1, 3].

Мікрофлора порожнини рота представляє собою високочутливу індикаторну систему мікробіо-

ти, реагуючу як якісними, так і кількісними зсувами на патологічні зміни в органах та системах організму людини. На молекулярному та клітинному рівнях запальний процес проявляється виникненням клітинних інфільтратів і звільненням цитокінів, основних чинників запалення, що співпадають з факторами комплементу. Продукти запалення – молекули ліпополісахаридів запускають ланцюгові імунологічні реакції місцевого та загального рівня, які проявляються деструктивними процесами у тканинах пародонта. Крім того патологічні процеси у порожнині рота негативно інформаційно-енергетично впливають на органи опосередковано системою гомеотероенергетичних зв'язків організму [2, 4, 6, 18].

Порожнина рота – середовище життєдіяльності, біотоп мікробних асоціацій, де у процесі філогенезу сформувались стабільні симбіотичні асоціації, запустивши процес утворення мікробіоти організму хазяїна. Мікробіота організму людини є своєрідним органом, що складається з мікробних клітин, кількість яких від 10 до 30 разів перевищує клітинні структури макроорганізму. Згідно з літературними даними, запальна площа шкірного покриву та слизових оболонок людини сягає 500 м²: 80 % припадає на поверхню товстої та тонкої кишки, 16 % – на слизову оболонку легень, 0,5 % (2,5 м²) – на поверхню шкірного покриву і лише 0,01 % (0,03 – 0,05 м²) – на порожнину рота. Однак порожнина рота – відкритий біоток, якому притаманні властивості своєрідного біологічного термостата – інкубатора: постійна температура, вологість, сприятливі показники рН середовища, аерація, наявність подрібненої їжі, пункти ретенції – створюють оптимальні умови для колонізації, розмноження та постачання не тільки мікробними асоціаціями, але і продуктами їх життєдіяльності [1, 3, 4].

У природних умовах мікробіота захисної біоплівки порожнини рота, у першу чергу, виконує функцію протимікробного фільтра, запобігаючи колонізації біотопу патогенними мікроорганізмами, транслокацію і проникність токсинів у внутрішнє середовище організму. Важливо, що мікробіота біоплівки організму людини регулює імунні відповіді місцевого та системного рівнів. Захисна біоплівка – активний сорбент, який виводить з організму токсини, підтримує енергетичний та трофічний обмін речовин, виконує роль специфічного регулятора, підтримуючи гармонію взаємовідношень організму з власної індигенної мікрофлори біотопу порожнини рота, а також з транслокованими у біотоп, під час прийому їжі та дихання, мікроорганізмами [3, 6, 13].

З клінічних спостережень відомо, що зубний наліт (dental plaque), утворений мікробіотом, найчастіше локалізується на оральних поверхнях ши-

йок нижніх центральних різців. Один грам зубного нальоту, за даними різних авторів, містить від 5^9 до 8^{11} мікробних тіл. Зубний наліт "сповзає" по верхній емалі зубів у *sulcus gingivae*, подразнює, викликає запальний процес, збільшуючи об'єм пародонтального ліквору, що витікає, у десятки разів. У ході розвитку пародонтиту мікробіота зубного нальоту пенетрує дно SG, проникаючи під епітелій у строму сполучної тканини, викликаючи в ній запальний процес. Запалення, у свою чергу, збільшує об'єм ліквору, що витікає, таким чином, покращує об'єм поживного середовища мікробіоти зубо-ясенних кишеней. Крім цього запальний процес спричиняє дефект епітеліального покриву дна SG та відсікає зв'язки пародонта. Періодонт заміщується грануляційною тканиною, значно збільшує площу поверхні тканин, інфільтруючих мікробіотою зубного нальоту, збільшується ризик транслокації мікроорганізмів у системний кровотік. При цьому, якщо при генералізованих пародонтитах патологічні ясенні кишені досягають глибини 4 – 5 мм, то разом вони представляють собою хронічно інфіковану рану площиною від 10 до 20 см² [1, 2, 20].

З урахуванням даних про розповсюдженість захворювань пародонта та клінічних спостережень про те, що більшість пацієнтів звертається за стоматологічною допомогою несвоєчасно, запальний процес у порожнині рота може призводити до довготривалої вираженої бактеремії, суттєво понижуючи показники імунітету та сприяє виснаженню імунної системи [2, 15, 18].

Мікроорганізми біотопу порожнини рота на тлі пародонтитів впливають на системне здоров'я людини чотирма шляхами: бактеремією, системною десимінацією, локально утворюючими медіаторами запалення, провокуючими аутоімунну відповідь, при аспірації бактеріального вмісту та його потраплення в органи дихання та систему травлення.

Сучасні моделі функціонування мікробіоти біотопу порожнини рота, травної, дихальних систем та шкірного покриву свідчать, що місцеві антигени мікроорганізмів продукуються лише бактеріальним нальотом на зовнішніх оболонках, забезпечують не тільки місцеву толерантність, але і системні імунні реакції організму. Крім цього місцеві антигени мікробіоти порожнини рота беруть активну участь у "системній передачі інформації", яка реалізується через серію ядерних чинників – капа- і бета-синтезу та секреції цитокінів і хемокінів, які регулюють запальний процес як локально, так і системно. Більшість клітин пародонта, фіброblastів тканин ясен секретують простагландини, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин (ФНП), гамма-інтерферон [14, 15, 20, 21].

Встановлено взаємозв'язок між С-реактивним білком гострої фази сировки крові та тяжкістю захворювань пародонта. Зазвичай С-реактивний білок активується при травмах, інфікованих некрозах та пухлинах, які пов'язані з серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом. С-реактивний білок синтезується в печінці у відповідь на відсутність цитокінів: інтерлейкін -1-альфа, інтерлейкін -1-бета

та інтерлейкін-6. Таким чином, аналіз імунологічних змін у динаміці терапії дає нову інформацію для розуміння причин порушення імунологічного балансу, що у подальшому призведе до зменшення резистентності організму до дії негативних факторів, що допоможе з'ясувати стан пацієнта з позиції захворювань пародонта у контексті ускладнень внутрішніх органів [10, 13, 15].

Імунні аспекти захворювань пародонта тісно пов'язані з методами хірургічних втручань, коли мова йде про регенеруючі процеси на всіх рівнях пародонта, які зумовлюють як поновлення морфології, так і функції. Розрізняють три види регенерації: фізіологічну, репаративно поновлюючу та репаративно патологічну. Якщо мова йде про скеровану регенерацію, потрібно мати на увазі повну репаративну регенерацію, для якої характерно заміщення дефекту тканиною, ідентичною до загиблї, тобто поновлення кісткових структур пародонта, його зв'язуючого апарату, цементу. Донедавна регенерація трактувалась у якості завершального етапу різноманітних патологічних процесів, коли за її допомогою організм усуває дефект, який утворився. Однак сьогодні, на основі даних електронно-мікроскопічних досліджень стало відомо, що процес регенерації запускається не на фінальному етапі хвороби, а на самому її початку у якості "противаги" пошкодженню, який виник і активно перебігає під час всього патологічного процесу, набуває чітких рис на його завершальній стадії. Тому виникла необхідність "керувати" регенерацією з самого початку процесу пошкодження тканин. Клітинами "керують", щоб бути впевненими, що рановий процес проходить шляхом регенерації, тобто поновленням архітектури та функцій тканин зубоутворювального апарату, а не репарації, яка, як звісно, призведе до "ремонту", а не до реставрації навколозубних тканин. Таким чином, скерована регенерація тканин збільшує ймовірність оновлених структур пародонта, спричинених пародонтитом [3, 8, 9].

З позицій імунологічних процесів та регенерації важливу роль відіграють фактори росту, до яких належать ТФР-бета, ГМ-КСФ, М-КСФ, Г-КСФ (табл. 1).

Трансформуючий фактор росту (ТФР-бета), який продукується різними типами клітин, включаючи В- та Т-лімфоцити та моноцити-макрофаги. Основною функцією цього фактора є пригнічення росту та активності Т-клітин, а також функції макрофагів, В-клітин, нейтрофілів та природних кілерів (NK-killers). Не беручи до уваги, що цей фактор отримав характеристику негативного регулятора імунних відповідей, його підвищене утворення в організмі призведе до прискорення репаративних процесів у разі нагноєних ран, посиленні синтезу колагену та продукції IgA. Таким чином, основною роллю ТФР-бета – пригнічення імунної відповіді, коли нема його розвитку (наприклад після ліквідації інфекції), даний трансформуючий фактор росту сприяє процесам регенерації та репарації [4, 5, 6].

Наступний фактор росту – гранулоцитарно-моніцитарний колоніестимулювальний фактор (ГМ – КСФ), який продукується Т-лімфоцитами та моно-

Таблиця 1. Основні функції цитокінів в контексті патологічних процесів у стоматології та захворювань внутрішніх органів

Цитокіни	Основні джерела	Основні функції
Інтерлейкін-1	Макрофаги	Бере участь в імунних запальних реакціях. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення. Активує Т-лімфоцити
Інтерлейкін-2	Т-лімфоцити	Фактор росту Т-лімфоцитів
Інтерлейкін-3	Т-лімфоцити	Поліпотентний колонієстимулювальний фактор – стимулює всі гілки кровотворення
Інтерлейкін-4	Т-лімфоцити	Фактор росту і диференціації В-лімфоцитів; стимулює синтез IgE; диференціацію Т-лімфоцитів і дозрівання опасистих клітин
Інтерлейкін-5	Т-лімфоцити	Фактор росту і диференціації В-лімфоцитів; стимулює синтез IgA; фактор росту і диференціації еозинофілів
Інтерлейкін-6	Макрофаги і Т-лімфоцити	Фактор диференціації В-лімфоцитів; бере участь в запальних реакціях; стимулює продукцію білків гострої фази запалення
Інтерлейкін-7	Стромальні клітини кісткового мозку і тимуса	Фактор росту В- і Т-лімфоцитів
Інтерлейкін-8	Макрофаги, Т-лімфоцити, фібробласти	Фактор хемотаксису нетрофілів
Інтерлейкін-9	Т-лімфоцити	В складі з інтерлейкінами - 2, - 3, - 4 і еритропоєтином стимулює кровотворення
Інтерлейкін-10	Т-лімфоцити, макрофаги	Пригнічує синтез інтерферону-гамма Th2, експресію антигенів HLA-класу II, синтез медіаторів запалення
Інтерлейкін-11	Кістковий мозок і фібробласти легень плода	В складі з інтерлейкінами - 3, - 4 стимулює проліферацію поліпотентних стовбурових клітин. Фактор росту і диференціації мегакаріоцитів. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення
Інтерлейкін-12	В-лімфоцити, моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити	Стимулює проліферацію Th2 і продукцію ними інтерферону-гамма. Активує NK-лімфоцити
Інтерлейкін-13	Т-лімфоцити	Стимулює експресію CD 23, CD 72 і агентів HLA-класу II на В-лімфоцитах. Стимулює проліферацію В-лімфоцитів і синтез IgE
Фактор некрозу пухлини	Моноцити і макрофаги, Т-лімфоцити	Бере участь в імунних і запальних реакціях; стимулює продукцію білків гострої фази запалення. Володіє протипухлинною активністю; активує згортаючу систему крові; фактор хемотаксису моноцитів
Інтерферон-альфа	Лейкоцити і макрофаги	Володіє противірусною і протипухлинною активністю; підвищує експресію антигенів HLA-класу II на макрофагах; стимулює макрофаги і NK-лімфоцити
Інтерферон-бета	Фібробласти, епітеліальні клітини	Володіє противірусною і протипухлинною активністю; підвищує експресію антигенів HLA-класу II на макрофагах; стимулює макрофаги і NK-лімфоцити
Інтерферон-гамма	Фібробласти, епітеліальні клітини	Антагоніст інтерлейкіну-4 пригнічує експресію CD 23 і синтез IgE; потужний активатор макрофагів
Трансформуючий фактор росту-бета	Т- і В- лімфоцити, тромбоцити, остецити й інші клітини	Регулятор росту і диференціації різних типів клітин; стимулює IgA; пригнічує проліферацію лімфоцитів і активність цитотоксичних лімфоцитів всіх типів
Гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний фактор	Т- і В- лімфоцити, тромбоцити, остецити й епітеліальні клітини	Фактор росту колоній гранулоцитів і моноцитів; активує фагоцитоз; стимулює цитотоксичну функцію еозинофілів; індукує вивільнення гістаміну базофілами і нейротоксину еозинофілами

цитами-макрофагами, посилює ріст і диференціювання та активування незрілих і зрілих гранулоцитів, та моноцитів.

Моноцитарний колонієстимулювальний фактор (М – КСФ) продукується Т- лімфоцитами та моноцитами-макрофагами. Гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г – КСФ), який продукується стромальними клітинами кісткового мозку та моноцитами – макрофагами, посилюють ріст, диференціацію та активацію незрілих та зрілих гранулоцитів та моноцитів [2, 5, 7, 8, 20, 21].

Отже, є певна кількість досліджень, які вказують на існування зв'язку захворювань пародонта з деякими системними захворюваннями, ініційованими цитокінами. Необхідне проведення подальших досліджень, які дозволили б оперувати більш досконало знаннями того, як захворювання пародонта сприяють прогресуванню та тяжкості системних захворювань, та патології внутрішніх органів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бардаро С. Гингивиты: анализ с позиции гомотоксикологии / С. Бардаро // Биологическая терапия. – 2008. – № 2. – С. 4–20.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология; под редакцией Г. Н. Дранника. – Киев : Здоровье, 2006. – С. 96.
3. Сивовол И. Методика направленной регенерации ткани / И. Сивовол // Дентальные технологии. – 2007. – № 2. – С. 20–22.
4. Effect of sub-antimicrobial doxycycline on biomarkers with acute coronate syndromes/ D. L Brown, H. M Lee, K. Kong [et. al.] // J. Dent. Res. – 2007 – Vol. 82 (Spec. iss.) – Abstract 1443.
5. Gabay C. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 448–454.
6. Gaffar A. The effects of triclosan on mediators of gingival inflammation/ A. Gaffar, D. Scherl // J. Clin. Periodontol. – 1995. – Vol. 22. – P. 480–484.
7. Grossi S. G. Treatment of periodontal disease in diabetics reduced glycated haemoglobin/ S. G. Grossi, F. B. Screpsini // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 68. – P. 713–719.
8. Haffajee A. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases/ A. Haffajee, S. S. Socransky // Periodontol. – 2000. – 2008. – Vol. 5. – P. 78–111.

9. Hayday A. The ins and outs of body surface immunology/ A. Hayday, J. L. Viney // Science. – 2009. – Vol. 290. – P. 97–100.
10. Kerdvongbundit V. Wikeszj Effect of triclosan on healing following non-surgical periodontal therapy in smokers / V. Kerdvongbundit // J. Clin. Periodontol. – 2007. – Vol.30. – P. 1024–1030.
11. Koj A. Iniation of acute phase response and syntesis of cytokines/ A. Koj // Biochim. Biopys. Acta. – 2006. – Vol. 131. – P. 84–94.
12. Gingival absorbtion of triclosan oll owing topical mouthrinse inflammation/ Y. Lin, K. K. Fung, D. Sherl, [et al.] // Amer. J. Dent. – 2009. – Vol. 7. –P. 13–16.
13. Loesche W. J. Interaction between periodontal disease, medical disease and immunity in order individuals/ W. J. Loesche, D. E. Lopatin // Periodontol. – 2000. – 1998. – Vol.16. – P. 80–105.
14. Loos B.G. Evalution of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontis pts/ B. G. Loos, J. Grandijk [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 71. – P. 1528–1534.
15. H. Moshage. Cytokines and acute phase response // J. Pathol. – 2007. – Vol. 181. – P. 257–266.
16. Induction of interferon gamma in human gingival fibroblast challenged with fitogemaglobin / M. Mustafa, B. Wondimu, M. Bachiet [et al.] // Cytokine. – 2000. – Vol.12. – 368–373.
17. Mustafa M. Effects of triclosan of interleukin-1 beta production in human gingival fibroblast challenged with tumor necrosis phactor alfa/ M. Mustafa, B. Wondimu [et al.] // Eur. J. Oral. Sci. – 2008. – Vol. 106 (2pt 1). – P. 637–643.

Отримано 21.02.11

ЧАСТОТА ЛОР-ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ЧАСТОТА ЛОР-ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ – У статті наведено дані про частоту, характер ускладнень і захворювань верхніх дихальних шляхів у хворих з різними типами легеневого процесу. Акцентовується увага на необхідності обстеження всіх хворих на туберкульоз оториноларингологом.

ЧАСТОТА ЛОР-ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ – В статье приведены данные о частоте, характере осложнений и заболеваний верхних дыхательных путей у больных с различными типами легочного туберкулеза. Акцентируется внимание на необходимости обследования оториноларингологом всех больных туберкулезом.

FREQUENCY OF OTORHINOLARYNGOLOGICAL DISEASES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS – The paper presents data on the frequency, nature of complications and diseases of the upper respiratory tracts in patients with pulmonary tuberculosis of different types. It is accentuated the need for examination by otorhinolaryngology all patients with pulmonary tuberculosis.

Ключові слова: туберкульоз легень, ЛОР-патологія, нейросенсорна приглухуватість.

Ключевые слова: туберкулез легких, ЛОР-патология, нейросенсорная тугоухость.

Key words: pulmonary tuberculosis, otorhinolaryngological diseases, sensorineural hearing loss.

ВСТУП Однією з головних загроз сьогодення для здоров'я людства серед інфекційних хвороб є туберкульоз і це викликає велику тривогу не лише в Україні, а й у всіх країнах світу. В жодній з них ця недуга не ліквідовано [1]. Проблема туберкульозу в Україні є надто актуальною через високий рівень захворюваності населення туберкульозом, збільшення кількості хворих на бактеріовиділення та резистентний туберкульоз, які є основним джерелом зараження [2, 3]. Все це, а також розвиток на тлі туберкульозу розладів метаболізму, зниженого імунного захисту і виникнення вторинного імунодефіциту, токсичних та алергічних реакцій на протитуберкульозні препарати, значно утруднюють лікування і сприяють збільшенню частоти інвалідності серед населення [3, 4]. Зокрема, широке застосування антибіотиків аміноглікозидного ряду може сприяти зниженню слуху, чи навіть призвести до повної глухоти й вестибулярних розладів [5, 6]. Крім цього, на перебіг і ефективність лікування хворих на туберкульоз легень негативно впливають ускладнення та супутня патологія верхніх дихальних шляхів. Все це стало приводом до вивчення частоти і характеру ЛОР-патології у хворих на туберкульоз легень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Аналізу піддано 498 хворих на туберкульоз легень віком від 18 до 79 років, з яких 147 осіб було у віці понад 50 років. Пацієнтів чоловічої статі було 346, жіночої – 152; жителів села було 368, міста – 130. За типом туберкульозного процесу хворих поділили таким чином: вперше діагностованих (ВДТБЛ) було 327, з рецидивами (РТБЛ) – 79 і від хронічного туберкульозу легень (ХТБЛ) страждали 92 пацієнти. Порожнини розпаду констатовані у 365 (73,29 %), мікобактерії туберкульозу виділяли 356 (71,49 %) хворих. Загальноприйняте клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження доповнювалось обов'язковим обстеженням оториноларинголога. Непряма ларингоскопія при необхідності доповнювалась фіброларингоскопією із взяттям спонг-відпечатків чи біоптатів. Слухова функція досліджувалась за допомогою шепітної і розмовної мови, камертонів і тональної порогової аудіометрії в окремих випадках.

Цифровий матеріал піддавався статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Із загальної кількості хворих на туберкульоз легень специфічні ураження верхніх дихальних шляхів спостерігалися у 11 (2,2 %) пацієнтів, неспецифічні – у 225 (45,2 %) осіб, що наведено в таблицях 1 і 2.

Як видно з таблиці 1, найчастіше з специфічних уражень верхніх дихальних шляхів був туберкульоз гортані (2,01 %), рідше – туберкульоз середнього вуха (0,80 %). З наростанням тривалості легеневого процесу, тобто його хронізації, частота ускладнень зростала ($p > 0,05$).

Отже, при появі у хворих на туберкульоз легень ознак захворювання ЛОР-органів, зокрема зміни голосу, хрипоти чи болю в горлі, як і болю у вусі, зниження слуху, отореї, необхідно провести ретельне обстеження таких пацієнтів оториноларингологом. Специфічна природа захворювання повинна бути підтверджена бактеріологічним, цитологічним чи гістологічним дослідженням матеріалу, взятого з ураженої ділянки. Це дозволяє своєчасно верифікувати природу ускладнення, призначити адекватне місцеве лікування на тлі сучасної антимикобактерійної терапії і підвищити ефективність лікування, а також певною мірою запобігти інвалідності.

На сьогодні, коли значно зростає захворюваність на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ/СНІД, а туберку-

Таблиця 1. Частота і характер специфічних уражень верхніх дихальних шляхів у хворих з різними типами туберкульозу легень

Локалізація процесу		Тип туберкульозного процесу			Всіх (n=498)
		ВДТБЛ (n=327)	РТБЛ (n=79)	ХТБЛ (n=92)	
Туберкульоз	гортані	6 (1,83 %)	2 (2,53 %)	2 (2,17 %)	10 (2,01 %)
	середнього вуха	2 (0,61 %)	1 (1,27 %)	1 (1,09 %)	4 (0,80 %)
	ротоглотки	1 (0,31 %)	–	1 (1,09 %)	2 (0,40 %)
	язика	–	–	1 (1,09 %)	1 (0,20 %)
Разом		9 (2,75 %)	3 (3,80 %)	5 (5,43 %)	17 (3,41 %)

Таблиця 2. Неспецифічні ЛОР-захворювання у хворих на туберкульоз легень

ЛОР-патологія	Тип туберкульозного процесу						Разом (n=498)	
	ВДТБЛ (n=327)		РТБЛ (n=79)		ХТБЛ (n=92)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хронічний гнійний середній отит	7	2,14	1	1,27	5	5,43	13	2,61
Викривлення носової перегородки з порушенням дихальної функції носа	7	2,14	4	5,06	1	1,09	12	2,41
Хронічний тонзиліт	4	1,22	2	2,53	3	3,26	9	1,81
Хронічний ларингофарингіт	4	1,22	–	–	4	4,35	8	1,61
Резидуальні та адгезивні отити	4	1,22	1	1,27	3	3,26	8	1,61
Нейросенсорна приглухуватість, зумовлена травмою, вірусними інфекційними захворюваннями	4	1,22	2	2,53	1	1,09	7	1,41
Стареча тугоухість, отосклероз	3	0,92	1	1,27	1	1,09	5	1,00
Нейросенсорна приглухуватість, зумовлена протитуберкульозними препаратами	–	–	6	7,59	9	9,78	15	3,01
Алергічний риніт	2	0,61	1	1,27	–	–	3	0,60
Поліпозний етмоїдит	2	0,61	–	–	1	1,09	3	0,60
Кандидомікоз ротоглотки	1	0,31	–	–	1	1,09	2	0,40
Рак гортані	1	0,31	–	–	1	1,09	2	0,40
Разом	39	11,93	18	22,78*	30	32,61*	87	17,47

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з ВДТБЛ ($p < 0,05$).

льозний процес має велику схильність до генералізації, специфічні ускладнення з боку верхніх дихальних шляхів спостерігаються все частіше.

Лікування туберкульозного середнього отиту повинно бути строго індивідуальним, передусім з виключенням ототоксичних антибіотиків. Місцеве застосування їх недопустиме, оскільки накопичення аміноглікозидів у внутрішньому вусі призводить до швидкого розвитку нейросенсорної приглухуватості, нерідко з повною втратою слуху.

У таблиці 2 наведені дані про частоту і характер неспецифічної ЛОР-патології у хворих з різними типами туберкульозу легень.

З таблиці видно, що майже у кожного 6-го хворого на туберкульоз легень, констатовано супутню ЛОР-патологію. Захворювання ЛОР-органів погіршують клінічний перебіг та ефективність лікування туберкульозу.

Проведено порівняльний аналіз ефективності лікування у двох репрезентативних групах хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (по 24 особи). Перша група пацієнтів була із супутніми захворюваннями ЛОР-органів, друга – без таких. Мікобактерії туберкульозу виділяли 23 хворих першої групи і всі пацієнти другої групи. Після завершення основного курсу хіміотерапії припинення бактеріовиділення настало у всіх хворих першої і другої груп, порожнини розпаду загоїлися відповідно у 15 (62,5 %) і 21 (87,5 %), ($p < 0,05$).

З наростанням хронізації туберкульозу легень частота ЛОР-патології вірогідно зростала, передусім за рахунок захворювання середнього та внутрішнього вуха, зокрема нейросенсорної приглухуватості ($p < 0,05$). Останній є наслідком аміноглікозидних антибіотиків: канаміцину, амікацину, стрептоміцину, не виключено і фторхінолонів при їх внутрішньовенному застосуванні. Однак це потребує подальшого дослідження. Хронічні середні отити є також сприятливим фоном для поглиблення тугоухості при тривалій антимікобактерійній терапії з використанням аміноглікозидів. Тому хворі на туберкульоз

легень ще до застосування аміноглікозидних антибіотиків повинні бути ретельно обстежені оториноларингологом і з його подальшим спостереженням у процесі антимікобактерійної терапії.

ВИСНОВКИ 1. Ускладнення і супутня ЛОР-патологія у хворих на туберкульоз легень не є рідкісними, до того вони суттєво впливають на перебіг та ефективність лікування.

2. Хворих на туберкульоз легень, крім загальноприйнятого обстеження, необхідно ретельно оглянути й оториноларингологом, з подальшим його спостереженням в процесі антимікобактерійної терапії.

3. Особливо слід бути обережним при проведенні лікування хворих на туберкульоз при вже наявній супутній патології внутрішнього чи середнього вуха. Призначення антимікобактерійних препаратів повинно бути строго індивідуальним і під аудіометричним контролем. При появі перших ознак нейросенсорної приглухуватості ототоксичний антибіотик відмінюють і зразу призначають лікування ускладнення – нейросенсорної приглухуватості.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dye C., Hossaini M., Watt C. Did We Reach the 2005 Targets for Tuberculosis Control // WHO, 2007. – Vol. 85, №5. – P. 364-369.
2. Феценко Ю. І. Пульмонологія та фізіатрія [Текст] : підручник: у 2-х т.; за ред. Ю. І. Феценка, В. П. Мельника, І. Г. Ільницького. – Київ, Львів : Атлас, 2009. – 1336 с.
3. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких / Т. О. Каминская, Р. Ю. Абдулаев, Б. А. Серебряная и др. // Проблемы туберкулеза. – 2001. – С. 62–65.
4. Салина Т. Ю. Иммунопатогенетические механизмы в течении туберкулезной инфекции / Т. Ю. Салина, Л. Б. Худзик // Проблемы туберкулеза. – 2001. – С. 32–34.
5. Опыт применения препарата "Кавинтон" для предотвращения развития нейросенсорной тугоухости у больных различными формами туберкулеза / Ю. М. Овчинников, В. П. Фисенко, Б. М. Малиев [и др.] // Здоров'я України. – 2009. – № 7. – С. 47–49.
6. Яшан О. І. Сучасні підходи до діагностики та лікування сенсоневральної приглухуватості / О. І. Яшан, І. В. Хоружий // Ліки України. – 2008. – № 5. – С. 65–68.

Отримано 21.02.11

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ – У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії вивчали ефективність препарату “Амлодипін” у комплексній антигіпертензивній терапії. Встановлено, що під впливом антигіпертензивної терапії з включенням амлодипіну спостерігалось зменшення гіпертрофії лівого шлуночка шляхом зменшення порожнин серця, покращання систолічної функції серця, зниження виділення паратгормону та кальцитоніну, нормалізація рівнів кальціємії та фосфатемії, зменшення вмісту кальцію в еритроцитах.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – У больных эссенциальной артериальной гипертонией II стадии изучали эффективность препарата “Амлодипин” в комплексной антигипертензивной терапии. Установлено, что под влиянием антигипертензивной терапии с включением амлодипина наблюдалось уменьшение гипертрофии левого желудочка путем уменьшения полостей сердца, улучшение систолической функции сердца, снижение выделения паратгормона и кальцитонина, нормализация уровней кальциемии и фосфатемии, уменьшение содержания кальция в эритроцитах.

CLINICAL EFFICACY OF AMLODIPIN IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION – In patients with arterial hypertension (AH) of the II stage was studied the efficacy of amlodipin in complex antihypertensive treatment. The study demonstrates the decrease of hypertrophy of left ventricle in consequence of reduce of heart chamber, improvement of systolic heart function, decrease of calcitoninum and PTH-hyper-secretion, normalization of levels of calcium and phosphorum, decrease of levels of calcium in erythrocytes.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, амлодипін, паратгормон, кальцитонін, кальцій, фосфор.

Ключевые слова: артериальная гипертония, амлодипин, паратгормон, кальцитонин, кальций, фосфор.

Key words: arterial hypertension, amlodipin, parathyroid hormone (PTH), calcitoninum, calcium, phosphorum.

ВСТУП Антагоністи кальцію (АК) займають одне з провідних місць в терапії різних серцево-судинних захворювань, і зокрема артеріальної гіпертензії (АГ). В плацебо-контрольованих дослідженнях АК достовірно зменшували ризик серцево-судинних ускладнень на 28 %, інсульту – на 39 % і серцево-судинної смертності – на 28 %, що співставимо з результатами клінічних досліджень щодо вивчення β-адреноблокаторів чи інгібіторів АПФ [7].

Мембранна концепція патогенезу первинної гіпертензії впливає з того, що основою її є порушення структури й іонотранспортної функції клітинних мембран, що проявляється в зниженні їх можливостей підтримувати в цитоплазмі клітин нормальні величини градієнту концентрації важливих іонів (Na, K, Ca, Mg) по відношенню до позаклітинного середовища [10, 14]. Найбільш значимим проявом мембранної недостатності є зсув меж регуляції вільного кальцію в цитоплазмі клітин у сторону більш високих значень [9]. Хронічна акумуляція мітохондріями надлишку цитозольного кальцію служить причиною розвитку стабільної гіпертензії і феномену гіпертрофії міокарда як прояву дефіциту енергії [15].

Згідно з дослідженнями DOPPS, ризик серцево-судинної смертності істотно зростає при рівнях кальцію (Ca) вище 2,63 ммоль/л, а збільшення концентрації фосфору (P) в крові понад 1,63 ммоль/л, асоційоване із зростанням ризику смерті до 1,07 [17].

Антагоністи кальцію можуть втручатися в різні ланки гомеостазу кальцію [1]. Зокрема вони короткочасно впливають на концентрацію іонізованого кальцію у сироватці крові, знижують її шляхом підвищення кальційзв'язуючої здатності сироваткових білків [19]. Однак в даний час немає чітких даних про вплив АК на механізми регуляції обміну кальцію, а можливо, і фосфору, зміни їх вмісту в сироватці крові та цитоплазмі, а також на гормональні механізми у хворих на АГ, які регулюють цей обмін. Очевидно, фармакотерапія АК відіграє патогенетичну роль щодо рівнів артеріального тиску, покращання структурно-функціональних властивостей серця, вторинно змінює нейрогуморальну регуляцію.

Тому метою роботи стала оптимізація фармакотерапії АГ шляхом вивчення механізмів впливу амлодипіну на структурно-функціональний стан серця, кальцієво-фосфорний обмін та його гормональну регуляцію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на базі кардіологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні. Обстежено 55 хворих на АГ II стадії (35 жінок та 20 чоловіків) віком від 23 до 58 років (середній вік – $(48,09 \pm 1,64)$ років). Діагностику та лікування есенціальної артеріальної гіпертензії проводили згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим” та рекомендацій Української Асоціації кардіологів (2004) і Європейського товариства кардіологів (2007) на підставі скарг, об'єктивних ознак пошкодження органів-мішеней.

Критеріями виключення були гострі чи загострення хронічних запальних захворювань, серцево-недостатність ІІБ-ІІІ за класифікацією М. Д. Стражеска – В. Х. Василенка, захворювання щитоподібної і прищитоподібних залоз, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, тяжка супутня патологія, яка здатна змінити фармакокінетику і фармакодинаміку препаратів, що застосовували в процесі дослідження, непереносимість препаратів та відсутність згоди хворих на участь у дослідженні. Хворі були рандомізовані в наступні однорідні щодо віку і статі групи відповідно до лікування:

Перша група (контрольна) – 25 хворих, котрі отримували базисну терапію, що складалася з антигіпертензивних препаратів I ряду (індапамід – 2,5 мг/добу (“ProMed”), еналаприл в середній дозі ($12 \pm 1,48$) мг/добу (“Здоров'я”), кандесартан ($12,2 \pm 1,31$) мг/добу (“Ranbaxu”), аспірин 100 мг/добу (“Stirol”), аторвастатин 10 мг/добу (“KRKA”).

Друга група – 30 хворих, котрі на фоні базисної терапії отримували амлодипін в дозі ($5,2 \pm 1,15$) мг/

добу (в середньому) (ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна).

Добові дози препаратів підбирали індивідуально для отримання оптимального антигіпертензивного ефекту. Обстеження хворих проводили до лікування та через 2 місяці проведеного лікування.

Поряд із загальноклінічними методами обстеження усім хворим стан серцевої гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії за допомогою ультразвукової системи з доплером LOGIQ 500 (Kranzbuhler) (Німеччина) у М-режимі, шляхом трансторакального доступу. За допомогою розрахункового методу визначали кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний об'єм (КДО та КСО) (за таблицями Тейнхольца), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗсЛШ), у першій стандартній позиції визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) та розміри і об'єм лівого передсердя (ЛП). Фракцію викиду визначали за наступною формулою:

$$ФВ = УО \times 100 / КДО(\%)$$

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за формулою згідно із рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (ASE – convention) [4]:

$$ММЛШ (г) = 0,8 \times 1,04 \times [(МШП + КДР + ЗсЛШ)^3 - КДР^3] + 0,6$$

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) визначали шляхом ділення ММЛШ на площу поверхні тіла. Ознаками ГЛШ вважали ІММЛШ більше 110 г/м² для жінок і більше 125 г/м² для чоловіків або ж коли ММЛШ перевищувала 225 г.

Визначення рівня кальцитоніну (КТ) проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "Stat Fax 303 Plus" (USA) із використанням набору реагентів CALCITONIN EIA KIT (USA), паратгормону (ПТГ) – із використанням набору реагентів I-PTH ELISA KIT (USA). Вміст КТ та ПТГ визначали у пг/мл. Визначення рівня кальцію у сироватці крові та в еритроцитах – за допомогою набору "Кальцій-Arsenazo" (Spain), та визначення рівня неорганічного Р у сироватці крові – за допомогою набору "Phosphomolybdate/uv" (Spain) проводили на спектрофотометрі "Спекорд –М40". Вміст кальцію та фосфору визначали у ммоль/л.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладного пакету комп'ютерних програм "Microsoft Excel".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Динаміку показників Ехо-КГ представлено в таблиці 1. Як видно з таблиці, через 2 місяці після лікування під впливом базисної терапії зменшувалися

ММЛШ та ІММЛШ, відповідно, на 1,3 % та 3,4 % (p1,2<0,05). Одночасно у них зменшувалися розміри ЛП (p<0,05), КСО ЛШ (на 4,6 %, p<0,05) та КДО ЛШ – на 2,4 % (p<0,05). Аналіз динаміки показників структурно-функціональних змін міокарда у хворих другої групи свідчить про подальше достовірне зниження ММЛШ на 3,2 % (p<0,05). Спостерігалось покращання систолічної функції ЛШ – підвищення ФВ ЛШ (з 57,2±0,46) до (59,2±0,69) %, p<0,05) та зменшення КДО ЛШ та КСО ЛШ, відповідно, на 4,3 % та на 5,3 % (p<0,05).

Аналізуючи динаміку структурно-функціональних змін міокарда ЛШ, відмічено позитивний вплив амлодипіну на регрес гіпертрофії ЛШ шляхом зменшення розмірів порожнин серця, ММЛШ, покращання систолічної функції міокарда. Подібні результати представлені в дослідженні P. R. Liebson [16], A. U. Klingbeil et al. [11], Massimo Volpe et al. [12], які відмітили, що після 6-місячного лікування амлодипіном у 73 % хворих мало місце покращання систолічної функції ЛШ та його геометричної перебудови. В. Ю. Лишневская, О. В. Коркушко и соавт. [6] також довели плеiotропні ефекти цього препарату (ендотеліопротекторний, антиагрегантний). Регрес гіпертрофії міокарда ЛШ під впливом антагоністів кальцію, очевидно, є результатом їх прямої модулюючої дії на кальційзалежні процеси у волоках міокарда [2].

У хворих першої групи рівень ПТГ (табл. 2) у сироватці крові мав тенденцію до зниження з (27,09±4,47) до (22,5±2,22) пг/мл (p>0,05), не досягаючи до рівня здорових. У той час як вміст у сироватці крові КТ під впливом базисної терапії протягом лікування зазнає поступового зниження (у 1,6 раза, p<0,05). У пацієнтів другої групи рівень ПТГ через 2 місяці знижувався в 1,7 раза (p<0,01) і наблизився до рівня здорових; концентрація ж КТ достовірно знижувалася впродовж всього лікування – в 1,51 раза (на 51 %, p<0,05). Концентрація кальцитоніну в умовах зростання АТ була підвищеною, що пов'язано з роллю кальцію у патогенезі артеріальної гіпертензії. За даними В. В. Коломієць, О. В. Бобрової [5], при курсовому прийомі дигідропіридинних антагоністів кальцію концентрація паратгормону в плазмі крові дещо знижувалася або не змінювалася, а концентрація кальцитоніну – достовірно зменшувалася на 77 % (D. S. Cooper [13]). Однак за даними G. Viber, N. Hernando et al. [18], у спонтанно гіпертензивних щурів після паратиреоїдектомії спостерігалася нормалізація АТ.

Через 2 місяці після лікування у хворих першої групи відмічено подальше достовірне зростання вмісту

Таблиця 1. Динаміка структурно-функціональних змін міокарда під впливом різних схем лікування

Показники	Перша група		Друга група	
	до лікування	через 2 місяці	до лікування	через 2 місяці
ММЛШ, г	264,2±2,09	256,3±2,25*	267,5±3,6	242,3±2,16 Д
ІММЛШ, г/мл	137,8±2,02	129,25±2,76°	137,2±1,07	125,1±1,55*
ЛП, см	3,71±0,07	3,46±0,04*	3,7±0,01	3,2±0,04*
ФВ, %	54,3±0,85	55,3±0,36	54,5±0,58	59,2±0,69 Д
КДО ЛШ, мл	139,3±4,28	133,0±0,35	141,1±2,05	129,9±0,74 Д
КСО ЛШ, мл	61,4±2,59	57,7±0,27^	61,3±1,37	53,5±0,35 Д

Примітки: 1. ° p<0,05 порівняно до лікування і через 2 місяці; 2. ^ p<0,05 порівняно до лікування і через 2 місяці; 3. Д p<0,01 порівняно до лікування і через 2 місяці; 4. * p<0,001 порівняно до лікування і через 2 місяці.

Таблиця 2. Зміни рівнів кальційрегулюючих гормонів, кальцію в сироватці крові та еритроцитах, фосфору під впливом різних схем лікування

Показники	Перша група		Друга група	
	до лікування	через 2 місяці	до лікування	через 2 місяці
Паратгормон, пг/мл	27,09±4,47	22,5±2,22	38,66±2,68	22,2±2,12 Д
Кальцитонін, пг/мл	100,33±10,62	62,05±3,71*	84,16±8,29	43,68±5,48 Д
Кальцій у сироватці, ммоль/л	2,27±0,01	2,35±0,01*	2,3±0,04	2,48±0,01 Д
Кальцій в еритроцитах, ммоль/л	2,39±0,01	2,32±0,01*	2,41±0,03	2,29±0,01 Д
Фосфор у сироватці крові, ммоль/л	0,94±0,02	0,97±0,01	1,09±0,04	0,99±0,03*

Примітки: 1. * $p < 0,05$ порівняно до лікування і через 2 місяці; 2. Д $p < 0,01$ порівняно до лікування і через 2 місяці.

кальцію у сироватці крові в 1,02 раза ($p < 0,05$) при відсутності змін його концентрації в еритроцитах. Рівень Р через 2 місяці дещо зріс, хоча ця динаміка була недостовірною (табл. 2). Під впливом антигіпертензивної терапії з включенням амлодипіну через 2 місяці лікування відмічено подальше достовірне зростання рівня кальцію у сироватці крові ($p < 0,001$) та зменшення його концентрації в еритроцитах ($p < 0,05$). Рівень фосфору у сироватці крові достовірно зріс (з $0,89 \pm 0,03$) до ($0,99 \pm 0,03$) ммоль/л, $p < 0,05$, залишаючись незмінним впродовж лікування.

Згідно з дослідженням DOPPS, ризик серцево-судинної смертності істотно зростає при рівнях кальцію (Ca) вище 2,63 ммоль/л, а збільшення концентрації фосфору (P) крові понад 1,63 ммоль/л асоційоване із зростанням ризику смерті до 1,07 [17]. За даними Е. П. Свищенко, Е. А. Ярынкиной, Л. С. Мхитарян, Э. И. Казимирко [3], було виявлено зниження рівня кальцію в еритроцитах під впливом антагоністів кальцію та інгібіторів АПФ, а також відсутність цих змін під впливом антагоністів рецепторів ангіотензину II, зокрема, лозартану. Згідно з дослідженнями SYST-EUR, HOT, лікування хворих на ГХ АК дигідропіридинового ряду дає змогу значно знизити ризик серцево-судинних ускладнень і смертності внаслідок порушення мозкового кровообігу. Дія антагоністів кальцію при цьому зумовлена прямою блокадою вольтажзалежних кальцієвих каналів у мембрані клітин, що сприяє зменшенню потрапляння цього іона у цитоплазму [8, 20].

ВИСНОВОК Під впливом антигіпертензивної терапії з включенням амлодипіну спостерігали зменшення гіпертрофії лівого шлуночка шляхом зменшення порожнини серця, покращання систолічної функції серця, зниження виділення паратгормону та кальцитоніну, нормалізація рівнів кальціємії та фосфатемії, зменшення вмісту кальцію в еритроцитах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Архипов В. Сочетание антагонистов кальция и ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертензией / В. Архипов // Врач. – 2007. – № 8. – С. 62–64.
- Булкина О. С. Гипертрофия миокарда левого желудочка как модифицируемый фактор риска: новые возможности коррекции / О. С. Булкина, К. А. Талицкий, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 68–72.
- Влияние лозартана на нейрогуморальный профиль артериальной гипертензии и уровень внутриклеточного кальция / Е. П. Свищенко, Е. А. Ярынкина, Е. С. Мхитарян, Э. И. Казимирко // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 3. – С. 33–36.
- Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и её распространенность / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, М. Н. Алехин [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 99–104.

5. Коломієць В. В. Есенціальна гіпертензія і гомеостаз кальцію. / В. В. Коломієць, О. В. Боброва. – К. : Четверта хвиля, 1998. – 196 с.

6. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста / В. Ю. Лишнева, О. В. Коркушко, Л. А. Бодрецкая [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1 (8). – С. 81–85.

7. Оценка гипотензивной и противоишемической эффективности комбинации дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / Б. Г. Искендеров, Л. Ф. Бурмистрова, Н. В. Беренштейн [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – № 11. – С. 52–56.

8. Павлова О. О. Вплив блокади протеїнкінази С на зміни Ca^{2+} чутливості скоротливого апарату судинних гладеньких м'язів при вазоспастичних станах різного генезу / О. О. Павлова // Український терапевтичний журнал. – 2004. – № 3. – С. 41–45.

9. Постнов Ю. В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии / Ю. В. Постнов // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 4–11.

10. Рудык Ю. С. Антагонисты кальция в свете доказательной медицины / Ю. С. Рудык // Здоров'я України. – 2008. – № 12(193). – С. 23–24.

11. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115, № 1. – P. 41–46.

12. Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of Losartan- and Amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension / Massimo Volpe, Zhu Junren, Thomas Maxwell [et al.] // Clinical Therapeutics. – May 2003. – Vol. 25, Issue 5. P. 1469–1489.

13. Cooper D. S. Thoughts on prevention of thyroid disease in the United States / D. S. Cooper, E. C. Ridgway // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 925–929.

14. Ichas F. Mitochondria are excitable organelles capable of generality and conveying electrical and calcium signals / F. Ichas, L. S. Jonanilla, J. P. Mazat // Cell. – 1997. – № 89. – P. 1145–1153.

15. Incremental value of ultrasonic tissue characterization (backscatter) in the evaluation of left ventricular myocardial structure and mechanics in essential arterial hypertension / Vitantonio Di Bello, Davide Giorgi, Enrica Talini [et al.] // Circulation. J. of the American heart association. – Jan 2003. – Vol. 7. № 14. – P. 74–80.

16. Liebson P. R. Блокатори кальцієвих каналів у спектрі антигіпертензивних середників / P. R. Liebson // Медицина світу. – 2007. – Т. XXII, № 3. – С. 199–208.

17. Molecular characteristics of phosphate transporters and their regulation / N. Hernando, I. Foster, J. Biber, H. Murer // Exp. Nephron. – 2000. – Vol. 8. – P. 366–375.

18. Parathyroid hormone-mediated regulation of renal phosphate reabsorption / G. Biber, N. Hernando, M. Traebert [et al.] // Nephron. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 29. – P. 29–30.

19. Schmitt Claus Peter. Calcium, Calcium regulatory hormones, and Calcimimetics: Impact on Cardiovascular Mortality / Claus Peter Schmitt, Tobias Odenwald, Eberald Ritz // J. Am. Soc. Nephron. – 2006. – Vol. 17. – P. 78–80.

20. Short-term electrophysiological effects of losartan, bisoprolol, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive men / K. Porthan, M. Viitasalo, T. P. Hiltunen [et al.] // Annals of Medicine. – 2008. – Jun. 18. – P. 1–9.

Отримано 09.03.11

УДК 616.155.11/.34-06:616.36-003.826+616.24-018.2]-092.9

©Д. В. Козак, Н. В. Волотовська, О. М. Креховська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ВПЛИВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ, ЕНДОТОКСИНІВ ТА ІМУННИХ РЕАКЦІЙ НА АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛІВ І МАКРОФАГІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТА ЛЕГЕНЬ У ЗДОРОВИХ БІЛИХ ЩУРІВ

ВПЛИВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ, ЕНДОТОКСИНІВ ТА ІМУННИХ РЕАКЦІЙ НА АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛІВ І МАКРОФАГІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТА ЛЕГЕНЬ У ЗДОРОВИХ БІЛИХ ЩУРІВ – Встановлено фізіологічні межі раннього апоптозу легневих і печінкових нейтрофілів та макрофагів у статевозрілих нелінійних щурів-самців. Показано, що інтенсивність цього процесу залежить від вмісту у крові ендотоксинів, продуктів перекисного окиснення ліпідів, маркера запалення церулоплазміну, циркулюючих імунних комплексів. Виявлено особливості перебігу апоптозу нейтрофілів і макрофагів у легенях та печінці.

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, ЭНДОТОКСИНОВ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ НА АПОПТОЗ НЕЙТРОФИЛОВ И МАКРОФАГОВ ТКАНИ ПЕЧЕНИ И ЛЕГКИХ У ЗДОРОВЫХ БЕЛЫХ КРЫС – Установлено физиологические пределы раннего апоптоза легочных и печеночных нейтрофилов и макрофагов у половозрелых неллинейных крыс-самцов. Показано, что интенсивность этого процесса зависит от содержания в крови эндотоксинов, продуктов перекисного окисления липидов, маркера воспаления церулоплазмина, циркулирующих иммунных комплексов. Выявлены особенности протекания апоптоза нейтрофилов и макрофагов в легких и печени.

IMPACT OF FREE RADICAL PROCESSES, ENDOTOXIN AND IMMUNE REACTIONS ON THE APOPTOSIS OF NEUTROPHILS AND MACROPHAGES OF LIVER TISSUES AND LUNGS OF HEALTHY WHITE RATS – The physiological ranges of early apoptosis of pulmonary and hepatic neutrophils and macrophages were established in nonlinear mature male rats. It was shown that the intensity of this process depends on the content of the blood endotoxins, lipid peroxidation products, inflammatory marker ceruloplasmin, circulating immune complexes. It was determined the peculiarities of apoptosis flow in the lungs and liver neutrophils and macrophages.

Ключові слова: апоптоз, нейтрофіли легень, макрофаги печінки.

Ключевые слова: апоптоз, нейтрофилы легких, макрофаги печени.

Key words: apoptosis, neutrophils in the lungs, macrophages in the liver.

ВСТУП При багатьох патологічних процесах у тканинах паренхіматозних органів стимулюється апоптоз, який належить до ключових патогенетичних механізмів розвитку поліорганної недостатності [2]. У фізіологічних умовах апоптоз забезпечує збереження тканинного гомеостазу, сприяючи загибелі неповноцінних клітин без розвитку явищ запалення [8]. Його рівень у здоровому організмі вивчено недостатньо. Немає даних про апоптоз нейтрофілів і макрофагів тканини печінки та легень, а також їх взаємозв'язок із інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту, вмістом ендотоксинів та інтенсивністю імунних реакцій, які в умовах патології є одними з ключових чинників його стимуляції [9, 12].

Метою роботи стало з'ясування рівня апоптозу нейтрофілів і макрофагів тканини печінки та легень у здорових білих щурів та його взаємозв'язок із показниками ПОЛ, антиоксидантного захисту, вмістом ендотоксинів на циркулюючих імунних комплексах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведено на 20 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–

200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини. Виділення нейтрофілів та макрофагів з цільної венозної крові проводили методом градієнтного центрифугування. Для виділення нейтрофілів та макрофагів органів, промиті в фосфатно-сольовому буфері легень та печінку гомогенізували в подрібнювачі тканин, гомогенат центрифугували 20 хв при 8000 об/хв. З надосадової рідини виділяли фракції лейкоцитів на градієнті щільності фікол-тріумбрасу за вищевказаними методами. Для оцінки реалізації апоптозу монукулеарних лейкоцитів та нейтрофілів легень та печінки використовували ФІТЦ-мічений анексин V з набору реагентів “ANNEXIN V FITC” (“Beckman Coulter”, Франція). Аналіз проб проводили на проточному цитометрі Epics XL (“Beckman Coulter”, Франція).

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ [1]. Рівень антиоксидантної системи визначали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [5] і каталази [7] та вмістом SH-груп і церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові [6]. Рівень ендогенної інтоксикації визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) [3], еритроцитарного індексу інтоксикації [10]. Стан імунологічної резистентності встановлювали за рівнем циркулюючих імунних комплексів [11]

Отримані цифрові дані аналізували методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, у здорових статевозрілих щурів-самців ранній апоптоз нейтрофілів у легенях знаходився в межах від 0,46 до 0,58 % ($p < 0,05$), у печінці – від 0,17 до 0,29 % ($p < 0,05$). При цьому ступінь раннього апоптозу нейтрофілів у легенях був статистично достовірно більшим, ніж у печінці ($p < 0,001$).

Ранній апоптоз макрофагів у легенях становив від 0,27 до 0,47 % ($p < 0,05$), у печінці – від 0,56 до 0,76 % ($p < 0,05$). Слід відмітити, що ранній апоптоз макрофагів у печінці виявився істотно більшим, ніж у легенях ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз ступеня раннього апоптозу нейтрофілів легень із досліджуваними біохімічними та імунологічними показниками показав (табл. 2) наявність позитивних кореляцій середньої сили із вмістом у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ, SH-груп, церулоплазміну, МСМ, ЕІІ та негативних сильних із активністю в сироватці крові СОД та каталази. У свою чергу ранній апоптоз макрофагів легень позитивно корелював із вмістом у сироватці крові SH-груп (сильний зв'язок), ЕІІ та вмістом ЦІК у сироватці крові (зв'язки середньої сили), також негативно – із вмістом у сироватці крові церулоплазміну (зв'язок середньої сили).

Таблиця 1. Ступінь апоптозозмінених нейтрофілів і макрофагів печінки і легень у нормі (M±m)

Орган	Апоптоз ранній, % (n=20)	Апоптоз пізній, % (n=20)	Неуражені клітини, % (n=20)
Нейтрофіли			
Легені	0,50±0,02	0,58±0,07	97,57±0,15
Печінка	0,23±0,03 ^{###}	0,84±0,08 [#]	98,70±0,19
Макрофаги			
Легені	0,37±0,05	0,44±0,06	99,17±0,07
Печінка	0,66±0,05 ^{###}	0,61±0,05 [#]	98,72±0,09 ^{###}

Примітка. # – достовірність відмінностей показників у печінці порівняно із легенями – (# – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001).

Таблиця 2. Кореляції ступеня раннього апоптозу нейтрофілів і макрофагів печінки й легень з показниками перекисного окиснення, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та імунологічної резистентності в нормі

Показники	Легені		Печінка	
	нейтрофіли	макрофаги	нейтрофіли	макрофаги
ТБК-активні продукти ПОЛ	0,46 [*]	-0,35	0,68 ^{**}	0,89 ^{**}
СОД	-0,86 ^{**}	-0,18	-0,85 ^{**}	-0,41
Каталаза	-0,81 ^{**}	-0,17	-0,87 ^{**}	-0,65 ^{**}
SH-групи	0,58 ^{**}	0,89 ^{**}	0,26	0,41
Церулоплазмін	0,52 ^{**}	-0,46 [*]	0,81 ^{**}	0,42
МСМ	0,65 ^{**}	-0,11	0,76 ^{**}	0,78 ^{**}
ЕІІ	0,47 [*]	0,44 [*]	0,29	-0,32
ЦІК	-0,03	0,50 [*]	-0,25	0,38

Примітка. * – достовірність відмінностей коефіцієнтів кореляції – (* – p<0,05; ** – p<0,01).

У печінці ступінь раннього апоптозу нейтрофілів позитивно сильно корелював із вмістом у сироватці крові церулоплазміну та МСМ, середньої сили зв'язок виявлено із вмістом у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ. Крім цього, виявлено сильні негативні кореляційні зв'язки із активністю СОД та каталази у сироватці крові. Ступінь раннього апоптозу макрофагів печінки позитивно сильно корелював із вмістом у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ і МСМ та негативно середньої сили із активністю у сироватці крові каталази.

Одержані результати свідчать про те, що у легенях більш притаманний ранній апоптоз нейтрофілів, в той час, як у печінці – макрофагів. Можна припустити, що відповідно у легенях нейтрофіли, а в печінці макрофаги відіграють ключову роль у підтриманні локального імунітету і більшою мірою контактують із речовинами антигенної природи, які здатні стимулювати в них апоптоз.

Аналіз кореляцій показав, що ступінь раннього апоптозу нейтрофілів як у легенях, так і в печінці збільшується із зростанням у крові вмісту продуктів ПОЛ, ендотоксинів та зниженням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що відповідає сучасному баченню основних механізмів стимулювання апоптозу в патологічних умовах [9, 12]. Головною відмінністю кореляцій раннього апоптозу нейтрофілів легень і нейтрофілів печінки є позитивний зв'язок із вмістом у крові вільних SH-груп, що також було характерним і для легеневої макрофагів. Відомо, що SH-групи білкових молекул, в основному відновленого глутатіону одними з перших беруть участь у нейтралі-

зації вільних радикалів та токсинів [4]. Цей процес відбувається безперервно, що супроводжується посиленням утворенням відновленого глутатіону, який, очевидно, у фізіологічних умовах пропорційний до накопичення ендотоксинів та вільних радикалів, й тому позитивно корелює із ступенем первинного апоптозу.

Що стосується кореляцій ступеня первинного апоптозу макрофагів, то він у легенях зростає із збільшенням ЕІІ та ЦІК у сироватці крові й зменшується при зростанні вмісту церулоплазміну сироватки крові. У печінці даний показник із збільшенням вмісту в крові МСМ та зменшується із зростанням активності каталази сироватки крові. Ці відмінності, ймовірно, зумовлені функціональними особливостями макрофагів тканини печінки та легень. У печінці вони беруть активну участь у нейтралізації ендотоксинів і піддаються впливу активних форм кисню, які самі ж утворюють у процесі фагоцитозу [4]. У легенях нейтрофіли найшвидше реагують на зміну оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зумовлюючи накопичення активованих нейтрофілів у капілярній сітці альвеол та поглиблюючи оксидативний стрес. Внаслідок посилення оксидативного стресу альвеолярні макрофаги спонтанно виділяють підвищену кількість H₂O₂, що зумовлює прогресування процесів вільнорадикального окиснення [13].

ВИСНОВКИ 1. Встановлено фізіологічні межі раннього апоптозу легеневої і печінкової нейтрофілів та макрофагів у статевозрілих нелінійних щурів-самців, які можна використовувати в умовах вивчення механізмів різноманітних патологічних

процесів та встановлення ефективності корегувальних програм.

2. Посилення раннього апоптозу нейтрофілів тканини легень і печінки пов'язане із збільшенням у крові ендотоксинів, продуктів ПОЛ, маркера запальної реакції – церулоплазміну. Зменшення цього процесу настає із зростанням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

3. Ранній апоптоз макрофагів легень і печінки зумовлений їх функціональним призначенням й у печінці зростає із збільшенням активності ПОЛ, накопиченням ендотоксинів і зменшується із збільшенням активності каталази. У легенях він зростає на тлі підвищення вмісту в сироватці крові вільних SH-груп, порушення функціонального стану мембран еритроцитів та накопичення циркулюючих імунних комплексів і зменшується при зростанні вмісту в крові церулоплазміну.

У перспективі стан раннього апоптозу тканинних нейтрофілів та макрофагів буде досліджуватися в умовах політравми та гострого ураження легень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Белушкина Н. Н. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний / Н. Н. Белушкина // Мой врачебный журнал. – 2002. – Т. 14, № 7. – С. 15–23.
3. Волчегорский И. А. “Средние молекулы” как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская и др. // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 3. – С. 136–137.
4. Гончарук Є. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 131–150.
5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – 280 с.
6. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.
7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Лушников Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов – М.: Медицина. – 2001. – 190 с.
9. Скулачев В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // Соросовский Образовательный Журнал. – 2001. – Т. 7, № 6. – С. 4–11.
10. Тогайбаев А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Рикун, Р. М. Крибжанова // Лаб. дело. – 1988. – Т. 4, № 9. – С. 22–24.
11. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
12. Kam P. C. Apoptosis: mechanisms and clinical implications / P. C. Kam, N. I. Ferch // Anaesthesia. – 2000. – Vol. 55. – P. 1081–1093.
13. Kantari C. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity / C. Kantari, M. Pederzoli-Ribeil, V. Witko-Sarsat // Contrib. Microbiol. – 2008. – Vol. 15. – P. 118–146.

Отримано 24.03.11

УДК 616.721.1:577.73

©В. І. Жуков, В. В. Погорелов, О. Є. Марченко
Харківський національний медичний університет**ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ВЕРТЕБРОГЕННОЇ НЕЙРОКОМПРЕСІЙНОЇ РАДИКУЛОШЕМІЇ**

ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ВЕРТЕБРОГЕННОЇ НЕЙРОКОМПРЕСІЙНОЇ РАДИКУЛОШЕМІЇ – Вертеброгенна нейрокомпресійна радикулошемія є захворюванням, яке в своїй основі має оксидативні нейродеструктивні порушення. У зв'язку з цим є необхідність до терапії включати лікарські засоби, які б могли позитивно впливати на стан антиоксидантної системи. Під спостереженням знаходилось 39 хворих, яким в післяопераційний період проводили загальноприйнятну терапію, з них 19 (друга група) додатково призначали альфа-ліпоєву кислоту. У 22 практично здорових та 39 хворих вивчали стан як оксидантної, так і антиоксидантної систем. У хворих другої групи було отримано значніші позитивні клініко-лабораторні зміни, ніж у першій групі. Зниження продуктів ПОЛ супроводжувалось відновленням глутатіону, підвищенням СОД, каталази та активності синтетази оксиду азоту.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ НЕЙРОКОМПРЕССИОННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ – Вертеброгенная нейрокомпрессионная радикулошемия в своей основе имеет оксидативные нейродеструктивные нарушения. В связи с этим есть необходимость к терапии включать препараты, которые могли бы позитивно влиять на состояние антиоксидантной системы. Под наблюдением находились 39 больных, которым в послеоперационном периоде проводилась общепринятая терапия, из них 19 (вторая группа) дополнительно назначали альфа-липоєвую кислоту. У 22 практически здоровых и 39 больных людей изучали состояние как оксидантной, так и антиоксидантной системы. У больных второй группы были получены более значительные положительные клинико-лабораторные изменения, чем в первой группе наблюдения. Снижение продуктов ПОЛ сопровождалось восстановлением глутатиона, повышением СОД, каталазы и активацией синтетазы оксид азота.

APPLICATION OF ALPHA-LIPOIC ACID IN COMPLEX THERAPY OF VERTEBROGENIC NEUROCOMPRESSIVE RADICULOSCHAEEMIA – Vertebrogenic neurocompressive radiculosischaemia is disease, that has an oxidative neurodestructive disorders in its base. Therefore, there is a need to add medicines to therapy, which could positively affect on the condition of antioxidative system. There were 39 patients, cured by essential therapy in postoperative period, 19 of them (second group) also got alpha-lipoic acid. The state of oxidant and antioxidant systems was investigated in 22 healthy and 39 ill patients. Patients in the second group had better clinical-laboratory changes than in the first group. Decrease of products of lipid peroxidation was accompanied by reduction of glutathione, increase of superoxide dismutase, catalase and activation of NO-synthetase.

Ключові слова: радикулошемія, оксидативний стрес, альфа-ліпоєва кислота.

Ключевые слова: радикулошемия, оксидантный стресс, альфа-липоєвая кислота.

Key words: radiculosischaemia, oxidant stress, alpha-lipoic acid.

ВСТУП Остеохондроз є одним із найпоширеніших захворювань як в Україні, так і у всьому світі та привертає увагу широкого кола спеціалістів, в тому числі нейрохірургів. Дегенеративно-дистрофічні процеси в хребцях і міжхребцевих дисках призводять до компресії нервово-судинних структур та розвитку рефлекторно-компресійних неврологічних синдромів, серед яких найбільш важливими є больовий синдром та радикулошемія [2,

10, 11]. Вертеброгенна нейрокомпресійна радикулошемія (ВНР) – це периферичний неврологічний синдром, який розвивається внаслідок механічної компресії корінців спинного мозку в хребцевому каналі або міжхребцевому отворі грижами дисків, або за рахунок стенозу, зумовленого спондилозом, спондилоартрозом, спондилолістезом або гіпертрофією жовтої зв'язки. Компресія спинномозкових корінців призводить до порушення кровопостачання в них, венозного застою, набряку, ішемії та гіпоксії нервової тканини [6, 7, 10, 11]. Гіпоксія нервових волокон викликає сповільнення як антероградного, так і ретроградного аксонального транспорту, необхідного для ресинтезу та зворотного захоплення нейротрансмітерів [3]. Співвідношення оксиду азоту (NO) й тіол-дисульфідної системи є чинником, від якого залежить стан нейрона. В умовах ішемічного пошкодження розвивається оксидативний та нітрозуючий стрес, що спонукає до подальшого посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), утворення вільних радикалів і подальшого нейротоксичного ефекту, насамперед щодо мітохондріальних ферментів дихального ланцюга, викликаючи дегенеративно-деструктивні зміни в нервових волокнах. Крім цього, розвиток оксидативного і карбонільного стресу значно зсуває тіол-дисульфідну рівновагу в напрямку окиснення тіолів, розвивається мітохондріальна дисфункція з дефіцитом енергетичних запасів, що може привести до загибелі нервових клітин. На цій стадії мітохондріальна NO-синтетаза (NOS) уповільнює загибель нервових клітин [2, 9, 10].

Важливим в лікуванні ВНР є хірургічне втручання [6]. Незважаючи на успішне хірургічне та консервативне лікування у післяопераційний період у 10–15 % хворих зберігаються явища радикулошемії, які можуть привести до інвалідизації. Тому особливо важливо проведення терапії, направленої на відновлення функції нервової тканини. У хворих на ВНР у зв'язку з формуванням вільнорадикальної патології на тлі оксидативного стресу відбувається пригнічення функціонування антиоксидантної системи (АОС), тому є логічним пошук лікарських засобів, здатних до підсилення антиоксидантного захисту (АОЗ), одним з яких, за літературними даними, є АЛК [1, 5].

АЛК є внутрішньомолекулярним дисульфідом. За допомогою ферменту ліпоаміддегідрогенази вона відновлюється в 1,2-дегідроліпоєву кислоту, утворюючи разом з нею тіол-дисульфідну систему, аналогічну системі відновлений-окиснений глутатіон. Вона знижує енергетичні втрати нервових клітин і нормалізує обмін речовин в них, тим самим забезпечує репаративні процеси в нервових волокнах та сприяє відновленню нервової провідності. Відо-

мо, що у фізіологічних умовах АЛК знаходиться у вільному стані в дуже низьких концентраціях, тому підвищення концентрації АЛК за рахунок фармакологічного навантаження значно розширює її біологічну активність. АЛК застосовують при лікуванні хвороб гепатобіліарної, серцево-судинної систем та нейропатій різного генезу [1, 2, 3, 5].

Метою дослідження став вплив альфа-ліпоєвої кислоти на стан оксидантної системи у хворих з вертеброгенною нейрокомпресійною радикулошешемією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідженні брали участь 39 пацієнтів з ВНР внаслідок остеохондрозу поперекового відділу хребта з формуванням гриж міжхребцевих дисків, прооперованих в нейрохірургічному відділенні ЦКЛ Укрзалізниці в період 2009–2010 рр. Усіх хворих було умовно поділено на дві групи: перша – $n = 20$, та друга – $n = 19$. Обидві групи були однаковими за показниками за віком, статтю, лабораторними та клініко-інструментальними показниками. Середній вік хворих – $(42,3 \pm 2,7)$ років, чоловіків було 25, жінок – 14. Розлади чутливості (гіпестезії, парестезії у відповідних дерматомах) спостерігали у всіх пацієнтів обох груп, порушення рухової функції – у 15 хворих (8 та 7 відповідно в першій та другій групах), рефлекторні больові синдроми спостерігалися у 33 (16 та 17 відповідно в першій та другій групах), статодинамічні порушення – у 28 (13 та 15 у першій та другій групах). ВНР була спричинена компресією корінців гриж міжхребцевих дисків на різних рівнях: L5-S1 – 21, L4-L5 – 13, L3-L4 – 3, L2-L3 – 1, L1-L2 – 1. Усіх пацієнтів було прооперовано за методикою – інтерламінарне видалення грижі диску [6]. Хворі в обох групах у післяопераційний період отримували загальноприйнятну терапію: нестероїдні протизапальні препарати, дегідратаційні засоби, вітаміни та препарати, які стимулюють нервово-м'язову провідність. Хворі другої групи додатково отримували АЛК (еспаліпон, виробництва EsraGma, Німеччина) в/в краплинно у дозі 600 мг на 200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію кожен день протягом 5 днів. Оцінювали стан пацієнтів до оперативного втручання та на 6 добу після операції. З метою оцінки неврологічної симптоматики та інтенсивності больового синдрому використовували поширені в світі шкали: Oswestry та JOAs. Показники інтенсивності больового синдрому та вираженості неврологічної симптоматики до початку курсу лікування в обох групах були порівняно однаковими.

Крім цього, вивчали стан оксидантної та АОС у 22 практично здорових людей, які за віком і статтю

були порівняні із 39 хворими першої та другої груп, яким також проводили ці дослідження після операції та в кінці лікування. Інтенсивність процесів ПОЛ в крові оцінювали за вмістом дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Вміст ДК визначали на спектрофотометрі "СФ-46" з довжиною хвилі 232 нм. Накопичення МДА в сироватці крові вивчали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію [8]. Ферментативну активність NOS та кількість метаболітів NO визначали за модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальовою та співавт. (2007) [4].

Статистичну обробку матеріалу здійснювали на основі формалізованих протоколів обстеження на персональному комп'ютері за допомогою програм Stat. Graphics і Excel з використанням традиційних методів параметричної та непараметричної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після проведеного лікування з включенням АЛК у другій групі було значне зниження больового синдрому, зменшення розладів чутливості та порушень рухової функції порівняно з показниками в першій групі, що представлено в таблиці 1.

Підвищення ПОЛ лежить у патогенезі різних захворювань, деякою мірою це належить ВНР. Важливу роль у захисті від вільних радикалів, які утворилися внаслідок оксидативного стресу, відіграє ферментативна АОС, тобто СОД, каталаза, глутатіон, NOS тощо. При формуванні ВНР відбувається значне пригнічення АОС, про що свідчать цифрові дані, отримані в контролі. Під впливом комплексної терапії у першій групі мала місце деяка тенденція до поліпшення клінічного стану хворих. У другій групі, де до цієї терапії додатково було включено АЛК, ці показники значно поліпшились, про що свідчать цифрові дані у таблиці 2.

В інактивації активних форм кисню бере участь СОД, яка зменшує супероксидні радикали шляхом дисмутації. При проведенні терапії у післяопераційний період мали місце підвищення СОД, особливо в другій групі. Це пов'язано з тим, що завдяки своїм антиоксидантним властивостям, АЛК зменшує інтенсивність ПОЛ та продукцію гідропероксидів, які інгібують СОД.

До лінії АОС також відносять глутатіон, NOS та ін. Включення в терапію другої групи АЛК підвищувало активність цих ензимів, що представлено в таблиці 3.

Таблиця 1. Динаміка больового синдрому та функціонального відновлення хворих на ВНР під впливом комплексної терапії та терапії з включенням АЛК ($M \pm m$)

Показник	Перша група (n=20)		Друга група (n=19)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Oswestry, бали	14,9±0,28	8,7±0,21*	14,5±0,37	5,4±0,17*
JOAs, бали	4,1±0,06	11,0±0,08*	4,6±0,05	14,5±0,03*
Ступінь інвалідизації, %	30,2±0,04	19,1±0,05	29,8±0,03	10,8±0,06

Примітка. * – вірогідність різниці показників до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники оксидантної та АОЗ у хворих на ВНР під впливом загальноприйнятої терапії та в комбінації з АЛК (M±m)

Показники	Контроль (n=22)	Перша група (n=20)		Друга група (n=19)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ДК, мкмоль/л	16,1±1,24	36,7±2,30	27,6±1,85	37,9±2,83	21,2±1,76*
МДА, мкмоль/л	3,57±0,42	7,15±0,63	5,76±0,38	7,05±0,74	4,62±0,49*
Каталаза, мкмоль/л	237,2±16,5	146,5±9,6	212,4±14,3	151,3±10,2	256,6±18,4*
СОД, у. о.	224,6±13,7	267,5±15,2	284,6±17,5	269,2±14,3	296,2±18,8*

Примітка. * – вірогідність різниці до та після лікування, p<0,05.

Таблиця 3. Зміни стану АОЗ у хворих на ВНР під впливом загальноприйнятої терапії та в комбінації з АЛК (M±m)

Показники	Контроль	Перша група (n=20)		Друга група (n=19)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глутатіон окиснений, ммоль/л	2,32±0,22	1,71±0,16	2,46±0,24	1,67±0,18	2,64±0,31*
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,30±0,08	2,32±0,18	1,15±0,16	2,36±0,22	1,05±0,09*
NOS, пмоль/хв*мг білка	0,521±0,041	0,293±0,035	0,763±0,063	0,331±0,042	0,789±0,076*

Примітка * – вірогідність різниці до та після лікування, p<0,05.

Отримані результати підтверджують той факт, що АЛК є ферментативним кофактором окиснювального метаболізму, вона інактивує вільні радикали та пригнічує синтез NO, тим самим утворює більш сприятливі умови для відновлення запасів внутрішньоклітинного глутатіону й тиол-дисульфідної рівноваги. Таким чином, підвищення показників каталази, СОД, глутатіону, NOS під впливом АЛК свідчить про підсилення АОЗ та інгібування деяких ланок оксидативного стресу.

ВИСНОВКИ 1. При ВНР мають місце зміни окиснювального метаболізму, які посилюють утворення вільних радикалів та ПОЛ-ДК та МДА, а також пригнічують антиоксидантний захист.

2. У хворих на ВНР під впливом комплексної терапії з включенням АЛК відмічалась достовірна позитивна динаміка показників АОЗ – каталази, СОД, глутатіону та NOS, що дало підстави широко застосувати цей лікарський засіб у терапії радикулошемії.

3. Вплив АЛК у терапії хворих на ВНР супроводжувався позитивними клінічними проявами – швидше відновлення чутливих та рухових розладів, зменшення больового синдрому.

4. Застосування АЛК у терапії ВНР доповнює можливість впливати на радикулошемію та відновлювати провідну функцію нервових тканин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В. А. α -ліпоевая-дегидроліпоевая кислоти – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система / В. А. Барабой // Український біохімічний журнал. – 2005. – № 3 (77). – С. 20–26.

2. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы как фактор, определяющий судьбу нейрона / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // Международный неврологический журнал. – 2009. – №8 (30). – С. 100–106.

3. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др. – Донецк: Заславский издательский дом, 2009. – 262 с.

4. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту : методичні рекомендації. – Харків, ХНМУ, 2007. – 16 с.

5. Звягинцева Т. Д. Альфа-ліпоевая кислота и эссенциальные фосфолипиды: синергизм при алкогольных поражениях печени / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Искусство лечения. – 2007. – № 3 (39). – С. 74 – 79.

6. Зозуля Ю. А. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. / Ю. А. Зозуля, Е. Г. Педаченко, Е. И. Слынько – К. : УИПК “ЕксОб”, 2006. – 348 с.

7. Клименко О. В. Структура дегенеративно-дистрофических захворювань хребта: клініка, діагностика та лікування / О. В. Клименко, Ю. І. Головаченко, Т. М. Каліщук-Слободін [та ін.] / Consilium Medicum. Ukraina. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 23–25.

8. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов // Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР. – Харьков: ХГМУ, 2004. – 36 с.

9. Менцікова Є. Б. Оксидантний стрес. Прооксиданти та антиоксиданти / Є. Б. Менцікова, В. З. Ланкін, Н. К. Зенков та ін. // Слово. – Москва, 2006. – 553 с.

10. Durrant D. H. Myelopathy, radiculopathy and peripheral entrapment syndromes / D. H. Durrant, J. M. True. – CRC Press, 2002. – P. 161–174.

11. Horterer H. Эффективное лечение вертеброгенной периферической нейропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов / H. Horterer, S. Seebach // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 8 (38). – С. 45–47.

Отримано 29.03.11

УДК 616.33/342]-616.36]-002.44.

©В. В. Василюк, О. Л. Сидоренко, В. М. Василюк, І. В. Смачило, М. Є. Гаврилюк, В. О. Капчак¹, Л. В. Василюк, Н. В. Кравчук, І. І. Калиняк¹, Т. О. Овечкіна²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
ДВНЗ “Ужгородський національний університет”¹
КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”²**ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – Оцінено ефективність проведеної стандартної антигелікобактерної терапії (Маастрихтський консенсус-2, 2000) п'яти варіантів у 240 хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з гепатобіліарною патологією. Встановлено, що побічні ефекти такого лікування проявились синдромом шлункової диспепсії у 24 (10,2 %) пацієнтів, кишкової диспепсії – у 41 (17,4 %) пацієнта, шкірними алергічними реакціями – у 22 (9,5 %) пацієнтів.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВНАДЦЯТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – Оценено ефективність проведеної стандартної антигелікобактерної терапії (Маастрихтський консенсус-2, 2000) п'яти варіантів у 240 хворих з пептичною язвою шлунка і дванадцятипалої кишки в поєднанні з гепатобіліарною патологією. Определено, что побочные эффекты такого лечения проявились синдромом желудочной диспепсии у 24 (10,2 %) пациентов, кишечной диспепсии – у 41 (17,4 %) пациента, кожными аллергическими реакциями – у 22 (9,5 %) пациентов.

SIDE EFFECTS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS WITH A PEPTIC GASTRIC AND DUODENAL ULCER IN COMBINATION WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY – It has been estimated the efficiency of the conducted five variants of standard antibacterial therapy (The Maastricht Consensus-2, 2000) in 240 patients with a peptic gastric and duodenal ulcer in combination with hepatobiliary pathology. It has been set that the side effects of such treatment have showed up the syndrome of gastric dyspepsia in 24 (10,2 %) patients, intestinal dyspepsia in 41 (17,4 %), by allergic actions of skin – in 23 (9,5 %).

Ключові слова: пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гепатобіліарна патологія, антибактеріальна терапія, побічні ефекти.

Ключевые слова: пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатобилиарная патология, антибактериальная терапия, побочные эффекты.

Key words: peptic gastric and duodenal ulcer, hepatobiliary pathology, antibacterial therapy, side effects.

ВСТУП Визнання провідної ролі *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в патогенезі пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВДПК) суттєво вплинуло на концепцію лікування даного захворювання. Основою терапії стало застосування антибактеріальних препаратів для ерадикації *H. pylori*. Це знайшло відображення в офіційних рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (1994), а потім – Маастрихтського консенсусу-1 (1996) [1]. Широке визнання етіологічної ролі інфекційного фактора в розвитку ПВДПК сприяло прийняттю Маастрихтського консенсусу-2 (2000) [2] – документа, в якому регламентовані режими антигелікобактерної терапії (АГБТ). Сьогодні вона представляє собою стратегію лікування, до якої входять засоби терапії першої лінії, а у випадку незадовільного ре-

зультату – застосування резервної терапії – другої лінії. Основним критерієм для вибору схеми АГБТ є її ефективність, яка повинна перевищувати 80 % [3].

Застосування класичної потрійної терапії, так званої “золотий стандарт”, що включає колоїдний препарат вісмуту, метронідазол і тетрациклін, в 30–50 % пацієнтів супроводжується розвитком побічних явищ. Найчастіше вони виражаються в абдоміналії, діареї, головному болю і порушеннях смаку, що призводить до передчасного припинення лікування менш ніж в 5 % випадків і не вимагає спеціального лікування [4, 5, 6].

Метою даного дослідження стало порівняльне вивчення ефективності і переносимості різних схем антигелікобактерної терапії та ефективності еубіотичного препарату “Біофлора” для корекції дисбіотичних порушень, зумовлених еридикаційною антибактеріальною терапією.

Для антигелікобактерної терапії нами використані такі препарати як метронідазол, тетрациклін, олететрин і азитроміцин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 240 хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з *H. pylori*. З них чоловіків було 143, жінок – 97. Середній вік пацієнтів склав (42,4±2,5) років, тобто обстежені нами особи були працездатного віку. Верифікацію діагнозу пептичної виразки здійснювали з допомогою фіброгастродуоденоскопії (ФЕГДС) з прицільною біопсією. Виявлення *H. pylori* й контроль ерадикації проводили гістологічним методом і уреазним тестом до початку лікування і через 4 тижні після відміни антигелікобактерних препаратів.

Залежно від призначеної фармакотерапії всіх хворих було поділено на п'ять рандомізованих порівняльних клінічних груп (табл. 1). Ранітидин використовували в стандартній дозі по 150 мг двічі на добу, омепразол – по 20 мг двічі на добу, метронідазол – по 250 мг 4 рази на добу, тетрациклін – по 500 мг 4 рази на добу, олететрин – по 250 мг 4 рази в добу, азитроміцин – по 500 мг 1 раз на добу, кларитроміцин – по 250 мг двічі на добу, амоксицилін – по 1000 мг двічі на добу.

Антисекреторні препарати призначали з 1-го дня лікування і застосовували 14 днів, метронідазол приєднували на 2-й день лікування, антибіотик – на 3-й. Антибактеріальні препарати хворі отримували впродовж 7 днів.

Супутні гепатобіліарні захворювання діагностували на підставі даних анамнезу, об'єктивного клінічного, інструментального (ультразвукового) і лабораторного (загальний і біохімічний аналіз крові) досліджень (табл. 2).

Таблиця 1. Схеми фармакотерапії хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з *H. pylori*, в групах хворих

Група хворих	Число хворих, n	Комбінація препаратів		
		Ранітидин	Метронідазол	Тетрациклін
Перша	40	Ранітидин	Метронідазол	Тетрациклін
Друга	52	Ранітидин	Метронідазол	Олететрин
Третя	56	Ранітидин	Метронідазол	Азитроміцин
Четверта	48	Омепразол	Метронідазол	Кларитроміцин
П'ята	44	Омепразол	Метронідазол	Амоксицилін

Таблиця 2. Частота супутніх гепатобіліарних захворювань у групах хворих, %

Діагноз	Група і число хворих				
	перша (n=40)	друга (n=52)	третя (n=56)	четверта (n=48)	п'ята (n=44)
Хронічний гепатит і цироз печінки	25,0	15,4	17,8	25,0	22,7
Жовчнокам'яна хвороба	10,0	3,8	10,7	8,3	13,6
Холецистектомія в анамнезі	5,0	3,9	10,7	–	9,1

За умовами протоколу всі хворі до початку антигелікобактерної терапії не отримували антибактеріальних препаратів.

У всіх пацієнтів, в яких виникали побічні ефекти від проведеної терапії, проводили мікробіологічний аналіз калу на дисбактеріоз за традиційною методикою з визначенням кількості *E. coli*, біфідо- і лактобактерій, а також патогенної та умовно-патогенної мікрофлори.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При всіх схемах фармакотерапії досягнутий високий рівень ерадикації *H. pylori* – більше 80 % (табл. 3). Найефективнішими виявилися комбінації з макролідними антибіотиками – азитроміцином і кларитроміцином, при використанні яких ерадикація *H. pylori* наставала більш ніж у 90 % пацієнтів.

Найбільш високий відсоток побічних ефектів спостерігали при використанні у пацієнтів антигелікобактерної комбінації з азитроміцином та амоксициліном. Найбезпечнішими виявилися режими із застосуванням олететрину і кларитроміцину. Ймовірно, найкраща переносимість терапії з олететрином зумовлена складом препарату, в якому макролід олеандоміцину фосфат і тетрациклін містяться в оптимальному щодо переносимості співвідношенні (1:2). Звертає на себе увагу той факт, що із 36 пацієнтів, в яких спостерігали побічні явища, 32 (89 %) хворих мали супутні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних проток;

найчастіше це проявлялося гіпертонічно-гіперкінетичною дискінезією жовчного міхура. При таких ускладненнях ми застосовували препарат “Урсофальк” в стандартній дозі по 2 капсули двічі на добу.

Таким чином, зв'язок побічних ефектів антигелікобактерної терапії і гепатобіліарної патології, що виявлено в значній кількості хворих, дозволяє вважати наявність вказаних супутніх захворювань прогностичним критерієм розвитку побічних ефектів лікування.

Більшість побічних ефектів виникали на 5–6-й день антигелікобактерної терапії. Клінічно вони проявлялися синдромом шлункової диспепсії (зниження апетиту, нудота, блювота, стоматит, глосит), синдромом кишкової диспепсії (діарея, метеоризм) і шкірними алергічними реакціями у вигляді сверблячого висипу та кропив'янки (табл. 4).

Найбільш виражені побічні реакції антигелікобактерної терапії настали у 20 пацієнтів, побічні ефекти середнього ступеня тяжкості – в 28 і легкого ступеня тяжкості – у 24 хворих. Замітно, що у хворих з вираженими побічними ефектами на тлі хронічного гепатиту та цирозу значно підвищувалася активність амінотрансфераз крові. У таких хворих рівень аспартатамінотрансферази становив в середньому (1,23±0,5) ммоль/л, рівень аланінамінотрансферази – (1,28±0,1) ммоль/л.

Мікробіологічний аналіз калу у всіх хворих з розвинутими побічними явищами показав, що в

Таблиця 3. Частота ерадикації *H. pylori* та побічних ефектів антигелікобактерної терапії, %

Показник	Група і число хворих				
	перша (n=40)	друга (n=52)	третя (n=56)	четверта (n=48)	п'ята (n=44)
Частота ерадикації <i>H. pylori</i>	85,0	84,6	92,8	91,7	81,8
Частота побічних ефектів	35,0	19,2	39,3	16,7	40,9
Поєднання побічних ефектів і гепатобіліарної патології	85,7	60,0	100,0	100,0	88,9

Таблиця 4. Частота побічних ефектів антигелікобактерної терапії, %

Побічний ефект	Група і число хворих				
	перша (n=40)	друга (n=52)	третя (n=56)	четверта (n=48)	п'ята (n=44)
Синдром шлункової диспепсії	10,0	7,7	7,1	8,3	18,2
Синдром кишкової диспепсії	15,0	11,5	25,0	8,3	27,3
Шкірні алергічні реакції	15,0	–	14,3	–	18,2

100 % хворих із синдромом кишкової диспепсії і у 41,7 % хворих з синдромом шлункової диспепсії спостерігалися ознаки дисбактеріозу легкого та середнього ступенів тяжкості. Середній рівень *E. coli* склав у цих пацієнтів ($200,5 \pm 25,4$) млн/г (при нормі 300–400 млн/г), причому 20 % з них склали *E. coli* із слабовираженими ферментними властивостями (у нормі – до 10 %). Лактозонегативні ентробактерії склали 85 % (у нормі – до 5 %). Вміст фізіологічних біфідум- і лактобактерій був різко понижений. У 84,6 % пацієнтів було виявлено гемолізуючу *E. coli*, в 100 % виявлялися мікроби роду *Proteus*, в 57,7 % – гриби роду *Candida*.

Для корекції антибіотикувуваних дисбіотичних порушень нами використаний біофлор – еубіотичний препарат, який приймали по 15 мл тричі на день. Його основу складає *E. coli*, штам М-17, у поєднанні з біологічно активним рослинним додатком та екстрактом прополісу. В результаті терапії біофлором клінічні прояви синдрому кишкової диспепсії повністю зникли у 90,5 % пацієнтів на 2-3-й день прийому препарату, у 9,5 % пацієнтів – на 6-7-й день.

Синдром шлункової диспепсії вдалося купувати у 41,7 % пацієнтів на 3–4-й день лікування. Повторний мікробіологічний аналіз калу через тиждень після початку терапії біофлором показав, що в 96,1 % хворих відновилася нормальна кількість *E. coli* ($324,8 \pm 52,4$) млн/г, а також біфідум- і лактобактерій, рівень яких склав відповідно 10^9 /мл і 10^7 /мл. Концентрація *E. coli* із слабовираженими ферментними властивостями при контрольному аналізі складала 8,9 %, лактозонегативних ентробактерій – 5,7 %.

В результаті терапії Біофлором у всіх хворих досягнуто елімінації гемолізуючої *E. coli* та мікроорганізмів роду *Proteus*. Гриби роду *Candida* зберігалися у 19,2 % пацієнтів, яким в подальшому призначено лікування ністатиним. В цілому показана висока клініко-мікробіологічна ефективність препарату “Біофлор” для корекції дисбактеріозу, зумовленого антигелікобактерною терапією, що дозволяє рекомендувати цей засіб як препарат вибору для лікування даних пацієнтів.

Відомо, що захворювання печінки і жовчовивідних шляхів відіграють важливу роль у фармакокінетиці ліків, які піддаються інтенсивному метаболізму в печінці, серед яких метронідазол, тетрациклін, макроліди. Зниження функціональної активності печінкових ферментів, особливо оксидази, може знижувати і швидкість біотрансформації цих ліків. За даними Marshal et al. [6], у хворих з поза- і внутрішньопечінковою обструкцією жовчних шляхів зменшується об'єм розподілу антибіотиків, унаслідок чого їх концентрація знижується в жовчі і наростає в крові. Цим може бути зумовлена виявлена нами висока частота випадків зв'язку між розвитком побічних ефектів і наявністю хронічних гепатобіліарних захворювань.

При з'ясуванні негативного впливу метронідазолу на переносимість антигелікобактерного лікування [5] встановлено, що у хворих, які отримували метронідазол, омепразол і амоксицилін, в 3 рази

частіше відмічали діарею порівняно з тими, хто отримував подвійну терапію без метронідазолу. Використання подвійної терапії з кларитроміцином і омепразолом добре переноситься хворими і лише в 4–10 % пацієнтів супроводжується розвитком висипки після прийняття амоксициліну [5]. Заміна кларитроміцину на амоксицилін супроводжується збільшенням частоти побічних ефектів: 45 % хворих відмічали порушення смаку, нудоту, головний біль, діарею і дещо рідше – блювоту і біль в животі [5].

При використанні комбінацій з трьома антимікробними препаратами – вісмутом, метронідазолом і тетрацикліном – частота побічних ефектів складала 32 % [5], а при заміні тетрацикліну на амоксицилін – 31 % [5].

У схемах з двома антибактеріальними і одним антисекреторним препаратами найменшу частоту побічних ефектів дає комбінація метронідазолу, амоксициліну і ранітидину – 13 %. Приймання ранітидину з амоксициліном і кларитроміцином супроводжується побічними явищами у 34 % пацієнтів. Комбінація омепразолу з метронідазолом і амоксициліном часто викликає розвиток побічних ефектів у 49 % хворих.

Останніми роками за кордоном апробується квадротерапія виразкової хвороби у складі метронідазолу, оксиду вісмуту, тетрацикліну і омепразолу. Висока ефективність квадротерапії супроводжується великою частотою (до 63 %) побічних ефектів.

У 240 хворих, які отримували антигелікобактерну терапію, побічні ефекти найчастіше зумовлювалися прийомом метронідазолу з амоксициліном і тетрацикліном. Мінімальна частота побічних ефектів спостерігалася при комбінації метронідазолу з олететрином і кларитроміцином. Супутні гепатобіліарні захворювання і підвищення концентрації ранітидину (омепразолу) в крові у процесі лікування можуть служити прогностичними критеріями розвитку побічних ефектів антигелікобактерної терапії. Про ступінь тяжкості перебігу побічних реакцій у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки дозволяє судити вихідний рівень підвищення активності амінотрансфераз в крові. У 100 % хворих із синдромом кишкової диспепсії і в 11,7 % хворих з синдромом шлункової диспепсії, зумовленими антигелікобактерною терапією, спостерігалися дисбіотичні порушення мікрофлори товстої кишки, які ефективно купувалися еубіотичним препаратом “Біофлор”.

ВИСНОВКИ 1. Побічні ефекти при проведенні стандартної антигелікобактерної терапії (Маастрихтський консенсус-2, 2000) у 240 хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні із супутньою гепатобіліарною патологією виявлено у 34 (14,1 %) хворих на хронічний гепатит, у 17 (7,1 %) хворих на цироз печінки, у 12 (9,2 %) хворих на жовчнокам'яну хворобу та у 14 (5,7 %) хворих з постхолецистектомічним синдромом.

2. Проведені дослідження показали, що побічні ефекти стандартної антибактеріальної терапії проявилися синдромом шлункової диспепсії у 24

(10,2 %) пацієнтів, кишкової диспепсії – у 41 (17,4 %) пацієнта, шкірними алергічними реакціями – у 22 (9,5 %) пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

Створення національних стандартів діагностики та лікування захворювань органів травлення, а також продовження вивчення епідеміології, клінічних проявів, діагностики, лікування, проведення первинної та вторинної профілактики гелікобактерної інфекції у різних категорій хворих і здорового населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. (1997) *Gut*, 41 (1). – P. 8–13.
2. Current concepts in the management of the *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report 2-2000. Malfertheiner et al. in preparation.
3. Тищенко В. В. Застосування нових макролідів у потрійній антигелікобактерній терапії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки / В.В. Тищенко // *Нова Медицина*. – 2010. – № 25. – С. 24–26.
4. Степанков Ю. М. Сучасні можливості оптимізації антигелікобактерної терапії / Ю. М. Степанков, О. М. Власова // *Внутрішня медицина*. – 2009. – № 4. – С. 18–21.
5. Передерий В. Г. Ингибиторы протонной помпы 1 и 2-го поколения: омепразол и рабепразол в клинической практике – преимущество и недостатки / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский, А. С. Ситников // *Справочник специалиста*. – 2006. – № 5. – С. 36–39.
6. Jonathan Y. Четырехкомпонентная терапия инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов, страдающих язвенной болезнью / Jonathan Yllai, Wim J. C. de Grant, Win K. A. de Boer // *Gastroenterology*. – 2010. – № 1. – P. 17–23.

Отримано 15.03.11

УДК 616-08+616.155.194+615.273+618.2

©Л. В. Глушко, В. Т. Рудник

Івано-Франківський національний медичний університет

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ: ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ: ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ – У роботі проведено аналіз перебігу вагітності у 50 вагітних, хворих на анемію середнього та важкого ступенів в третьому триместрі гестації. Контрольну групу склали 25 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Досліджено показник неадекватної продукції еритропоетину при залізодефіцитній анемії вагітних середнього та важкого ступенів в третьому триместрі гестації. Встановлено, що продукція еритропоетину при залізодефіцитній анемії вагітних, особливо важкого ступеня, не є однозначною, і залежить від абсолютних показників гемоглобіну і гематокриту. Запропоновано диференційований підхід до комплексної терапії анемії вагітних із застосуванням препаратів заліза та рекомбінантного еритропоетину.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ: ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА – В работе проведен анализ течения беременности у 50 беременных, больных анемией средней и тяжелой степеней в третьем триместре гестации. Контрольную группу составили 25 беременных с физиологическим течением беременности. Исследовано показатель неадекватной продукции эритропоэтина при железодефицитной анемии беременных средней и тяжелой степеней в третьем триместре гестации. Установлено, что продукция эритропоэтина при железодефицитной анемии беременных, особенно тяжелой степени, не является однозначной, и зависит от абсолютных показателей гемоглобина и гематокрита. Предложен дифференцированный подход к комплексной терапии анемии беременных с применением препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина.

PHARMACOTHERAPY OF ANEMIA OF THE PREGNANTS: APPLICATION OF ERYTHROPOIETIN – It was analyzed the pregnancy course in 50 pregnant women with medium and severe degrees of anemia in the third trimester of gestation. The control group consisted of 25 women with physiological pregnancy course. We studied the indications of inadequate erythropoietin production in the pregnant with iron deficiency anemia of medium and severe degrees in the third trimester of gestation. It was established that erythropoietin production in pregnant women with iron deficiency anemia, especially with severe degree of anemia, is not unique and depends on the absolute indices of hemoglobin and hematocrit. The differential approach to the complex treatment of anemia in pregnant women using iron preparations and the use of recombinant erythropoietin was proposed.

Ключові слова: анемія вагітних, неадекватність еритропоетину, лікування.

Ключевые слова: анемия беременных, неадекватность эритропоэтина, лечение.

Key words: anemia of pregnant women, inadequate erythropoietin, treatment.

ВСТУП Гестаційна анемія є однією з актуальних проблем сьогодення, і, за даними різних авторів, частота ускладнення вагітності продовжує залишатись досить високою (від 20 до 90 %), а в останні роки має тенденцію до зростання [1, 4]. Анемія вагітних займає провідне місце серед екстрагенітальних захворювань. Ускладнення, викликані гестаційними анеміями, є фактором ризику материнської і перинатальної захворюваності та смертності. При довготривалому перебігу залізодефіцитної анемії у вагітних розвивається плацентарна недостатність, часто (40–50 %) приєднується гестоз, настають передчасні пологи (11–42 %), ви-

никає слабкість пологової діяльності (10–15 %), післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями (12 %) та гіпогалактією (38 %). Несприятливий вплив анемії на стан плода зумовлений затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. У новонароджених від матерів із залізодефіцитною анемією спостерігається втрата маси тіла, запізніле відпадання пуповинного залишку, довготривалий перебіг фізіологічної жовтяниці [2, 4, 7].

Еритропоез та стимуляція еритропоезу у матері і плода відбувається окремо. Головний регулятор еритропоезу – еритропоетин – у матері і плода утворюється у різних місцях, а плацента утворює бар'єр для еритропоетину [9].

Відома негативна кореляція між рівнями сироваткового еритропоетину і вмістом гемоглобіну чи величиною гематокриту у вагітних відмічається в різні терміни: в першому і другому триместрі [5] чи тільки в третьому триместрі [3]. Можливо, що рівні гемоглобіну при вагітності більшою мірою відображають ефект гемодилуції, а не нову продукцію еритроцитів, приховуючи таким чином кореляцію між рівнями сироваткового еритропоетину і гемоглобіну [6].

Деякі автори, вивчаючи патогенез залізодефіцитної анемії у дітей, відмітили, що з наростанням тяжкості анемії закономірно збільшується вміст сироваткового еритропоетину у відповідь на прогресуючу анемічну гіпоксію. Проте у частини хворих, переважно з тяжким ступенем залізодефіцитної анемії, спостерігався знижений рівень сироваткового еритропоетину, про що свідчить показник неоднорідності співвідношення рівня гемоглобіну і сироваткового еритропоетину [6]. Інші автори спостерігали підвищення концентрації еритропоетину при неускладненій гестації, а в третьому триместрі – підвищення показника в 2,8 раза порівняно з початковими даними. Ці дані співпадають з результатами інших досліджень, які вказують на підвищення сироваткового еритропоетину в 2–4 рази в процесі неускладненої вагітності [2, 10]. Однак не вивченим залишається питання відповідності продукції сироваткового еритропоетину у вагітних, хворих на анемію середнього та важкого ступенів в третьому триместрі гестації.

Метою роботи стало підвищення ефективності лікування анемії у вагітних на основі вивчення особливостей перебігу анемії і вагітності та причин неоднозначної ефективності феротерапії анемії у вагітних.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходилось 75 вагітних жінок у третьому триместрі гестації, із них 25 склали контрольну групу – з фізіологічним перебігом вагітності та 50 вагітних з анемією середнього і важкого ступенів, які знаходились на лікуванні у відділеннях акушерської патології та екстрагенітальної патології обласного

перинатального центру м. Івано-Франківська. Діагноз анемії вагітних виставлявся на підставі наявності типових анемічного, сидеропенічного синдромів, анамнезу хвороби, показників загального аналізу крові, обміну заліза, еритропоєтину.

Для детального вивчення особливостей перебігу анемії у вагітних та впливу вибраних нами препаратів на перебіг анемії вагітних всіх обстежених пацієнток було поділено на групи за ступенем тяжкості анемії: I група – з анемією середнього ступеня тяжкості в третьому триместрі гестації (n=25); II група – з тяжкою анемією в третьому триместрі гестації (n=25).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті проведеного обстеження вагітних виявлено, що в загальному по групі рівень сироваткового еритропоєтину був високий (табл. 1).

Таблиця 1. Зміни рівня сироваткового еритропоєтину залежно від ступеня ЗДА

Показник	Контрольна група (n=25)	Вагітні жінки, хворі на анемію середнього ступеня (n=25)	Вагітні жінки, хворі на анемію тяжкого ступеня (n=25)
сЕПО, мМО/мл	20,12±3,42	47,69±13,58°	236,42±63,5*°

Примітки: 1. *–p<0,001 – достовірна відмінність показників із контрольною групою; 2. °–p<0,01 – достовірна відмінність розбіжностей між показниками вагітних з анеміями різної тяжкості.

Ми вивчали ряди розподілу сироваткового еритропоєтину у вагітних і виявили, що показники еритропоєтину у вагітних при тому ж ступені анемії значно відрізнялися. Аналіз даних літератури, які виявили підвищення рівня сироваткового еритропоєтину при зменшенні концентрації гемоглобіну або величини гематокриту, і наших досліджень, послужив причиною вивчення співвідношення сироваткового еритропоєтину і гематокриту. Як результат, виявили явище неадекватної продукції еритропоєтину.

Залежність між рівнем гематокриту і концентрацією сироваткового еритропоєтину при анемії вагітних з адекватною і неадекватно низькою продукцією еритропоєтину представлено на рисунку 1.

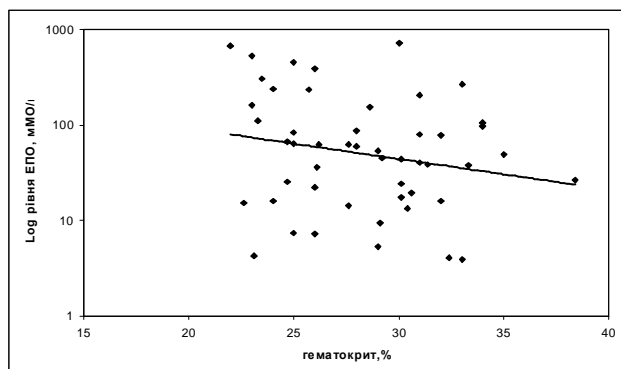


Рис. 1. Залежність між рівнем гематокриту і концентрацією сироваткового еритропоєтину при анемії вагітних з адекватною і неадекватно низькою продукцією еритропоєтину.

За результатами розміщення показників на діаграмі (рис.1) у 32 (64 %) вагітних відмічався адекватний рівень сироваткового еритропоєтину ступеня анемії. У 18 вагітних (36 %) діагностовано неадекватний рівень сироваткового еритропоєтину ступеня анемії, з них 11 вагітних, хворих на тяжку анемію, та 7 вагітних, хворих на анемію середнього ступеня.

У зв'язку з цим, пацієнткам з адекватним рівнем еритропоєтину була призначена стандартна залізозамісна терапія, пацієнткам з неадекватним рівнем еритропоєтину – стандартна залізозамісна терапія в поєднанні з рекомбінантним еритропоєтином.

Контроль за лікуванням вагітних здійснювали шляхом клінічного спостереження і проведення комплексу лабораторних досліджень, що включали визначення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, величини гематокриту, ШОЕ, концентрації заліза в сироватці крові до лікування та на 10–14 день від початку лікування. Найінформативнішим і об'єктивним критерієм адекватності лікувальної тактики був значний приріст ретикулоцитів на 10–11 день від початку лікування.

У результаті проведених досліджень встановлено, що розвиток залізодефіцитної анемії вагітних пов'язаний не тільки з дефіцитом заліза, але й з виключно важливою роллю, яку відіграє в еритропоезі еритропоєтин. Проте існує ряд причин, що зумовлюють складність інтерпретації результатів даного дослідження, зокрема широкий діапазон коливань даного показника. В цьому випадку слід використовувати номографічну методику інтерпретації результатів лабораторних досліджень за допомогою комп'ютерної обробки [8]. Адекватний рівень сироваткового еритропоєтину вважається тоді, коли результуюча точка знаходиться вище лінії тренду. Коли дана точка знаходиться нижче вказаної лінії – це свідчить про неадекватність рівня сироваткового еритропоєтину гематокриту.

Застосована нами методика дозволила підвищити ефективність лікування залізодефіцитної анемії вагітних середнього та тяжкого ступенів з неадекватним рівнем сироваткового еритропоєтину. Слід відмітити, що клінічний ефект у вагітних, хворих на залізодефіцитну анемію, які отримували крім препаратів заліза рекомбінантний еритропоєтин, наступав швидше і був більше виражений, ніж у пацієнток, що отримували традиційну терапію. Ймовірно, що стимуляція еритропоезу, підвищення кількості еритроцитів відбувається внаслідок дії еритропоєтину.

ВИСНОВКИ 1. Встановлено, що залізодефіцитна анемія вагітних середнього та тяжкого ступенів з неадекватним рівнем сироваткового еритропоєтину слабо піддається традиційній терапії препаратами заліза, тому включення до комплексної терапії анемії вагітних рекомбінантного еритропоєтину значно підвищує ефективність лікування даної групи хворих.

2. За рівнем продукції еритропоєтину в сироватці крові залізодефіцитну анемію вагітних можна поділити на дві підгрупи: еритропоєтинзалежну

та еритропоетиннезалежну. При еритропоетинзалежній анемії вагітних підвищення синтезу еритропоетину не проходить адекватно до зниження еритропоезу.

3. Для визначення феномену достатності еритропоетину у вагітних, хворих на анемію, слід використовувати номографічну методику інтерпретації адекватності рівня сироваткового еритропоетину, засновану на кореляції вмісту сироваткового еритропоетину і гемоглобіну/гематокриту, що дозволяє диференційовано лікувати дану групу хворих.

Перспективи подальших досліджень у зв'язку з продукцією сироваткового еритропоетину нирками, в подальшому планується вивчати перебіг анемії у вагітних, хворих на захворювання нирок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакшеев В. И. Эритропоэтин в клинической практике / В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 30–37.
2. Гусева С. А. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / С. А. Гусева. – Київ, 2005. – С. 217–230.
3. Коноводова Е. Н. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин – новый подход в лечении анемий в акушерстве / Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев // Росс.вестник ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 2. – С. 34–40.
4. Овчинникова О. В. Железodefицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению / О. В. Овчинникова, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова, М. И. Антонян // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 56–62.
5. Павлов А. Д. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина на анемию / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т.44. – С. 30–32.
6. Румянцев А. Г. Эритропоэтин. Биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – Москва, 2002. – С. 162–166.
7. Хаскина С. В. Железodefицитные анемии и беременность / С. В. Хаскина, И. Г. Юрданова // Здоровье женщины. – 2010. – № 7. – С. 110–112.
8. Чайка В. К. Наш досвід застосування еритропоетину в акушерстві / В. К. Чайка, І. О. Могілевкіна, Г. А. Перетятко // ПАГ. – 2001. – № 5. – С. 109–112.
9. Breymann C. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum with special focus on intravenous iron sucrose complex. / C. Breymann // J. Med. Assoc. Thai. 2005. – Vol.88 (Suppl.2). – P. 108–109.
10. Pre-clinical criteria sustaining the safe of recombinant human erythropoietin (EPOrh) / Dania M. Bacardi, Karelia Cosme, Delia N. Porras, Elias N. Rodriguez // Biotecnologia Aplicada. – 2005. Vol. 22. – P. 178–181.

Отримано 23.02.11

КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАННЯ

КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАННЯ – У даній статті проведено порівняльний аналіз клінічних особливостей перебігу кардіоемболічного інсульту залежно від виду супутньої кардіальної патології, локалізації ішемічного вогнища, віку та статі хворих. Виявлено, що дана патологія домінує серед осіб середнього і зрілого віку в період максимального розквіту трудової та соціальної активності людини, ступінь неврологічних порушень поглиблюється із віком і суттєво не залежить від статі, локалізація у басейні середньої мозкової артерії є прогностично несприятливою ознакою, оскільки частіше поєднується з формуванням неврологічного дефіциту тяжкого ступеня на усіх етапах інсульту.

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ – Статья содержит сравнительный анализ клинических особенностей течения кардиоэмболического инсульта в зависимости от вида сопутствующей кардиальной патологии, локализации ишемического очага, возраста и пола больных. Определено, что данная патология доминирует в средней и зрелой возрастной категории в период максимального расцвета трудовой и социальной активности человека. Степень неврологических нарушений усугубляется с возрастом и существенно не зависит от пола. Локализация очага в бассейне средней мозговой артерии является прогностически неблагоприятной чертой, поскольку чаще сопряжена с формированием неврологического дефицита тяжелой степени на всех этапах инсульта.

CARDIOEMBOLIC STROKE: THE PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS AND PROGNOSIS OF THE DISEASE – The article contains information about comparative analysis of clinical peculiarities of cardioembolic stroke on the background of different cardiac diseases, according to the different localization of pathological focus, age and sex of patients. It was found out that the disease dominates among average and mature age in the period of maximal human prosperity of working and social activity. The neurological deficit intensifies with age and doesn't depend on sex. Localization of pathological focus in the basin of middle cerebral artery is prognostic unfavourable feature as it is associated with severe neurological deficit on all stages of stroke.

Ключові слова: кардіоемболічний інсульт, ступінь неврологічних порушень, фібриляція передсердь, середньомозкова артерія.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, степень неврологических нарушений, фибрилляция предсердий, средняя мозговая артерия.

Key words: cardioembolic stroke, neurological deficit, auricle fibrillation, middle cerebral artery.

ВСТУП На сьогодні кардіоемболічний інсульт (КЕІ) є одним з найпоширеніших підтипів ішемічних порушень мозкового кровообігу, при чому їх кількість невідомо зростає у зв'язку із широким впровадженням у клінічну ангіоневрологічну практику новітніх кардіологічних методів діагностики [4]. Серед причин виникнення КЕІ чільне місце посідає пароксизмальна фібриляція передсердь, суттєво випереджуючи післяінфарктні зміни, ревматичні вади та постійну фібриляцію передсердь. Проте відповідно до даних літератури, найвища смертність спостерігається серед хворих, які перенесли КЕІ на тлі постійної форми миготливої

аритмії [1]. Ще однією особливістю даного захворювання є те, що кардіоцеребральна емболія представляє собою континуум, а не завершену подію. Так, транскраніальне доплерівське моніторингування середніх мозкових артерій дозволило зареєструвати мікроемболічні сигнали протягом досить віддаленого періоду часу в більше ніж половини хворих, які перенесли КЕІ, що відповідно поєднується із реальною загрозою повторних мозкових подій [3].

Таким чином, з'ясування особливостей перебігу КЕІ у хворих із різними типами кардіальної патології, різною локалізацією вогнищ тощо має важливе значення при прогнозуванні перебігу та виборі тактики лікування даного захворювання.

Метою даного дослідження стало проведення порівняльного аналізу клінічних особливостей перебігу КЕІ залежно від виду супутньої кардіальної патології, локалізації ішемічного вогнища, віку та статі хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 47 хворих на КЕІ віком від 31 до 75 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної клінічної комунальної психоневрологічної лікарні. З них – 28 (59,6 %) жінок та 19 (40,4 %) чоловіків. Критерієм постановки діагнозу КЕІ служили особливості початку захворювання (раптова поява максимально вираженого неврологічного дефіциту в дебюті захворювання), супутня кардіальна патологія з високим ризиком ембологенних ускладнень, відсутність стенозуючого процесу в інтра- та екстракраніальних судинах. Серед супутньої патології у даного контингенту населення спостерігалася неклапанна фібриляція передсердь на ґрунті хронічної серцевої недостатності (10,6 %), ішемічної хвороби серця (27,7 %), артеріальної гіпертензії (25,5 %), дилатаційної кардіоміопатії (8,5 %), цукрового діабету (21,3 %) та ожиріння (6,4 %).

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження, що включало в себе ретельний збір анамнезу з врахуванням усіх факторів ризику виникнення інсульту; оцінювали час появи та динаміку перших симптомів захворювання; визначали ступінь вираженості неврологічного дефіциту за американською шкалою інсульту NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale): так неврологічні порушення легкого ступеня діагностували за умови суми балів в межах 3 – 8; середній ступінь тяжкості відповідав 9 – 12 балам; тяжкий – 13 – 15; наявність 16 – 34 балів свідчила про надтяжкий стан пацієнта. З метою нейровізуалізації структури головного мозку усім хворим було проведено мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ). Відповідно до даних останньої було встановлено, що ураження у басейні середньої мозкової артерії

(СМА) спостерігалися в 37 (78,7 %) обстежуваних (з них – лівобічна локалізація вогнища ураження була у 23 (62,2 %) хворих, а правобічна – в 14 (37,8 %) пацієнтів); ураження у вертебро-базиллярному басейні (ВББ) становили 21,3 % відповідно. Для дослідження діяльності серця ми застосували електрокардіографію (ЕКГ) та обов'язково оглядав кардіолог.

Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики за допомогою прикладної програми SPSS, 13.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Залежно від віку, відповідно до рекомендацій ВООЗ, усіх обстежуваних пацієнтів з КЕІ було поділено на такі групи: молодий вік – до 29 років, середній вік – від 30 до 44 років, зрілий вік – від 45 до 59 років, похилий – 60 і старше.

Детальний розподіл хворих за віком подано у таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на КЕІ за віком

Вік, роки	Абсолютне число	%
до 29	–	–
30 – 44	9	19,2
45 – 59	18	38,3
60 і старше	20	42,5
Разом	47	100

Отримані результати підкреслюють актуальність даної проблеми, оскільки значна поширеність захворювання спостерігається саме серед осіб середнього (19,2 %) та зрілого (38,3 %) віку, на який припадає період максимального розквіту трудової та соціальної активності людини.

Аналіз неврологічних порушень у пацієнтів з КЕІ за шкалою NIHSS виявив у 11 (23,4 %) хворих розлади легкого ступеня; у 10 (21,3 %) – середнього; у 4 (8,5 %) – тяжкого; а у 22 (46,8 %) пацієнтів – надтяжкого ступенів відповідно. При чому порушення надтяжкого ступеня домінували у групі хворих похилого віку (54,5 %); 36,4 % з них спостерігалися у осіб зрілого віку; а 9,1 % були наявними серед молодих пацієнтів відповідно. Тяжкі неврологічні порушення було виявлено лише серед пацієнтів похилого (50 %) та зрілого віку (50 %). Порушення середнього ступеня переважали у найстаршій віковій категорії (50 %), в осіб зрілого віку склали 30 %, а у молодих пацієнтів – 20 % відповідно. Легкі неврологічні порушення виявлено у всіх вікових групах хворих і вони склали 45,5 % у молодих, 45,5 % у хворих зрілого віку та 9,0 % в осіб похилого віку.

Таким чином, аналізуючи ступінь тяжкості неврологічних порушень при КЕІ залежно від віку, можна відмітити, що в осіб зрілого та похилого віку частіше спостерігаються неврологічні розлади надтяжкого та тяжкого ступенів порівняно з молодими.

Відповідно до гендерної ознаки обстежувані з КЕІ розподілилися наступним чином: у групі жінок неврологічні порушення легкого ступеня склали 25 % (7 осіб), середнього – 21,4 % (6 хворих), тяжкого – 10,7 % (3 пацієнтки), надтяжкого – 42,9 % (12 обстежуваних). Серед чоловіків аналогічні

відхилення у неврологічному статусі склали 21,1 % – 4 осіб; 21,1 % – 4 хворих; 5,3 % – 1 чоловік та 52,6 % – 10 осіб відповідно.

Отже, аналіз ступеня неврологічних порушень при КЕІ залежно від статі суттєвих відмінностей не виявив.

У 87,2 % обстежуваних з КЕІ було виявлено наявність такої супутньої патології як постійна форма фібриляції передсердь (ФП). З даним діагнозом спостерігалися у терапевта протягом останніх 3 років 8 (17 %) хворих, від 3 до 10 років – 9 (19,1 %) осіб, понад 10 років – 12 (25,5 %) обстежуваних відповідно. 8 (17 %) пацієнтів не знали про наявність у них аритмії, а ще 10 (21,3 %) – знали, проте не могли вказати чітко її тривалість і ніколи не отримували специфічної терапії. З превентивною метою приймали антиагреганти лише 4 (8,5 %) усіх обстежуваних.

При цьому слід зазначити, що групу обстежуваних з неврологічними порушеннями тяжкого та надтяжкого ступенів склали ті, які не знали про наявність у них аритмії – 7 (30,8 %); ті, які знали, проте не могли вказати чітко її тривалість і ніколи не отримували специфічної терапії – 8 (38,4 %), а також хворі на ФП в анамнезі понад 10 років – 7 (30,8 %).

Таким чином, високий ембологенний потенціал неклапанної ФП та зростання ризику КЕІ в умовах відсутності специфічної антитромботичної терапії ФП зумовлює необхідність адекватної корекції зазначеного патологічного стану та постійного моніторингу даного контингенту хворих фахівцями терапевтичного профілю.

Залежно від локалізації вогнища інсульту в ході проведених досліджень ми виявили, що в осіб з ураженням у басейні СМА переважали неврологічні порушення надтяжкого ступеня – 19 хворих (51,4 %), порушення тяжкого ступеня спостерігалися у 3 (8,1 %) осіб, середнього – у 7 (18,9 %) пацієнтів, а легкого – у 8 (21,6 %) обстежуваних відповідно. Причому лівобічна локалізація вогнища ураження супроводжувалася надтяжким неврологічним дефіцитом у 11 (47,8 %) хворих; тяжкий ступінь було виявлено у 2 (8,7 %) пацієнтів; середній – у 5 (21,7 %) осіб; легкі неврологічні порушення мали місце у 5 (21,7 %) обстежуваних. Правобічна локалізація вогнища, у свою чергу, характеризувалася аналогічними змінами у 57,4 %; 7,1 %; 14,3 % та 21,4 % хворих відповідно.

За умови ураження вертебро-базиллярного басейну порушення надтяжкого ступеня зустрічалися у 3 (30 %) пацієнтів; тяжкого – у 1 (10 %) чоловіка; середнього – у 3 (30 %) хворих; а легкого – у 3 (30 %) обстежуваних (табл. 2).

Таблиця 2. Ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS залежно від локалізації вогнища ураження

Ступінь тяжкості	СМА (n=37)		ВББ (n=10)
	ліва (n=23)	права (n=14)	
Надтяжкий	11	8	3
Тяжкий	2	1	1
Середній	5	2	3
Легкий	5	3	3

Слід зазначити, що аналіз неврологічних порушень у хворих на КЕІ за шкалою NIHSS дозволяє орієнтовно визначити прогноз захворювання. Так, за даними літератури [2], у випадку неврологічних порушень легкого та частково середнього ступенів, ймовірність сприятливого прогнозу становить 60 – 70 %, а при наявності порушень тяжкого та надтяжкого ступенів – лише 4 – 16 %.

ВИСНОВКИ Таким чином, дані проведеного дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

– в обраній популяції населення поширеність кардіоемболічного інсульту домінувала серед осіб середнього і зрілого віку (57,5 %), на який припадає період максимального розквіту трудової та соціальної активності людини;

– найвищий ризик КЕІ спостерігається у пацієнтів, які не отримували адекватної антиаритмічної та антитромботичної терапії;

– ступінь неврологічних порушень при КЕІ поглиблюється із віком і суттєво не залежить від статі;

– серед обстежуваних нами пацієнтів домінував КЕІ з локалізацією у басейні середньої мозкової артерії, що виявилось прогностично несприятливою ознакою, оскільки частіше супроводжувалося формуванням неврологічного дефіциту тяжкого ступеня на усіх етапах інсульту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update. – Dallas, TX: American Heart Association, 2006 (<http://www.americanheart.org/statistics>).
2. The Global Stroke Initiative / R. Bonita, S. Mendis, T. Truelsen [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 391–393.
3. Табашникова Ю. В. Инфаркт мозга при хронических формах кардиальной патологии атеросклеротического генеза : клинически-биохимическое сопоставление / Ю. В. Табашникова. – А.; Н. Новгород, 2005. – С. 10–13.
4. Фоякин А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А. В. Фоякин, З. А. Сулина, Л. А. Гераскина. – СПб., 2005. – С. 128–140.

Отримано 17.03.11

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ І ПОРУШЕНЬ СУДИНОРУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ПЛЕЧОВОЇ АРТЕРІЇ В ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ВЕЛИЧИНИ ІНДЕКСУ МАСИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ І ПОРУШЕНЬ СУДИНОРУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ПЛЕЧОВОЇ АРТЕРІЇ В ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ВЕЛИЧИНИ ІНДЕКСУ МАСИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА – У роботі показано особливості структурного ремоделювання сонних артерій і порушень судинорухової функції плечової артерії у чоловіків із гіпертонічною хворобою (ГХ) ІІ стадії і різною величиною індексу маси міокарда (іММЛШ). Доведено, що суттєві відмінності між частотою реєстрації атеросклеротичних бляшок та товщиною інтима-медіа сонних артерій спостерігаються між здоровими особами та хворими на ГХ й іММЛШ > 130 г/м², в той час як у пацієнтів із ГХ частота атеросклеротичних бляшок була значно вищою при іММЛШ > 170 г/м² порівняно з іММЛШ < 100 г/м², а товщина інтима-медіа – при іММЛШ > 170 г/м² порівняно з іММЛШ < 170 г/м². Крім того показано, що між здоровими особами і хворими на ГХ не залежно від величини іММЛШ спостерігаються суттєві розбіжності в частоті реєстрації порушень ендотеліязалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії на пробі з декомпресією і нітроглицерином. З іншого боку в хворих на ГХ суттєві відмінності у частоті реєстрації порушень ендотеліязалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії визначені при іММЛШ < 100 г/м² і > 170 г/м².

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ И НАРУШЕНИЙ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ В МУЖЧИН ИЗ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ІІ СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – В работе показаны особенности структурного ремоделирования сонных артерий и нарушений сосудодвигательной функции плечевой артерии у мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) ІІ стадии и различной величиной индекса массы миокарда (иММЛЖ). Доказано, что существенные различия между частотой регистрации атеросклеротических бляшек и толщиной интима-медиа сонных артерий наблюдаются между здоровыми лицами и больными ГБ и иММЛЖ > 130 г/м², в то время как у пациентов с ГБ частота атеросклеротических бляшек была значительно выше при иММЛЖ > 170 г/м² по сравнению с иММЛЖ < 100 г/м², а толщина интима-медиа – при иММЛЖ > 170 г/м² по сравнению с иММЛЖ < 170 г/м². Кроме того показано, что между здоровыми лицами и больными ГБ независимо от величины иММЛЖ наблюдаются существенные различия в частоте регистрации нарушений эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии на пробе с декомпрессией и нитроглицерином. Кроме того у больных с ГБ существенные различия в частоте регистрации нарушений эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии определены при иММЛЖ < 100 г/м² и > 170 г/м².

PECULIARITIES OF STRUCTURAL REMODELING OF CAROTIDS AND DISORDERS OF VASOMOTION OF HUMERAL ARTERY IN MEN WITH HYPERTONIC DISEASE OF THE ІІ STADIUM DEPENDING ON THE SIZE OF WEIGHT INDEX OF MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE – In the work there are presented the peculiarities of structural remodeling of carotids and disorders of vasomotion of humeral artery in men with hypertonic disease (HD) of the ІІ stadium and different size of myocardium weight index (WIMLV). It was proved, that substantial differences in the registration frequency of atherosclerotic plaques and in thickness of intima-media carotids there is observed between healthy persons and the sick with HD and WIMLV > 130 g/m², while in patients with HD the frequency of atherosclerotic plaques was considerably higher at WIMLV > 170 g/m² comparing with WIMLV < 100 g/m² and the thickness of intima-media – at WIMLV > 170 g/m² depending on WIMLV < 100 g/m². Moreover it was shown that between healthy persons and

patients with WIMLV there is observed the substantial differences in the registration frequency of disorders of endothelium dependent and endothelium independent vasodilation of humeral artery on the test with decompression and nitroglycerine. From the other hand in patients with HD substantial differences in the registration frequency of disorders of endothelium dependent and endothelium independent vasodilation of humeral artery were determined at WIMLV < 100 g/m² and > 170 g/m².

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, індекс маси міокарда, структурний стан сонних артерій, судинорухова функція плечової артерії, ендотеліальна дисфункція.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, индекс массы миокарда, структурное состояние сонных артерий, сосудодвигательная функция плечевой артерии, эндотелиальная дисфункция.

Key words: hypertonic disease, weight myocardium index, structural state of carotids, vasomotion of humeral artery, endothelium dysfunction.

ВСТУП Значна розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) серед населення України, необхідність тривалого прийому ліків, розвиток тяжких, часто фатальних та інвалідизуючих ускладнень, примушують дослідників продовжувати науковий пошук, направлений на розробку критеріїв прогнозування перебігу, оптимізацію лікування та профілактику цього захворювання. У цьому контексті значну увагу останнім часом приділяють вивченню проблеми гіпертрофії і патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Так, наявність гіпертрофії ЛШ у пацієнтів із АГ підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда в 4 рази, інсульту – в 12 разів і застійної серцевої недостатності – в 14 разів [1, 2]. Натомість досягнення регресу гіпертрофії ЛШ у таких пацієнтів забезпечує зниження ризику серцево-судинної смерті майже в 3 рази.

На сьогодні доведено, що при АГ, крім структурної перебудови міокарда, ремоделюванню підлягають також і артерії резистивного типу, що характеризується гіперплазією і гіпертрофією гладком'язових клітин та фіброзом стінки, розвитком ендотеліальної дисфункції [4, 5]. При інструментальному дослідженні, як правило, визначають потовщення судинної стінки, збільшення індексу інтима-медіа, ригідність судин та зменшення їх здатності до дилатації у відповідь на нейрогуморальні стимули [6, 7, 8, 9]. Структурне ремоделювання судин сприяє зростанню периферичного судинного опору і стимулює подальшу гіпертрофію міокарда [11, 12]. Крім того, на сьогодні доведено ключову роль ендотеліальної дисфункції судин у розвитку та прогресуванні атеросклерозу, виникненні різних серцево-судинних ускладнень [9, 10]. Натомість лишається не з'ясованим питання стосовно характеру співвідношення тяжкості ремоделювання судин

і серця. Продовжують вивчатись можливі патогенетичні зв'язки патологічного ремоделювання серця і судин з іншими клініко-інструментальними та біохімічними маркерами, з'ясовуються можливі фармакологічні мішені впливу на регрес патологічного ремоделювання міокарда і судин. Не піддається жодному сумніву, що саме на останньому має базуватись ефективна антигіпертензивна терапія.

Метою нашого дослідження стала оцінка особливостей структурного ремоделювання сонних артерій і порушень судинорухової функції плечової артерії у чоловіків із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і різною величиною індексу маси міокарда (іММЛШ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження включено 120 чоловіків із ГХ II стадії віком від 35 до 69 у середньому ($53,5 \pm 0,8$) років (основна клінічна маса хворих). Крім того обстежено 28 здорових чоловіків віком від 32 до 65 у середньому ($51,8 \pm 1,8$) років, які склали контрольну групу. Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували: 1) ГХ II стадії I-II ступенів (рівень систолічного АТ < 180 і діастолічного – < 110 мм рт. ст.) за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2007 р.); 2) чоловіча стать і 3) відсутність попереднього ефективного антигіпертензивного лікування ГХ, що і слугувало причиною звернення хворих до лікаря. У якості критеріїв виключення хворих із дослідження розглядали: 1) ГХ I або III стадії; 2) ГХ III стадії; 3) жіночу стать; 4) наявність ІХС (перенесений інфаркт міокарда в анамнезі, стабільна і нестабільна стенокардія) за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2006 р.); 5) хронічну серцеву недостатність (ХСН) ІІА ступеня і вище за М. Д. Стражеска – В. Х. Василенко і рекомендаціями робочої групи Української асоціації кардіологів (2006 р.); 6) порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора; 7) тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет та зловживання алкоголем і тяжкі невропсихічні розлади.

Тривалість гіпертензивного анамнезу в хворих основного масиву коливалась від 2 до 30 і в середньому склала ($11,0 \pm 0,6$) років. У 40,0 % обстежених пацієнтів тривалість ГХ склала до 10 років, у 46,7 % – від 10 до 20 років і лише в 13,3 % – більше 20 років. Практично в половині (48,3 %) обстежених хворих визначали ознаки ХСН I стадії.

Аналіз структури основних чинників ризику свідчив, що хворі контрольної групи були статистично однорідні ($p > 0,05$) з пацієнтами основного складу за віковим показником (вік > 55 років) (32,1 % проти 38,3 %), частотою куріння (46,4 % проти 49,2 %) і порушенням толерантності до глюкози (глюкоза натще $5,6$ – $6,9$ ммоль/л), (14,3 % проти 18,3 %). У свою чергу привертала увагу суттєві відмінності в частоті реєстрації дисліпідемій (холестерин > 5 ммоль/л або холестерин ліпопротеїдів низької щільності > 3 ммоль/л або тригліцериди > 1,7 ммоль/л), (28,6 % проти 59,2 %, $p = 0,004$), абдо-

мінального ожиріння (об'єм талії > 102 см) (10,7 % проти 56,7 %, $p < 0,0001$) і обтяженої серцево-судинної спадковості (серцево-судинні захворювання в батьків – до 55 років у чоловіків і до 65 років – у жінок) (14,3 % проти 60,8 %, $p < 0,0001$) в цих групах хворих. Отже, принциповими відмінностями хворих із ГХ II стадії від здорових людей була значно вища частота реєстрації таких чинників ризику як дисліпідемія, абдомінальне ожиріння і обтяжена серцево-судинна спадковість.

Формування основної клінічної маси хворих відбулось після попереднього обстеження 193 чоловіків із ГХ II стадії і проведення ЕхоКГ-дослідження. Всім хворим було визначено величину іММЛШ за формулою Pen Convention [13]. За допомогою кластерного аналізу було виділено 4 незалежні градації (кластери) величини іММЛШ, що і сприяло виділенню відповідних клінічних груп хворих. Так, першу групу склали пацієнти з величиною іММЛШ < 100 г/м² (18,7 %), другу – 100–130 г/м² (36,3 %), третю – 131–170 г/м² (28,5 %) і четверту – > 170 г/м² (16,6 %). У всі виділені групи свідомо було відібрано по 30 чоловік.

Ехографію зовнішніх і внутрішніх сонних артерій та оцінку судинорухової функції плечової артерії проводили на апараті "Logic 500 Sono Series" (General Electric, Корея) за допомогою методу дуплексного ультразвукового сканування з використанням датчика 7,5 МГц.

При дослідженні сонних артерій визначали: 1) кількість пацієнтів у %, в яких реєстрували хоча б одну атеросклеротичну бляшку; 2) товщину інтимамедіа (ТІМ) в мм; 3) діаметр сонної артерії (D) в мм; 4) відносну товщину сонної артерії (ВТСА) в мм, яка розраховувалась як $2 \cdot \text{ТІМ} / D$; 5) швидкість кровотоку в сонній артерії (V) в м/с; 6) індекс резистентності (RI) і пульсовий індекс (PI). Всі наведені показники визначали як середні значення для правої та лівої сонних артерій.

Ураховуючи, що кількісні показники судинорухової функції плечової артерії не відображають різноманітності реакцій артерії на тлі різних провокаційних проб, ми проаналізували характер реакції плечової артерії на пробі з декомпресією за методикою Целемайера-Соренсена [14] і нітрогліцерином, а саме оцінений характер ендотеліязалежної та ендотелієнезалежної вазодилатації. Останню оцінювали за величиною приросту діаметру плечової артерії (dPA) на 90 с після декомпресії у % за формулою: $\text{приріст dPA} = [(\text{dPA після декомпресії} - \text{dPA вихідний}) / \text{dPA вихідний}] \cdot 100 \%$ і величиною приросту dPA на 3 хв після прийому нітрогліцерину за аналогічною формулою.

Реакцію плечової артерії вважали нормальною (адекватною) при умові післяоклюзійного збільшення dPA > 10 % від вихідного рівня на пробі з декомпресією і > 20 % на тлі прийому нітрогліцерину. При наявності післяоклюзійного збільшення dPA ≤ 10 % і ≤ 20 % від вихідного рівня відповідно реакцію розглядали як знижену, а у разі розвитку вазоконстрикції – як парадоксальну.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної ста-

тистики з використанням програми StatSoft "Statistica" v. 6.0 згідно з рекомендаціями [15, 16]. Отримані результати були представлені: кількісні величини – у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентилів) і відносні величини (відображали частоту ознаки у вибірці) – у вигляді відсотків (%). Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин – U-критерієм Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На рисунку 1 представлено результати аналізу наявності атеросклеротичних бляшок, які визначали при доплерографії зовнішніх і внутрішніх сонних артерій. Спостерігається, що відсоток хворих, у яких реєстрували атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, мав чітку тенденцію до збільшення від контрольної (25,0 %) до четвертої клінічної групи (56,7 %). Привернуло увагу те, що частота реєстрації

атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях у хворих третьої групи (пацієнти з іММЛШ – 130–170 г/м²) була достовірно вищою порівняно з пацієнтами контрольної групи (здорові особи) (53,3 % проти 25,0 %, $p=0,028$). У свою чергу в пацієнтів четвертої клінічної групи (хворі з іММЛШ > 170 г/м²) цей показник вже достовірно перевищив такий у хворих першої клінічної групи (57,6 % проти 30,0 %, $p=0,037$). Отже, отримані нами дані свідчили, що принципові відмінності в частоті реєстрації атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях мають місце між здоровими особами і хворими на ГХ II стадії з величиною іММЛШ > 130 г/м², а також між пацієнтами із ГХ I величинами іММЛШ < 100 г/м² та > 170 г/м².

У таблиці 1 наведено інструментальні параметри, які характеризували структурно-функціональний стан сонних артерій. Привернуло увагу те, що медіана величини ТІМ в більшості обстежених групах не

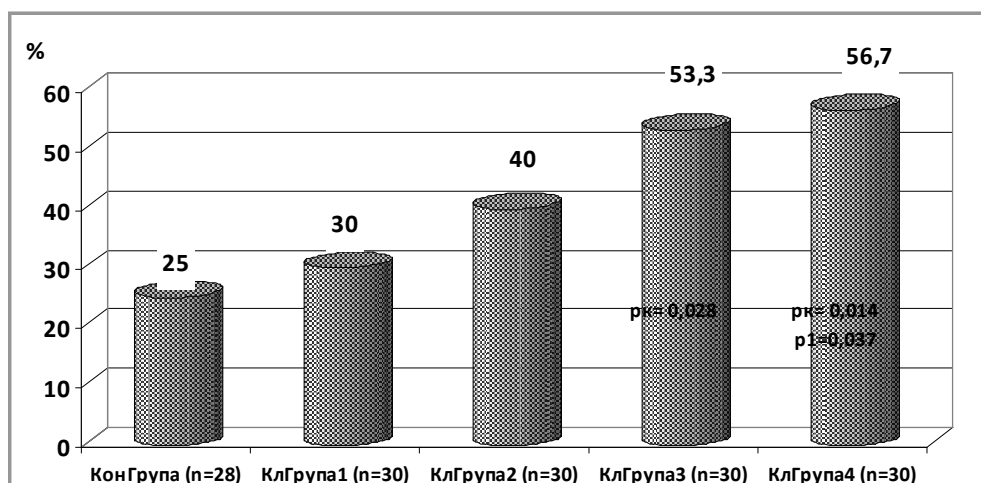


Рис. 1. Частота реєстрації атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях у хворих на гіпертонічну хворобу із різною величиною індексу маси міокарда.

Примітки (тут і на наступних рисунках): 1. КонГрупа – контрольна; КлГрупа1 – перша, КлГрупа2 – друга, КлГрупа3 – третя і КлГрупа4 – четверта клінічна групи; 2. рк – достовірність різниці відсотків по відношенню до контрольної; р1 – 1-ї клінічної групи за критерієм χ^2 .

Таблиця 1. Структурно-функціональний стан сонних артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою і різною величиною індексу маси міокарда

Показники	Контрольна група (n=28)	Клінічні групи хворих			
		перша (n=30)	друга (n=30)	третя (n=30)	четверта (n=30)
ТІМ, мм	0,86 (0,82; 0,98)	0,90 (0,75; 1,00)	0,90 (0,75; 1,05)	0,94 (0,70; 1,10)	1,00 (0,92; 1,20)
P		Рк-3=0,012; Рк-4=0,004; P1-4=0,007; P2-4=0,009; P3-4=0,021			
D, мм	5,9 (5,4; 6,8)	6,2 (5,8; 7,1)	6,0 (5,5; 6,5)	6,2 (5,8; 6,7)	6,3 (5,9; 7,3)
P		Рк-1=0,034; Рк-4=0,016; P2-4=0,046;			
ВТСА	0,29 (0,24; 0,35)	0,28 (0,25; 0,36)	0,28 (0,27; 0,37)	0,29 (0,24; 0,37)	0,33 (0,29; 0,41)
P		Рк-4=0,003; P1-4=0,0007; P2-4=0,0006; P3-4=0,005			
V, м/с	0,69 (0,64; 0,82)	0,77 (0,73; 0,88)	0,87 (0,77; 0,93)	0,84 (0,73; 0,92)	0,84 (0,80; 0,98)
P		Рк-1=0,003; Рк-2<0,0001; Рк-3<0,0001; Рк-4<0,0001; P1-2=0,008; P1-3=0,011; P1-4=0,016			
RI	0,64 (0,62; 0,69)	0,74 (0,73; 0,76)	0,72 (0,72; 0,75)	0,75 (0,73; 0,78)	0,79 (0,75; 0,82)
P		Рк-1=0,0006; Рк-2=0,0008; Рк-3<0,0001; Рк-4<0,0001; P1-4=0,009; P2-4=0,007; P3-4=0,019			
PI	1,78 (1,76; 1,85)	1,90 (1,80; 2,00)	1,92 (1,75; 2,00)	1,94 (1,80; 2,00)	2,02 (1,85; 2,11)
P		Рк-1<0,0001; Рк-2<0,0001; Рк-3<0,0001; Рк-4<0,0001; P1-4=0,013; P2-4=0,021; P3-4=0,036			

Примітки: 1. ТІМ – товщина інтима-медіа; D – діаметр сонної артерії; ВТСА – відносна товщина сонної артерії; V – швидкість кровотоку в сонній артерії; RI – індекс резистентності і PI – пульсовий індекс; 2. Достовірність різниці результатів розрахована за U-критерієм Манна-Уїтні;

перевищувала визначений для популяції норматив (< 0,9 см). Останнє пов'язано, на наш погляд, із включенням у дослідження контингентом хворих, а саме хворих із неускладненим перебігом ГХ (ГХ II стадії). Натомість загальновідомим фактом на сьогодні є наявність тісного зв'язку між величиною ТІМ (характеризує тяжкість ураження судин) і частотою різних серцево-судинних ускладнень [4, 5]. Тому стає зрозумілим, що значне зростання величини ТІМ слід передбачати, насамперед, у пацієнтів із ускладненим перебігом ГХ – пацієнтів із III стадією хвороби, яких не включали ми у заплановане дослідження.

Наведені в таблиці 1 дані показують, що величина ТІМ сонних артерій була суттєво вищою у пацієнтів третьої і четвертої клінічних груп (хворі з іММЛШ > 130 г/м²) порівняно зі здоровими особами (p<0,013). Крім того величина показника в хворих четвертої клінічної групи (хворі з іММЛШ > 170 г/м²) вже значно перевищила величину показника в пацієнтів усіх інших клінічних груп (p<0,022).

Практично аналогічною виглядала ситуація і по відношенню до показника ВТСА, який характеризував середню відносну товщину сонних артерій. Виняток склала відсутність достовірності в величині ВТСА у хворих третьої клінічної і контрольної груп.

Зміни величини внутрішнього діаметра сонних артерій (D) носили дещо хаотичний характер і не піддавались певній логічній інтерпретації. У свою чергу функціональні параметри, які відображали характер внутрішньосудинного кровотоку визначали чітку закономірність змін. Так, величини швидкості кровотоку (V), індексу резистентності (RI) і пуль-

сового індексу (PI) в пацієнтів всіх клінічних груп достовірно перевищили такі в здорових осіб (p<0,004). Крім того величини цих показників у пацієнтів четвертої групи (хворі з іММЛШ > 170 г/м²) суттєво перевищили такі в хворих усіх інших клінічних груп (p<0,037).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про принципові відмінності в величинах показників ТІМ і ВТСА (характеризували структурний стан судинної стінки) між здоровими особами і хворими на ГХ і іММЛШ > 130 г/м² та між пацієнтами із ГХ і іММЛШ < 170 г/м² та > 170 г/м². У свою чергу суттєві розбіжності у функціональних характеристиках (V, RI і PI) спостерігались між здоровими особами і хворими на ГХ не залежно від величини іММЛШ та хворими із ГХ і іММЛШ < 170 г/м² та > 170 г/м². Дані проведеного дослідження демонструють певну залежність між величиною іММЛШ і тяжкістю судинних уражень. При цьому найбільш тяжкі порушення структурно-функціонального стану сонних артерій зареєстровані в хворих із ГХ і іММЛШ > 170 г/м². Крім того результати дослідження показують високу специфічність змін функціональних характеристик (V, RI і PI) резистивних судин для хворих на ГХ.

Ураховуючи, що кількісні показники судинорухової функції плечової артерії не відображають різноманітності реакцій артерії на тлі різних провокаційних проб, ми проаналізували характер реакції плечової артерії на пробі з декомпресією і нітрогліцерином, а саме оцінений характер ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації. Результати аналізу показані на рисунках 2, 3.

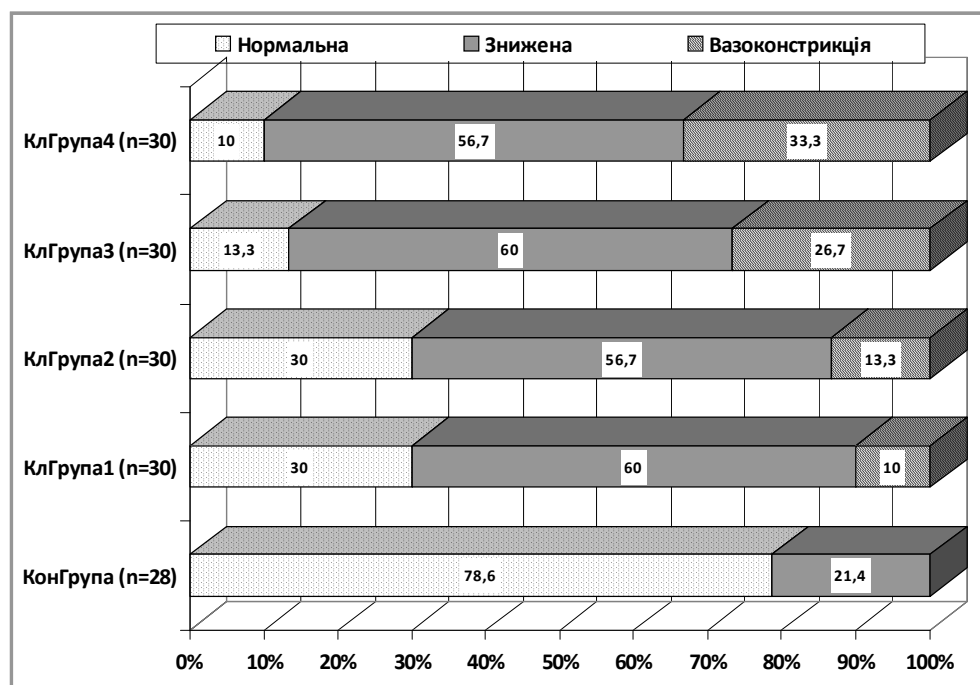


Рис. 2. Характер ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії у хворих на гіпертонічну хворобу із різною величиною індексу маси міокарда.

Примітки: 1. Нормальна реакція – рк-1=0,0002; рк-2=0,0002; рк-3<0,0001; рк-4<0,0001; 2. Знижена – рк-1=0,003; рк-2=0,006; рк-3=0,003; рк-4=0,006; 3. Вазоконстрикція – рк-2=0,045; рк-3=0,003; рк-4<0,0001; р1-4=0,028.

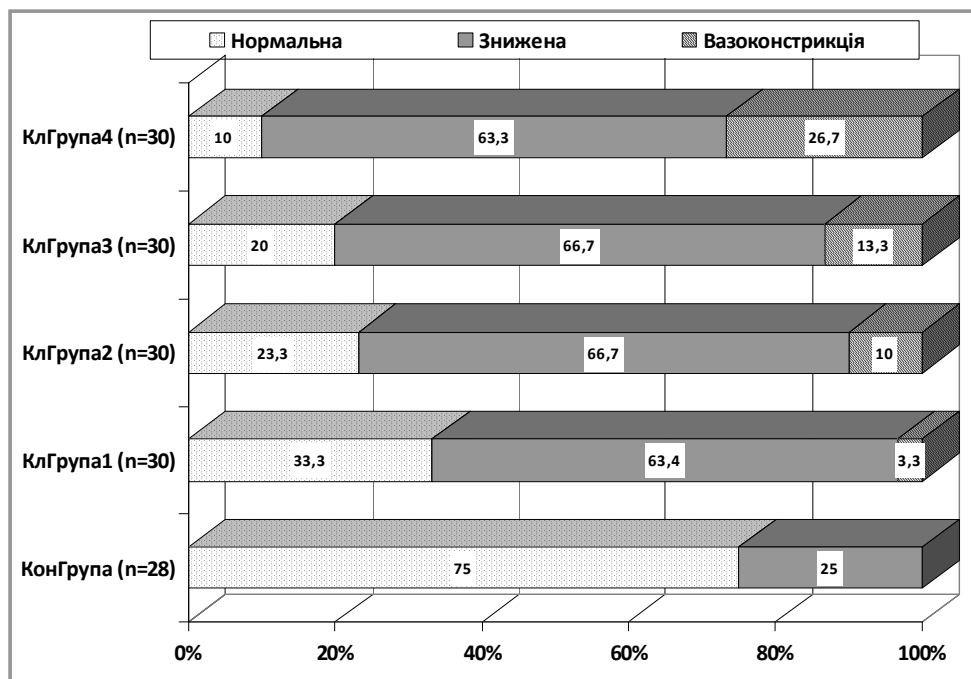


Рис. 3. Характер ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії у хворих на гіпертонічну хворобу із різною величиною індексу маси міокарда.

Примітки: 1. Нормальна реакція – рк-1=0,002; рк-2=0,0001; рк-3<0,0001; рк-4<0,0001; р1-4=0,028; 2. Знижена – рк-1=0,003; рк-2=0,002; рк-3=0,002; рк-4=0,003; 3. Вазоконстрикція – рк-3=0,045; рк-4=0,003; р1-4=0,011.

Спостерігалось (рис. 2), що в здорових осіб у більшості випадків (78,6 %) реєстрували нормальну і у 21,4 % хворих знижену реакцію плечової артерії на декомпресію. Парадоксальну вазоконстрикцію не визначали в жодного пацієнта контрольної групи.

У хворих на ГХ II стадії характер ендотелійнезалежної вазодилатації радикально змінювався, а саме суттєво зменшувався відсоток нормальної (до 10,0–30,0 %) і зростав відсоток зниженої реакції (до 56,7–60,0 %) і вазоконстрикції (до 10,0–33,3 %), що носило статистичну достовірність по відношенню до контрольної групи хворих ($p < 0,046$).

Аналіз між клінічними групами хворих показав, що в пацієнтів третьої і четвертої (пацієнти з іММЛШ > 130 г/м²), на відміну від пацієнтів першої і другої клінічних груп (пацієнти з іММЛШ < 130 г/м²), реєстрували меншу (з тенденцією до достовірності) частоту нормальної реакції (13,3 % і 10,0 % проти 30,0 % і 30,0 % відповідно, $p=0,053$) і суттєво вищу – вазоконстрикцію (26,7 % і 33,3 % проти 10,0 % і 13,3 % відповідно, достовірність визначена лише між першою і четвертою клінічними групами, $p=0,028$).

Аналогічну ситуацію визначали і при аналізі характеру ендотелійнезалежної вазодилатації в різних клінічних групах хворих (рис. 3). Так, спостерігалось, що в здорових осіб у більшості випадків (75,0 %) реєстрували нормальну і у 25,0 % хворих – знижену реакцію плечової артерії на пробі з нітрогліцерином. Парадоксальну вазоконстрикцію, як і у випадку з ендотелійзалежною вазодилата-

цією, не визначали в жодного пацієнта контрольної групи.

У хворих клінічних груп характер ендотелійнезалежної вазодилатації радикально змінювався, порівняно з контрольною групою хворих, а саме суттєво зменшувався відсоток нормальної (до 33,3–10,0 %) і зростав відсоток зниженої реакції (до 63,4–66,7 %) і вазоконстрикції (до 3,3–26,7 %), що носило статистичну достовірність по відношенню до контрольної групи хворих ($p < 0,046$). Виняток склали пацієнти з вазоконстрикцією, частота реєстрації якої була суттєво нижчою лише порівняно з хворими третьої і четвертої клінічних груп.

Аналіз між клінічними групами хворих демонстрував, що принципові відмінності визначались між хворими першої (пацієнти з іММЛШ < 100 г/м²) і четвертої клінічних груп (пацієнти з іММЛШ > 170 г/м²) за частотою реєстрації нормальної реакції (33,3 % проти 10,0 %, $p=0,028$) і вазоконстрикції (3,3 % проти 26,7 %, $p=0,011$).

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють певний зв'язок між тяжкістю структурного ремоделювання ЛШ, характером судинних уражень і порушеннями судинорухової функції. Наявність ендотеліальної дисфункції, яка характеризується зниженням реакції плечової артерії у відповідь на декомпресію, відображає наявність структурного ремоделювання резистивних судин під впливом високого АТ [7, 10]. Крім того ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу та забезпечує прогностичну значимість для наступних

серцево-судинних подій [6, 9]. З іншого боку, зниження ендотелійзалежної вазодилатації при АГ розглядають в якості гіпотези про первинне порушення синтезу NO в генезі захворювання. З погляду на це можливо допустити, що структурне ремоделювання міокарда і судин та ендотеліальна дисфункція є паралельними патогенетичними ланками одного і того ж процесу [17].

У той же час лишається не з'ясованим, які клінічні маркери (гіпертрофія ЛШ, структурне ремоделювання судин або судинорухова функція) повинні бути провідними чинниками в прогнозуванні перебігу АГ і підборі ефективної антигіпертензивної терапії на даний час.

ВИСНОВКИ 1. У чоловіків із ГХ II стадії визначено певну залежність між характером судинних уражень і величиною іММЛШ. Суттєві відмінності в частоті реєстрації атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях виявлені між здоровими особами та хворими на ГХ і іММЛШ > 130 г/м², а також між пацієнтами із ГХ і іММЛШ < 100 г/м² та > 170 г/м².

2. Суттєві відмінності у величинах показників ТІМ і ВТСА, які характеризували структурний стан сонних артерій, реєстрували між здоровими особами та хворими із ГХ і іММЛШ > 130 г/м², та між хворими із ГХ і іММЛШ < 170 г/м² та > 170 г/м². Натомість суттєві розбіжності в величинах показників V, RI і PI, які характеризували функціональний стан сонних артерій, спостерігали між здоровими особами і хворими на ГХ не залежно від величини іММЛШ та хворими із ГХ і іММЛШ < 170 г/м² та > 170 г/м².

3. У хворих на ГХ II стадії не залежно від величини іММЛШ, порівняно зі здоровими особами, визначають ознаки порушення ендотелійзалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії, що характеризується суттєвим зменшенням частоти реєстрації нормальної та збільшенням зниженої реакції і вазоконстрикції на пробі з декомпресією і нітрогліцерином. У хворих на ГХ достовірні відмінності в частоті реєстрації нормальної реакції і вазоконстрикції визначені лише між пацієнтами з іММЛШ < 100 г/м² і > 170 г/м².

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension / R. B. Devereux, K. Wachtell, E. Gerds [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
2. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial / R. Devereux, B. Dahlöf, E. Gerds [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1456–1462.
3. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study / E. Gerds, L. Oikarinen, V. Palmieri [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 739
4. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1118–1122.
5. Heerkens E. H. J. Integrins, vascular remodeling and hypertension / E. H. J. Heerkens, A. S. Izzard, A. M. Heagerty // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 1–4.
6. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, H. Krohn [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.
7. Park J. B. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension / J. B. Park, F. Charbonneau, E. L. Schiffrin // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 415–420.
8. Park J. B. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension / J. B. Park, E. L. Schiffrin // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 921–930.
9. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 191–196.
10. Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patient / F. Perticone, R. Maio, R. Ceravolo [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1991–1996.
11. Schmieder Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects / M. P. Schlaich, H. P. Schobel, K. Hilgers, R. E. // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 85. – P. 1199–1206.
12. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S. J. Zieman, V. Melenovsky, D. A. Kass // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.
13. Трансторакальна ехокардіографія : методика исследования и клиническая интерпретация / В. А. Бобров, В. Н. Чубуцкий, Ю. А. Иванов, В. И. Павлюк. – К., 1998. – 80 с. ил.
14. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 1468–1474.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных : применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
17. Соболева Г. Н. Функциональное состояние эндотелия и гипотензивная терапия: влияние эналаприла (год лечения) у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / Г. Н. Соболева, Т. В. Балахонова, А. Н. Рогоза // Практикующий врач. – 2000. – №18 (2). – С. 40–42.

Отримано 17.03.11

ХІРУРГІЯ

УДК 616.1-005.96-089:617.57/.58

©І. М. Щербінін

ТОВ Центр лімфохірургії ім. М. П. Шматкова

ЗМІНИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В ШКІРІ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЛІМФЕДЕМИ КІНЦІВОК

ЗМІНИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В ШКІРІ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЛІМФЕДЕМИ КІНЦІВОК – У роботі представлено матеріали вивчення стану капілярного кровообігу в шкірі та роль його механізмів при різних стадіях лімфедематозного ураження тканин кінцівок. 81 пацієнтові із лімфедемою після безуспішного консервативного лікування виконали міні-інвазивні оперативні втручання. Пацієнтів було поділено на три групи (48 хворим накладено лімфовенозний анастомоз (ЛВА) і проведено пункційну дренажальну операцію (ПДО) проведеними спіральноподібними дренажами, 31 хворому до накладання ЛВА та ПДО додано ліпосакцію, і 22 накладено ЛВА та проведено відкриту дренажальну операцію (ВДО). Кровообіг в шкірі реєструвався методом лазерної доплерівської флоуметрії. Нами висвітлено феномен стійкого підвищення перфузійного індексу, зниженого дооперативно, після проведеної ліпосакції. Наряду із підвищенням мікроциркуляції в шкірі також зменшилася частота інфекцій шкіри і целюліту.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛИМФЕДЕМЫ КОНЕЧНОСТЕЙ – В статье представлены материалы изучения состояния капиллярного кровообращения в коже и роль его механизмов при различных стадиях лимфедематозного поражения тканей конечностей. 81 пациент с лимфедемой после безуспешного консервативного лечения подверглись миниинвазивному оперативному лечению. Пациенты были разделены на три группы (48 больным наложен лимфовенозный анастомоз (ЛВА) и произведена пункционная дренирующая операция (ПДО) проведенными спиралевидными дренажами, 31 больному наложение ЛВА и ПДО дополнено липосакцией, и 22 наложен ЛВА и произведена открытая дренирующая операция (ОДО). Кровоток в коже регистрировался методом лазерной доплеровской флоуметрии. Нами выявлен феномен стойкого увеличения перфузионного индекса, пониженного дооперационно, после произведенной липосакции. Наряду с увеличением микроциркуляции в коже также уменьшилась частота инфекций кожи и целлюлита.

THE CHANGES OF SKIN MICROCIRCULATION AT LIMB LYMPHEDEMA SURGICAL TREATMENT – This paper presents a review of the status of skin microvascular bed and the hemodynamic mechanisms of blood circulation and its role on different stages of lymphedematous damaged tissues. Eighty one patients with limb lymphedema after conservative treatment underwent miniinvasive operations. Patients were divided on three groups (lymphovenous anastomosis and puncture subcutaneous drainage – 48, lymphovenous anastomosis and puncture drainage + liposuction – 31, and 22-lymphovenous anastomosis and opened draining operation). Skin blood flow was recorded with laser Doppler flowmetria imaging (LDF). We indicated increased total blood flow in the lymphedematous limbs, we found reduced superficial skin blood flow preoperatively. Along with increased skin blood flow, the frequency of skin infections and cellulitis also decreased.

Ключові слова: лімфедема, хірургічне лікування, мікроциркуляція.

Ключевые слова: лимфедема, хирургическое лечение, микроциркуляция.

Key words: lymphedema, surgical treatment, microcirculation

ВСТУП Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні хворих із лімфедемою, існуючі способи консервативного й оперативного лікування недостатньо ефективні, а резекційні операції є травматичними, і часто призводять до розвитку ускладнень. Підбадьорюючі результати було отримано після впровадження в клінічну практику операцій щодо створення лімфовенозних і лімфонодуловенозних анастомозів. У рішеннях останніх з'їздів і симпозіумів, присвячених цій проблемі, відзначено перспективність цього напрямку в лікуванні лімфатичних набряків. Однак ці втручання приносять полегшення далеко не усім хворим [1, 2] і часто мають лише тимчасовий ефект. Соціальна значимість проблеми визначається тим, що хворі на вторинний лімфостаз кінцівок знаходяться, в основному, у віці найбільшої працездатності та соціальної активності [3]. У сучасних умовах усіма клініцистами, безперечно, визнається, що підвищення ефективності лікування хворих можливо при комплексній оцінці причин, характеру й проявів лімфедери, однак до сьогодні відсутні об'єктивні способи оцінки значимості численних діагностичних методів і конкретних критеріїв у виборі способу оперативного й консервативного лікування, у тому числі базованих на оцінці мікроциркуляції в уражених тканинах [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В ТОВ Центрі лімфохірургії ім. М. П. Шматкова за період з 2000 по 2010 роки знаходилися на лікуванні 134 пацієнти з клінікою лімфедери кінцівок: 6 – з первинною лімфедемою і 128 – із вторинною, з яких у 41 причиною захворювання мали місце загальнохірургічні запальні процеси з ураженням лімфатичних колекторів кінцівок (бешиха), ХЛВН, травми тощо, 49 жінок із лімфедемою внаслідок післямастектомічного синдрому і 38 хворих, оперованих раніше з приводу онкологічного захворювання, але при огляді не менш ніж через 4,5 роки не мали ознак прогресування захворювання. 8 пацієнтам проводили комплексне консервативне лікування за методикою Центру, що пропонували й оперованим хворим на етапі реабілітаційного лікування. Оперовано 126 хворих: 18 виконано травматичні резекційні операції, в основі яких є дермоліпектомія з вільною шкірною автотрансплантацією на утворений після висічення рановий дефект, а 108 піддалися малоінвазивним оперативним втручанням за оригінальними методиками, розробленими у Центрі. Нами виділено три групи вивчення щодо

характеру проведеного втручання. Хворим першої групи (22 пацієнти) виконували накладання безшовного лімфовенозного анастомозу (ЛВА) за методикою Центру і відкрито лімфодренуючу операцію (ВДО). Другу групу (48 чоловік) склали хворі, яким проводили накладання ЛВА і пункційну лімфодренуючу операцію із проведенням підшкірно спіральноподібних дренажів (ПДО). Хворим третьої групи (38 пацієнтів) виконували комплексне оперативне лікування, що поєднувало резекційний і дренажний способи – ліпосакцію (ЛС), накладання безшовного ЛВА й ПДО. Всього 108 хворим виконано 352 операції.

Періодична зміна обсягу тканини, описана Сатерлендом, однозначно пов'язана з характеристиками кровообігу, відбитими в мікроциркуляторному ложі. Стан мікроциркуляторного русла у хворих на лімфедему оцінювали на підставі результатів лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ). Метод полягає в реєстрації відбитого від еритроцитів, що рухаються світла. При взаємодії з тканиною у відбитому сигналі з'являється складова, пропорційна швидкості руху еритроцитів у судинах (ефект Доплера). Нами проведено порівняльну оцінку капілярного кровообігу в шкірі нормальної і лімфедематозно ураженої кінцівки до і після операції. З цією метою ми використовували ЛДФ у пацієнтів із 1–2 стадіями захворювання, що не мали явищ шкірних інфекцій і трофічних розладів на момент дослідження. У першій групі таких хворих було 12, а в другій групі – 21. У третій групі 17 пацієнтам з 38, що мали ураження тільки однієї кінцівки, виконували сполучно-резекційну й дренажальну методику операції. Контроль становили 8 пацієнтів, що одержували консервативне лікування. За стандарти показників мікроциркуляції взято результати ЛДФ 10 практично здорових людей (середній вік – $22,6 \pm 3,2$ років).

Капілярний кровообіг у пацієнтів досліджували на рівні середньої третини передпліччя, плеча, голілки і стегна приладом “ЛАКК-02” (НВО “ЛАЗМА”, м. Москва) при постійній температурі ($23,4 \pm 0,8$) °С. Хвильоводний оптичний зонд прикріплювали до поверхні шкіри за допомогою спеціального двостороннього липкого диска. Перед початком дослідження хворий спокійно лежав на оглядовому столі протягом приблизно 5 хв для адаптації, або зручно всідався на стільці з опорою передпліччя на стіл. Після цього проводили автокалібровку і збирали дані. Розглядали фоновий стан, а також проводилися функціональні проби при затримці подиху і гіпервентиляції. Виміри починали з контралатеральної кінцівки, що служила контролем. Під час вимірів після операції знімали компресійний одяг. Фіксацію даних від ураженої кінцівки проводили приблизно через 20 хв після зняття компресії.

Оцінювали: показник мікроциркуляції (ПМ), що характеризує середній струм еритроцитів в одиниці об'єму тканини у ділянці, що зондується, за інтервал часу реєстрації, коефіцієнт варіації (Кv), СКВ – середнє квадратичне відхилення амплітуди коливань кровообігу від ПМ, що характеризує тимчасову мінливість мікроциркуляції. Амплітуда α -ритмів

($A\alpha$), амплітудний показник ALF повільних коливань, що характеризує активні механізми мікроциркуляції, що зумовлені міогенною і нейрогенною активністю прекапілярних вазомоторів, зумовлених як ALF/ПМЧ100 % і власне судинним тонузом – ALF/СКОЧ100 %. Рівень швидких (АНF) і пульсових (АС) коливань, пасивний механізм кровообігу в системі мікроциркуляції: серцевий ритм флуктуацій (ACF/СКОЧ100 %) і респіраторний ритм флуктуацій (АНF/СКОЧ100 %), індекс ефективності мікроциркуляції – $ALF/(ACF+АНF)$.

Дані віддаленого післяопераційного антропометричного контролю через 3, 6, 12 місяців і 3,5 роки вдалося отримати в 23 (74,19 %) за допомогою використання анкетування. А ось для очного контрольного огляду з'явилися ледве більш половини первинно обстежених хворих з лімфедемою – 16 (51,61 %) або 42,11 % з числа хворих, яким виконували ліпосакцію. Переважно це були пацієнти, оперовані з приводу післямастектомічної лімфедеди верхньої кінцівки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі параметрів виходили з того, що ступінь перфузії на рівні мікроциркуляції залежить від багатьох чинників, що впливають на оптичну проникність лазерного променя, наприклад, товщина, індурація, пігментація шкіри. Для усунення впливу цих чинників при оцінці стану мікроциркуляторного русла використовували показник співвідношення ПГ (показник співвідношення серцевого ритму) / МГ (повільнохвильової модуляції), що характеризує механічну провідність тканини, тобто зміни гідратації тканин. При цьому інтенсивність пульсової хвилі не мінялася. Таким чином, ми одержуємо можливість діагностувати збільшення в тканині набряку і фіброзу шляхом реєстрації трансльованих повільних ритмів ЛДФ-грами.

ЛДФ дозволяє виявити зміни мікроциркуляторного русла, характерні для різних форм лімфедемі кінцівок, а також визначити стадію захворювання, на підставі зростання набряку і фіброзу в м'яких тканинах.

З перебігом захворювання, при негативній клінічній динаміці, показник співвідношення ПГ/МГ знизився (I стадія – 1,48, II стадія – 0,83, III стадія – 0,28 при нормі 2,5). При оцінці, виходячи з етіології, яка призвела до розвитку лімфедеди, показники мікроциркуляції у хворих на первинну лімфедему вірогідно практично не відрізнялися від показників у контрольній групі, тоді як при вторинній етіології страждав стан гіпоперфузії (табл. 1).

За даними ЛДФ, встановлена локальна гіпоксія тканин при збільшенні припливу крові в мікроциркуляторне русло, що свідчило про пригнічення кровообігу й активацію артеріоловеноулярного шунтування, що викликає ішемізацію тканин і сприяє формуванню трофічних розладів. Установлено зміни на рівні всіх ланок мікроциркуляції: артеріол, капілярів і венул. Виявлено зниження активних механізмів модуляції кровообігу: зниження на 32 % ($p < 0,05$) тонузу артеріол (ALF/СКОЧ100 %), зменшення на 61 % ($p < 0,01$) активності прекапілярних вазомоторів (ALF/ПМЧ100 %), що свідчило

Таблиця 1. Показники мікроциркуляції у хворих на лімфедему

Показники	Первинна лімфедема (n=5)	Вторинна лімфедема		
		при хірургічній патології і ХЛВН (n=15)	післятравматична (в тому числі після онкооперацій) (n=15)	здорові (n=10)
ПМ	5,27±0,11	4,0±0,05*	4,1±0,1*	5,2±0,12
Kv	10,1±1,8	12,4±3,7	11,6±1,9	11,4 ± 0,5
Аб	10,1±1,2	9,9±1,7*	11,6±2,2	12,9±1,8
A _{CF}	11,0±1,0*	7,9±1,3**	9,0±1,7	9,9±1,2
A _{CF}	8,8±0,7	5,9±1,0*	6,9±1,3	7,3±0,9
A _{CF}	6,7±0,4*	3,9±0,6*	4,2±1,1	4,9±0,7

Примітки: 1. ** – вірогідність розходжень від контрольних даних $p < 0,01$; 2. * – вірогідність розходжень від контрольних даних $p < 0,05$.

про стаз на рівні прекапілярів. Пригнічення механізму активної регуляції кровообігу супроводжувалося компенсаторним зростанням ролі пасивних механізмів. Підвищення флуктуацій кровообігу, синхронізованих із дихальним ритмом (АНФ/СКОЧ100 %) і серцевим ритмом (АСФ/СКОЧ100 %) свідчили про застійні явища у веноулярній і капілярній ланках мікроциркуляції. На застій крові на рівні венул вказував збільшений на 30 % ($p < 0,01$) показник базального кровообігу (ПМ). Достовірне зниження на 57 % індексу ефективності мікроциркуляції (ІЕМ) вказувало на зменшення перфузії тканин (табл. 2).

Про зменшення застійних явищ у веноулярній ланці мікроциркуляції свідчило також зниження первинно підвищеного базального кровообігу, більш виражене в третій групі хворих – на 14,12 % ($p < 0,01$), у другій групі – на 12,5 % ($p < 0,05$), у першій групі тільки на 9,4 % ($p < 0,05$). У групі консервативної терапії (КТ) достовірних розходжень не вияв-

лено. Підвищення первинно зниженого індексу ефективності мікроциркуляції більш виражено в третій групі – на 97,22 %, у другій групі – на 72 % ($p < 0,01$), у третій групі – на 41 % ($p < 0,05$); у групі КТ – на 23,4 % ($p > 0,05$).

За даними ЛДФ, при комплексному лікуванні в третій групі встановлено збільшення первинно зниженого тону артеріол з 39,7 % ($p < 0,05$) до 51 % ($p < 0,01$), підвищення активності прекапілярних вазомоторів з 92 % ($p < 0,05$) до 121 % ($p < 0,01$), що вказує на зменшення застою на рівні прекапілярів, зменшення флуктуацій кровообігу, синхронізованих із серцевим ритмом з 28,1 % ($p < 0,01$) до 37,7 % ($p < 0,01$) і зниження первинно підвищеного базального кровообігу з 12,5 % ($p < 0,05$) до 14,2 % ($p < 0,01$), що вказує на зменшення застійних явищ на рівні капілярів і венул, підвищення первинно зниженого індексу ефективності мікроциркуляції з 72 % ($p < 0,01$) до 97 % ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення гіпоксії і поліпшення перфузії тканин.

Таблиця 2. Динаміка показників ЛДФ у хворих на лімфедему під впливом різних методів лікування до його початку і через 5 діб

Показник	Перша група (ВДО +ЛВА) (n=12)		Друга група (ПДО +ЛВА) (n=21)		Третя група (ЛС+ПДО +ЛВА) (n=17)		Група КТ (n=8)	
	до операції	після операції	до операції	після операції	до операції	після операції	до операції	після операції
ПМ	5,0± 0,15	4,53± 0,1*	5,3± 0,17	4,64± 0,13*	5,1±0,1	4,38± 0,1**	5,2± 0,12	5,0±0,1
ІЕМ	0,68± 0,09	0,96± 0,08*	0,66± 0,08	1,14± 0,1**	0,72± 0,1	1,42± 0,12**	0,64± 0,05	0,79± 0,06
ALF/СКОЧ 100 %	94,1± 2,1	114,2± 2,3*	95,3± 1,8	133,2± 2,5*	95,1± 2,2	144,2± 3,2**	85,7± 2,1	91,6± 2,2
АНФ/СКО Ч100 %	66,4± 2,6	53,8± 2,3**	65,1± 2,1	50,1± 2,01**	57,1± 2,2	47,3± 1,9**	57,14± 2,8	50,12± 2,1
АСФ/СКОЧ 100 %	82,3± 2,6	57,1± 2,4**	80,7± 2,3	58± 2,1**	78,2± 2,6	49,3± 2,1**	81,1±3,2	72,3± 2,5
ALF/ПМЧ 100 %	3,4±0,6	5,6± 0,7*	3,12± 0,6	6±0,9*	3,8±0,9	8,4± 2,1**	3,5±0,4	4,9±0,7
Kv, (N 11,43 ± 0,51 %)	8,41± 0,61	9,73± 0,67	8,21± 0,61	10,40± 0,72*	8,16±0,64	10,67± 0,61**	8,44± 0,62	9,58± 0,74
РКК, (N 248,61 ±13,01 %)	212,11± 5,19	230,48± 5,11*	210,34± 4,83	239,03± 5,20**	210,18± 4,30	244,85± 4,75**	211,86± 5,26	224,42± 5,44

Примітки: 1. ** – вірогідність розходжень від контрольних даних $p < 0,01$; 2. * – вірогідність розходжень від контрольних даних $p < 0,05$.

Коефіцієнт варіацій (K_v), первинно знижений у всіх пацієнтів, недостовірно збільшився на 9,8 % і 15,7 % відповідно. У групах хворих, лікування яких поєднувало видалення і дренажування патологічно змінених тканин, поліпшення мікроциркуляції за даними ЛДФ відбилися в достовірній динаміці у переважної кількості показників. Так, у пацієнтів другої групи спостерігалось не тільки статистично значиме збільшення резервного капілярного кровообігу (РКК) в ділянці стегна і голілки (на 13,6 % і 11,0 % відповідно), але і коефіцієнта варіацій (K_v) (на 26,7 % і 20,9 % відповідно).

У хворих третьої групи із комплексним хірургічним лікуванням також спостерігалось статистично значиме збільшення РКК в ділянці стегна і голілки (на 16,5 % і 8,3 % відповідно), K_v – (на 30,8 % і 30,4 % відповідно).

Найбільший інтерес для нас безсумнівно представляло дослідження не тільки безпосередніх змін мікроциркуляції в шкірі лімфедематозно зміненої кінцівки при використанні запропонованого нами модифікованого способу ліпосакції, але й показники у віддалені терміни після операції. Лікування, застосоване в першій групі, вплинуло на показники, що демонструють можливості організму регулювати мікроциркуляцію крові. У другій групі відзначалась достовірна зміна Mm і IEM мікроциркуляції: на 43,6 % (4,78 пф. од.) і 33,3 % (0,64 пф. од.) відповідно. K_v і $\Sigma\sigma$ також підвищувалися, але недостовірно – на 22,8 % (4,23 пф. од.) і 21,7 % (0,28 пф. од.) відповідно. У третій групі реєструвалось достовірне збільшення Mm мікроциркуляції і IEM – на 50,5 % (5,7 пф. од.) і на 41,4 % (0,6) пор. од. відповідно. K_v і $\Sigma\sigma$ також підвищувалися, але недостовірно, – на 24,1 % (4,28 пф. од.) і 20,6 % (0,22 пф. од.) відповідно.

У другій групі інтенсивність лімфореї не зазнала яких-небудь змін. У третій групі в 60 % відзначене значне зменшення інтенсивності відділення лімфи з більш швидким її повним припиненням у 98 % пацієнтів. За даними реовазографії відзначене поліпшення венозного відтоку в дистальних відділах кінцівок: зменшення тривалості β -хвилі з 20 % ($p < 0,01$) до 27 % ($p < 0,01$), зниження діастолічного індексу з 19 % ($p < 0,01$) до 21% ($p < 0,01$), підвищення реографічного індексу з 66,6 % ($p < 0,01$) до 100 % ($p < 0,01$) внаслідок зменшення набряку кінцівки.

З огляду на те, що для огляду протягом 3,5 років через особливості контингенту оперованих хворих, з'явилися не всі, а в основному дані, отримані поштою у відповідях на розіслані анкети. З обстежених у віддалений період переважали хворі на лімфедему рук, більшості з яких ЛДФ удалось провести тільки в перший рік після операції. Середній рівень співвідношення до первинного показника перфузії в лімфедематозно ураженої кінцівки був 1,64 (0,91 в ділянці передпліччя і 0,93 на плечі). Відповідні дані співвідношення здорової кінцівки були 1,80, 1,09 і 0,99. Доопераційні середні відношення були 1,01, 0,90 і 0,92 відповідно.

При дослідженні показників ЛДФ у хворих третьої групи, в лімфедематозно ураженій кінцівці після

ліпосакції було зафіксовано значне збільшення кровообігу за даними шкірної мікроциркуляції, чого не було на контралатеральній руці. Середні відношення були 1,03, 1,01 і 1,15 через 3 місяці, і 1,06, 1,05 і 1,07 через 12 місяців після операції.

Взаємозв'язок між капілярним кровообігом і підшкірним жиром не цілком розкрито, і, відповідно, дані іноді важко інтерпретувати. Чим товстіший шар підшкірної жирової клітковини, тим менший кровообіг у розрахунку на грам тканини. У лімфедематозно ураженій руці ми відзначили зниження шкірної мікроциркуляції порівняно із неуразеними кінцівками в передопераційний період незалежно від проведеного раніше консервативного лікування. Потовщена набрякла шкіра змінює судинну архітектуру, у такий спосіб обмежуючи ЛДФ зондування самим поверхневим рівнем капілярів. Зменшена щільність капілярів здається малоімовірним поясненням фактові ослаблення перфузії, оскільки багато дослідників описують навпаки неоваскуляризацію при лімфедемі [5]. Збільшене число капілярних елементів, у комбінації з ущільненням кровосносних судин у шкірі після скорочення обсягу, може бути фактом, що пояснює стан гіперперфузійного впливу ліпосакції. Крім того видалення з інтерстиціального матриксу лімфедематозно змінених тканин, депонованих там макромолекул, повинно збільшити транскapілярний білковий осмотичний градієнт тиску й у такий спосіб сприяти реабсорбції тканинної рідини назад у кровообіг. Ліпосакція стійко збільшувала кровообіг у мікроциркуляторному руслі. Реактивна гіперемія як явище, можливо пояснює підвищені показники перфузії через 3 місяці. Однак це явище з меншою можливістю пояснює стійку інтенсифікацію мікроциркуляції в шкірі через 12 місяців після ліпосакції.

Поліпшений поверхневий кровообіг у шкірі залишається ймовірним поясненням сприятливого впливу ліпосакції на захворюваність целюлітом. Існує первинно ослаблення кровообігу в шкірі було чинником недостатності для захисту від розвитку інфікування при найменшій травматизації лімфедематозної кінцівки. При наявності шкірних ускладнень у першій групі рецидивування бешихового запалення в терміни спостереження від 6 до 12 місяців відзначено в 3 (13,64 %), уперше виникла бешиха в 2 (9,09 %), у той час як у другій групі відзначалось тільки рецидивування бешихи в 7 (14,58 %). У третій групі зареєстровано рецидивування бешихи тільки в 3 (7,89 %). При наявності виразкових дефектів при комплексному лікуванні в третій групі загоєння проявилось підвищенням швидкості епітелізації, а також збільшенням кількості епітелізованих виразок з 50 % до 63,3 %.

ВИСНОВКИ ЛДФ дозволяє виявити зміни мікроциркуляторного русла, характерні для різних форм лімфедемі кінцівок, а також визначити стадію захворювання, на підставі зростання набряку й фіброзу в м'яких тканинах. Безсумнівно, стійке поліпшення мікроциркуляції в шкірі є чинником зміни умов для репарації тканин після ліпосакції, що дозволило констатувати зниження числа рецидивів бешихи і шкірних інфекцій за рахунок по-

ліпшення стану місцевого імунітету. Скорочення обсягу лімфедематозно змінених, можливо вже колонізованих тканин шляхом ліпосакції, ймовірно зменшує резервуар білкового живильного середовища для надмірно швидкої інвазії хронічної інфекції. Крім того носіння захисного компресійного одягу, ймовірно, робить пацієнта менш схильним до мікротравм й інших пошкоджень шкіри.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бубнова Н. А. Диагностика и лечение хронической лимфеновенозной недостаточности нижних конечностей / Н. А. Бубнова, С. В. Петров, А. С. Смирнов, О. В. Фионик // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2001. – Т. 161, № 1. – С. 17–21.

2. Покровский А. В. Возможности резекционных и аспираци-

онных хирургических вмешательств в комплексном лечении пациентов с лимфедемой конечностей / А. В. Покровский, Т. В. Савченко, С. В. Сапелькин // Тезисы докладов II съезда лимфологов России. – СПб., 2005. – С. 232–233.

3. Бородин Ю. И. Методы профилактической лимфологии в программах оздоровления женщин / Ю. И. Бородин, Е. В. Старкова, В. В. Асташов и др. // Тезисы докладов II съезда лимфологов России. – СПб., 2005. – С. 42–43.

4. Фионик О. В. Стандарты в лечении лимфедемы нижних конечностей / О. В. Фионик, А. Ю. Семенов, Н. А. Бубнова, В. С. Петров // Тезисы докладов лимфологов России. – СПб., 2005. – С. 324–325.

5. Roberts C. C. Skin microvascular architecture and perfusion studied in human postmastectomy oedema by intravital videocapillaroscopy / C. C. Roberts, A. W. Stanton, J. Pullen [et al.] // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1994. – Vol. 14. – P. 237–234.

Отримано 16.03.11

**ВМІСТ СУБПОПУЛЯЦІЙ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ОСІБ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ТА
ДЕСТРУКТИВНО-ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНИМИ З
ПЕРСИСТУЮЧОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

ВМІСТ СУБПОПУЛЯЦІЙ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ОСІБ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ТА ДЕСТРУКТИВНО-ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНИМИ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ – Дані, наведені у статті, вказують на вірогідну участь вірусу герпесу в розвитку і перебігу різних форм пародонтиту. Віруси герпесу можуть викликати захворювання тканин пародонта безпосередньо – як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і в результаті опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму. Виявлені зміни свідчать про розвиток вірусіндукованих місцевих імунних порушень, які максимально проявляються в кількісній і функціональній недостатності Т-клітинної ланки імунітету і в нездатності протівірусного захисту.

СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ЛИЦ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ И ДЕСТРУКТИВНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ – Данные, приведенные в статье, указывают на вероятное участие вируса герпеса в развитии и течении различных форм пародонтита. Вирусы герпеса могут вызывать заболевания тканей пародонта напрямую – как результат поражения вирусом и его репликацией в организме, так и в результате косвенного воздействия вирионов на систему защиты организма. Выявленные изменения свидетельствуют о развитии вирусиндуцированных местных иммунных нарушений, которые максимально проявляются в количественной и функциональной недостаточности Т-клеточного звена иммунитета и в неспособности противовирусной защиты.

CONTENT OF T-LYMPHOCYTES SUBPOPULATIONS IN PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY AND DESTRUCTIVE INFLAMMATORY LESIONS OF PERIODONTAL TISSUES ASSOCIATED WITH PERSISTENT VIRAL INFECTION – The information in this article adduces the eventual participation in the development of herpes virus and course of different forms of periodontitis. Herpes viruses can cause disease of periodontal tissues immediately – as a result of lesion with the virus and its replication in the body, and as a result of indirect influence of virions on the body protection system. Revealed changes indicate the development of virus-induced local immune disorders, the most apparent in quantitative and functional deficiency of T-cell immunity and inability of antiviral defense.

Ключові слова: вірус, герпес, пародонт, інфекція, імунітет.

Ключевые слова: вирус, герпес, пародонт, инфекция, иммунитет.

Key words: virus, herpes, parodontium, infection, immunity.

ВСТУП У порожнині рота в пацієнтів, які є вірусноносіями вірусів герпесу, існує тісна взаємодія між бактеріальною та вірусною флорою. Вона, ймовірно, має двонаправлений зв'язок, з урахуванням активності бактеріальних ферментів та інших чинників, що викликають запалення та зумовлюють включення до розвитку патології герпес-вірусів.

Доступні літературні джерела вказують на вірогідну участь вірусу герпесу в розвитку і перебігу різних форм пародонтиту. Віруси герпесу можуть

викликати захворювання тканин пародонта безпосередньо – як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і у результаті опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму [1, 2, 3, 4].

Proresi & Contreras (2000) описали нову інфекційну модель пародонтиту, розвиток якого був пов'язаний з пригніченням загальних та місцевих механізмів імунологічного захисту і паралельним невинним ростом бляшок із пародонтальними інфекційними агентами.

Серед діагностованих герпес-вірусів найчастіше виявляють: вірус простого герпесу-1 (57 %), вірус Епштейна-Барр типу 1 (79 %), цитомегаловірус (86 %).

Віруси герпесу можуть розмножуватися у тканинах пародонта та слизовій оболонки ясен і, як правило, досягають більшої концентрації в над'ясенних тканинах, ніж у під'ясенних ділянках.

Віруси герпесу були виявлені в значно меншій кількості у біотичних пробах нормальних тканин пародонта [12, 17].

Таким чином, немає сумнівів у тому, що вірусно-бактеріальна колонізація не тільки запускає, але й підтримує процеси запалення тканин пародонта.

Як свідчать численні клінічні та експериментальні дослідження, у хворих на персистуючу вірусну інфекцію спостерігаються значні порушення у всіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону), що призводить до розвитку вторинного вірусіндукованого імунодефіциту і прогресування хвороби. Проведені клінічні дослідження вказують на те, що запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою вірусною інфекцією без профілактичного та поточного лікування препаратами протівірусної спрямованості, перебігають досить тяжко і можуть провокувати маніфестні прояви вірусної інфекції у порожнині рота [11, 12, 14].

Крім того, будь-яке втручання, котре супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота у вірусноносіїв, може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування.

При безсимптомному вірусноносіїстві вірусні гени включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом досить тривалого часу. Віруси, потрапляючи до організму людини зі зниженою опірністю до інфекції, спочатку фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, проникають в них, розмножуються протягом інкубаційного періоду, а потім розносяться з кров'ю і дисемінуються в органах.

Хронічна персистуюча вірусна інфекція може провокувати розвиток аутоімунних станів (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунні васкуліти та ін.). Крім того, при інтеграції вірусу в генетичний апарат клітини можлива неопластична трансформація клітини [14, 15].

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус і їх поєднання значною мірою пов'язані з загостренням запальних процесів у тканинах пародонта.

Цитомегаловірус, що знаходиться у тканинах пародонта, має особливо тісні зв'язки з наявністю *P. gingivalis* і *Dialister pneumosintes*.

Значна кореляція також була виявлена серед *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* і *P. Gingivalis-D. pneumosintes*- ко-інфекції та загостренням пародонтиту.

Крім того, запальні ураження пародонта, що супроводжуються активною цитомегаловірусною інфекцією, як правило, більш схильні до рясного інфікування *Acinobacillus actinomycetemcomitans*, ніж ділянки тканин пародонта, де цитомегаловірусна інфекція знаходиться в неактивному стані. Здатність *A. actinomycetemcomitans* до колонізації тканин пародонта, що містять цитомегаловірусінфіковані епітеліальні клітини, може частково пояснити тісний зв'язок організму з хворобою. Крім того, *A. actinomycetemcomitans* можуть перешкоджати проліферації епітеліальної мембрани за допомогою цитолетальних токсинів [19, 21].

Спричинене цитомегаловірусом пошкодження тканин пародонта, виділення противірусних прозапальних цитокінів, індуковане бактеріями пошкодження епітелію, може призводити до вторгнення *Acinobacillus actinomycetemcomitans* та руйнування пародонтального прикріплення і альвеолярної кістки. Цитомегаловірус має здатність підвищувати тропність *A. actinomycetemcomitans* до епітеліальних клітин вистілки зубо-ясенних кишень і клітин HeLa.

Тим не менше, переважна більшість ділянок тканин пародонта, де загострення відсутнє при наявності хронічних пародонтитів і які мають низьку вірогідність прогресування захворювання, показують наявність прихованої, а не активної цитомегаловірусної інфекції [19, 20, 21].

Nochman та ін. вказують на виявлені антитіла до вірусу Епштейна-Барр у 32 %, а до цитомегаловірусу в – 71 % зразків проб ясенної рідини з пародонтальних кишень.

Антитіла проти вірусів герпесу у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта переважно представлені імуноглобуліном А (IgA) в пробах ясенної рідини з пародонтальних кишень й імуноглобуліном G (IgG) у сироватці крові.

Ці дані свідчать про локальний синтез антитіл клітинами плазми, а не пасивну трансудацію в кровеносне русло а, отже, є ще одним показником тісних зв'язків між герпесвірусною інфекцією та запальними і запально-деструктивними захворюваннями пародонта.

Геноми вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу відзначаються значним поліморфізмом і

різняються патогенністю. Вірус Епштейна-Барр характеризується більш значною генотипною мінливістю, ніж було визнано раніше [19, 20, 22].

У пацієнтів з нормальним пародонтом або гінгівітом (без порушення цілісності зубо-ясенного прикріплення) виявлено цитомегаловірус генотипу gB- I в 57–59 % і цитомегаловірус генотипу gB-II у 47–49 % .

Пацієнти, які є носіями асоціації вірусів типу Епштейна-Барр і цитомегаловірусу генотипу gB-II, як правило, мають більшу глибину пародонтальних кишень і більш виражену втрату пародонтального прикріплення [22].

Ураження тканин пародонта герпесвірусами є складним процесом і здійснюється шляхом прямої вірусної інфекції та реплікації, або через вірусно-індуковані зміни імунного захисту.

На ранніх стадіях захворювання в організмі носія герпесвірусної інфекції можуть відбуватися переважно процеси цитопатогенної дії, тоді як більшість клінічних проявів у імунокомпетентних осіб є вторинними по відношенню до клітинної або гуморальної імунної відповіді.

Віруси герпесу можуть безпосередньо впливати на цитопатичні фібробласти, кератиноцити, клітини ендотелію та запальні клітини, в тому числі поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, макрофаги і, можливо, кісткові клітини. Вони можуть викликати порушення хемотаксису, фагоцитарної та бактерицидної діяльності поліморфноядерних лейкоцитів, які мають ключове значення для боротьби з пародонтопатогенними бактеріями.

Герпесвірусна інфекція, що міститься в тканинах пародонта, може призвести до підвищеної патогенності мікрофлори пародонтальних кишень. Вірусні білки, що проходять через клітинні мембрани, в цьому випадку виступають в якості будівельного матеріалу для нових геномів вірусу [9, 12].

Вірус Епштейна-Барр та цитомегаловірус можуть також інфікувати та змінювати функції моноцитів, макрофагів і лімфоцитів в ділянках ураженого пародонта.

Маніфестація вірусу Епштейна-Барр також може стимулювати активне утворення анти-нейтрофільних антитіл, нейтропенію, і поліклональну стимуляцію проліферації і диференціювання В-лімфоцитів. Антигени вірусів і бактерій є безпосередньою або опосередкованою причиною запальних та запально-деструктивних захворювань тканин пародонта.

Клінічні прояви герпетичної інфекції не тільки виникають на тлі існуючого імунодефіциту, але й поглиблюють уже існуючі розлади імунної системи організму-носія.

У той же час, показники місцевого неспецифічного гуморального захисту у пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта, асоційованими з персистуючою вірусною інфекцією (Slg A, Ig A, Ig G і лізоциму змішаної слини) суттєво знижені відносно норми (більш ніж у 2 рази). ВПГ прямо пошкоджують клітини імунної системи (лімфоцити, макрофаги та природні кілери). Синтезуючи білки-супресори та химерні білки, вони пригнічують реакції імунної відповіді: можуть блокувати дію

інтерферону, порушувати розпізнавання інфікованих клітин та ін. Окрім того, висока мутаційна активність вірусного генома сприяє уникненню ним контролю імунної системи організму.

Інтенсивне вивчення ролі клітинно-гуморальних чинників імунної системи як у розвитку запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, так і в розвитку механізмів протівірусного захисту, показало що в тканинах пародонта виявляються різні субпопуляції імунних клітин. Ці клітини синтезують прозапальні цитокини й інтерферони [8, 17]. Відразу після інфікування можна виявити вірусспецифічні імуноглобуліни M(IgM), що зберігаються протягом 3–4 місяців. Вірусспецифічні імуноглобуліни G (IgG) зберігаються протягом всього життя [8, 16].

При реактивації клінічних проявів герпесвірусної інфекції знову починає виявлятися вірусспецифічний Ig M, а співвідношення CD4/CD8 знижується. При різкому пригніченні активності NK-клітин можливе швидке поширення вірусів із кров'ю та лімфою у різні органи і тканини, генералізація інфекції та виникнення септичних станів.

Хронічна персистуюча вірусна інфекція може провокувати розвиток аутоімунних станів (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунні васкуліти та ін.). Крім того, при інтеграції вірусу в генетичний апарат клітини можлива неопластична трансформація клітини.

При цьому пародонтопатогенна мікрофлора відіграє роль пускового механізму в активації системи макрофагів пародонта та індукуванню ними каскаду прозапальних цитокинів, найважливішими із яких є інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та фактор некрозу пухлин-альфа(ФНП- α). ІЛ-1, як аутоимулятор постійно підвищує ступінь своєї продукції.

При масованому потраплянні мікробних агентів до організму вищезгадані цитокини виявляють високу прозапальну активність, що призводить до стимуляції остеокластів та резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка.

При дослідженні ясенної рідини хворих на запальні та деструктивно-запальні захворювання тканин пародонта було відмічено значне (в 4 рази) підвищення вмісту ІЛ-1-бета, та в меншій мірі – ФНО – альфа.

Концентрація інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), який є протизапальним цитокином і відіграє важливу роль у розвитку запалення в тканинах пародонта у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонта знижена в 2 рази порівняно з пацієнтами зі здоровими тканинами пародонта.

В осіб зі здоровими тканинами пародонта вміст ІЛ-4 перевищував рівень інших цитокинів у 3 рази. Тому відсутність у локальній імунній відповіді ІЛ-4 є несприятливою прогностичною ознакою. Необхідно зазначити, що концентрація інтерлейкінів у ясенній рідині вище, ніж у слині.

Деякі дослідження показали, що у пацієнтів із пародонтитами відбувається активація Т-клітинної імунної реакції. Специфічна відповідь лімфоцитів здійснюється як реакція на антигенні подразники і підтримуються складним каскадом реакцій, по-

в'язаних з виділенням цитокинів, хемокінів та інших запальних медіаторів. Баланс прозапальних і протизапальних цитокинів знаходиться під контролем різних популяцій лімфоцитів і відіграє вирішальну роль у патогенезі пародонтиту [9, 12, 14].

Для асоційованих з ВПГ уражень пародонта характерне різке пригнічення функції Т-хелперів при збереженні або наростанні активності Т-супресорів. При цьому виявляється різке зниження співвідношення CD4/ CD8. Основу протівірусного захисту складають Т-кілери і NK-клітини. Роль нейтралізуючих протівірусних антитіл при захисті організму незначна. Їх наявність в організмі має діагностичне значення для підтвердження факту інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) і загрози розвитку цитомегалії.

Вивчаючи Т-клітинну ланку місцевого імунітету в пацієнтів з персистуючою вірусною інфекцією було встановлено, що:

- віруси уникають імунного захисту організму-носія;

- створюють імуносупресію в місцевому імунітеті тканин пародонта. Можливо в результаті герпесвірусного ураження тканин пародонта, уражені ділянки містять менше життєздатних клітин, проте збільшується кількість Т-лімфоцитів супресорних і В-лімфоцитів (ефект вірусу Епштейна-Барр) порівняно з хронічними формами пародонтитів або тканинами здорового пародонта.

В останні роки у практичну стоматологію введено високочутливі і високоспецифічні діагностичні методи, результати використання яких розширили погляди на етіологію та патогенез запальних та запально-деструктивних захворювань тканин пародонта. Результати ряду досліджень вказують на існування взаємозв'язку між ураженнями тканин пародонта і персистенцією вірусної інфекції. У розвитку патології пародонтальних тканин відіграють важливу роль наступні фактори:

- вплив чинників, серед яких ведучими є наявність первинних і вторинних змін обміну речовин;

- зміна місцевої імунної системи, активізація умовно-патогенної мікрофлори і вірусів, а особливо герпесвірусної природи (В. А. Исаков, В. В. Борисов, 1999; P. Yound, J. Main, 2003; R. Kandoff, 2004; A. I. Ibrahim, M. T. Obeid, 2005).

Провідну роль у патогенезі герпесвірусної інфекції (ГВІ) відіграє стан імунної системи людини [1-4, 16, 17]. Саме стан протівірусної імунної відповіді визначає тип ГВІ, характер і глибину вірусного ураження, частоту рецидивів [3, 9, 13, 16]. За результатами численних досліджень було встановлено, що у хворих з рецидивами проявів ГВІ спостерігаються глибокі порушення в усіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону — ІФН), які призводять до розвитку вторинного вірусіндукованого імунодефіциту і прогресування хвороби [2, 9, 12, 13, 15].

Так, в клітинній ланці імунітету спостерігається пригнічення продукції лімфокінів, цитокинів, збільшення абсолютної кількості Т-супресорів і зниження загальної кількості CD3- і CD4-лімфоцитів.

Особливістю морфологічної будови тканин пародонта є наявність скупчення в ній різних типів клітин, у тому числі й епітеліальних, таких, що є залишками зубоутворювального епітелію. Вперше ці скупчення були описані Малассе в 1885 р. У роботах Н. А. Астахова (1908) було доведено, що ці клітини представляють собою залишки епітелію зубного органа, які збереглися після його резорбції. При запальному процесі в пародонті клітини активізуються і проявляють тенденцію до розмноження, слугуючи морфологічним субстратом для проникнення вірусу.

При морфологічному дослідженні виявляється, що у результаті вірусного ураження в епітелії виникає явище балонуючої дистрофії, що супроводжується загибеллю епітеліальних клітин і скупченням серозного ексудату. У ядрах клітин епітелію знаходяться внутрішньоядерні базofilні вclusions, оточені зоною просвітлення, – тільця Коундрі (за іменем автора, який встановив взаємозв'язок включень з вірусом герпесу).

Останніми роками інтенсивне вивчення ролі клітинно-гуморальних чинників імунної системи як у розвитку пародонтитів, так і в розвитку механізмів противірусного захисту, показало, що в тканинах пародонта виявляються різні субпопуляції імунних клітин. Ці клітини синтезують прозапальні цитокіни й інтерферони [17].

Метою нашого дослідження стало ідентифікування герпесвірусів: цитомегаловірус (HCMV), вірус Епштейна-Барр (EBV), вірус простого герпесу (HSV-1) в тканинах пародонта у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта. Особливу увагу було приділено вивченню Т-клітинної ланки місцевого імунітету.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У рамках дослідження, проведеного нами, було обстежено 62 пацієнти. З них 42 пацієнти були носіями персистоючої вірусної інфекції і мали відповідні ураження тканин пародонта, що було підтверджено даними ПЛР. У 20 пацієнтів носійство персистоючої вірусної інфекції не було виявлено. Середній вік пацієнтів складав $(41 \pm 3,4)$ р. (від 18 до 65 років). У досліджуваній групі чоловіки складали 28 осіб, жінки – 34 особи.

На тлі запальних та дистрофічно-запальних уражень тканин пародонта (симптоматичний гінгівіт, пародонтит початкового, I ступеня), асоційованих з персистоючою вірусною інфекцією, в цих пацієнтів були виявлені випадки ускладненого карієсу у вигляді хронічних форм пародонтиту (хронічна форма гранулюючого та гранулематозного пародонтиту).

Діагноз встановлювали на підставі анамнезу, результатів інструментальних методів обстеження і даних радіовізіографії.

Розмір вогнища деструкції у періапикальних тканинах вивчали за допомогою комп'ютерних рентгенографічних методів діагностики – радіовізіографії і ортопантомографії. Для оцінки інтенсивності ураження і ступеня активності перебігу хронічного апікального пародонтиту використовували комплексний апікальний індекс (KAI) і показник активності хронічного верхівкового пародонтиту (АП), які

дозволяють дати кількісну і якісну оцінку стану періапикальних тканин за наявності патології тканин пародонта.

Лікування та обстеження пацієнтів проводили на кафедрі стоматології Інституту стоматології НМА-ПО імені П. Л. Шупика. Пацієнти були інформовані про особливості клінічного дослідження і дали згоду на участь в ньому.

Коректність методів дослідження відповідала сучасним етичним нормам і принципам відносно проведення клінічних досліджень (протокол KE № 3 (27) від 05.03.2007 р.).

Методика забору тканин періапикальної ділянки і підготовка до дослідження

Перед проведенням ін'єкційного знеболювання пацієнти прополіскували порожнину рота 0,12 % розчином хлоргесидину упродовж 1 хв. Стерильним скальпелем № 15 робили трапецієподібний розріз. Тупо, гостро відшаровували слизово-окістний клапоть. Основа розрізу була звернена до перехідної складки. Клапоть відшаровували рашпатором від альвеолярного краю до перехідної складки. За допомогою стерильних фрез і борів різного діаметру здійснювали обробку періапикальної ділянки з використанням фізіологічного розчину в якості охолоджувача. Збір періапикальної тканини здійснювали за допомогою стерильної юрети.

При зборі періапикальної тканини із зубів, отриманих після екстракції, ця тканина відділялася від верхівки кореня за допомогою стерильного леза скальпеля. Крім того, проводили забір тканин зі стінок ямки видаленого зуба.

Зразки тканини розміщували у флакони з поживним середовищем ДМЕМ (Дульбекко модифіковане поживне середовище Голка), що містить антибіотики: гентаміцин (150 мкг/мл) і амфотерицин (10 мкг/мл), транспортували в лабораторію, зберігали при температурі 4 °С не довше 4-х годин.

Шматочки вилучених тканин подрібнювали механічно, переносили в чашку Петрі шляхом пропускання через шприц з голкою для внутрішньовенних ін'єкцій, обробку клітин трипсином або ферментами не проводили для виключення дії ферментних експресій CD-імунологічних рецепторів, оскільки відомо, що трипсин зменшує експресію Т-лімфоцитів CD-2, CD-3-рецепторів. Отриману клітинну суспензію фіксували через клітинний фільтр і підраховували кількість фіксованих клітин за забарвленням 0,1 % розчином трипсинового синього. Отриману клітинну суспензію доводили до концентрації $2-3 \times 10^9$ клітин в одному мілілітрі і використовували в подальших дослідженнях.

Визначення методом ПЛР герпесвірусів у пародонтальних тканинах

Серед герпес-вірусів, що найчастіше виявляють у періапикальних тканинах є цитомегаловірус, вірус простого герпесу і значно рідше вірус Епштейна-Барр. Причому, вони як правило, досягають більшої концентрації в над'ясенних тканинах, ніж у під'ясенних ділянках.

У зв'язку з цим в наших дослідженнях проводили визначення наявності тільки цих трьох основних вірусів.

Визначення вірусів методом ПЛР включає, як відомо, три етапи. Перший етап – виділення ДНК вірусів із біологічного матеріалу; другий етап – проводять ампліфікацію (розмноження) ДНК збудника з відомим вірусним фрагментом ДНК (праймером) і третій етап – електрофорез в агаровому гелі продуктів реакції ампліфікації. У роботі постановки реакції ПЛР проводили згідно з інструкцією РО проведення цієї реакції фірми “АмпліСенс”, Москва, Росія, Центральний інститут епідеміології АМН Росії. У роботі використовували набори для виділення ДНК, праймери для ПЛР до герпесвірусів I, II типу, цитомегаловірусу й вірусу Епштейна-Барр та концентровані розчини для електрофорезу та агарозу фірми “АмпліСенс”, Росія.

Результати ПЛР дослідження обробляли за допомогою транслюмінації (ДНК технологія, Росія) і програми “Біо-тест” для комп'ютерної обробки зображення.

Визначення вмісту окремих субпопуляцій лімфоцитів у тканинах пародонта

У наших дослідженнях основні субпопуляції лімфоцитів, відповідальних за місцевий імунітет, і таких, що беруть участь в реакціях противірусного захисту, визначали за допомогою набору моноклональних антитіл виробництва Інституту проблем онкології НАН України.

Використовували в роботі наступні моноклональні антитіла анти-CD 3, 4, 8, що для виявлення Т-лімфоцитів хелпери (CD4) і Т-лімфоцитів цитотоксичних (CD8). В роботі також досліджували антигенадгезії і колонізації CD11β, який експресується переважно на макрофагах і CD95-антитіла проти рецептора апоптозу (Fas-рецептор), який відображає готовність активованих клітин до апоптозу або подальшого диференціювання.

Визначення вказаних субпопуляцій лімфоцитів здійснено згідно з методичними рекомендаціями Б. В. Пинегина та ін. [18] і інструкції щодо застосування моноклональних антитіл.

Методка визначення окремих субпопуляцій

До 100 мкл суспензії клітин досліджуваних тканин додавали 10,0 мкл відповідного моноклонального антитіла й інкубували протягом 40 хв, після цього клітинну суспензію відмивали 2 рази фізіологічним розчином і зважували в 100,0 мкл готового розчину, до якого додавали 10,0 мкл вторинних антитіл, мічених флуоресцентом на 40 хв. Після цього проводили 2-х разове промивання фізіологічним розчином.

Клітинну суспензію фіксували 0,1% розчином формаліну. Вміст окремих субпопуляцій лімфоцитів проводили на проточному цитофлуориметрі “FACS COM” фірми “Vector Diskinson” (США). Кількість окремих фракцій лімфоцитів визначали у відсотках до загальної кількості клітин у суспензії клітин, отриманих з тканин пародонта за програмою Wind MDI 2.8.

Статистичну обробку проводили в програмі Statistika програмного забезпечення Word 2003.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При вірусологічному обстеженні активна моновірусна інфекція була виявлена у 15 (36,9 %) пацієнтів, HSV1/2 – 3 (7,1 %), CMV – 6 (14,3 %), EBV – 6 (14,3 %), асоційована герпесвірусна інфекція – у 27 (64 %) хворих: HSV1/2 – EBV – CMV – 2 (4,7 %), HSV1/2 – EBV – 3 (7,1 %), HSV1/2 – CMV – 8 (19 %), EBV – CMV – 14 (33,3 %).

Можна зробити висновок, що асоційовані форми герпесвірусної інфекції виявляються в 2 рази частіше ніж моноінфекція. Найчастіше асоціюються EBV – CMV і HSV1/2 – CMV.

Таблиця. Вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів у досліджуваних тканинах пародонта в осіб з персистуючою вірусною інфекцією

Імунологічні показники	Хворі на ГВІ (n=42)	Хворі, у яких ГВІ не виявлено (n=20)
CD 3+ лімфоцити, %	29,81±4,85*	65,85±7,20
CD 4+ лімфоцити, %	26,69±2,55*	33,60±1,20
CD 8+ лімфоцитів, %	23,42±2,37	21,50±2,01
CD11+ лімфоцити, %	15,06±4,01	19,91±4,01
CD95+ лімфоцити, %	39,54±7,04*	22,0±4,38

Примітки: 1. * p < 0,01 – достовірність різниці показників основної і контрольної груп; 2. n – кількість обстежених.

При вивченні субпопуляційного складу лімфоцитів досліджуваних тканин встановлено істотне достовірне зниження загальної кількості CD3+T-лімфоцитів у хворих на ГВІ, а також виявлені зміни свідчать про розвиток вірусіндукованих імунних порушень, які максимально проявляються в кількісній і функціональній недостатності клітинної ланки місцевого імунітету. Так, якщо в контрольній групі обстежених людей частка CD4+хелперів дорівнювала 33,60±1,20, то у пацієнтів з ГВІ – 26,69±2,55 (p<0,05). У той же час в них був статистично недостовірно підвищений відсотковий вміст CD8 +, що вказує на слабкий противірусний імунний захист як на рівні Т-хелперів (CD4+), так і на рівні CD8+.

CD11β-антиген у нормі експресований на CD8+лімфоцитах, NK-кілерах та лімфоцитах, здійснює зв'язок між позаклітинним матриксом і цитоплазматичною мембраною клітин [А. Ю. Барішників, Ю. В. Шишкін, 2002]. Встановлено зниження рівня клітин, що вказує на порушення процесів кооперації. У той же час вміст лімфоцитів, які експресують маркер пізньої активації CD95, був збільшений в 1,7 – 1,8 рази (p < 0,05). Частотний аналіз показав, що у 72 – 78 % обстежених пацієнтів з ГВІ спостерігалися значні відхилення від норми у вмісті лімфоцитів, які експресують молекули адгезії CD11β.

Збільшення вмісту CD95 вказує на те, що ці клітини знаходяться в стані активації, який зазвичай закінчується апоптозом [P. A. Kiener et. al., 1997]. Одним з механізмів індукції Fas-індукованого апоптозу є інфікування ГВІ [Contreras et. al., 1999].

Таким чином, проведені імунологічні дослідження стану Т-клітинної ланки імунної системи паро-

донціальних тканин вказують на істотне дворазове зниження CD3+ Т-лімфоцитів у хворих, що є носіями персистуючої герпесвірусної інфекції. При цьому встановлено декілька чинників:

– пригнічується робота Т-хелперної ланки (CD4+);

– субпопуляції CD8+ лімфоцитів, відповідальних за цитотоксичну функцію Т-клітин, які завжди активуються при вірусних інфекціях у наших спостереженнях, лише мають тенденцію до збільшення на 2–3 % порівняно з контрольною групою, що вказує на вірусну імунну супресію CD8 ланки імунітету.

– майже 40 % лімфоцитів досліджуваних тканин активують рецептор апоптозу (Fas-рецептор), що вказує на причину зниження активності Т-клітинної ланки, а саме викликає розвиток процесів апоптозу в лімфоцитах замість активації розвитку нормальної імунної відповіді проти вірусів.

Таким чином, віруси уникають імунного захисту і створюють імносупресію в місцевому імунітеті тканин пародонта. Окрім індукції апоптичних процесів у лімфоцитах, відзначається також порушення процесів активації і кооперації, що проявляється в незначному зниженні змісту CD 11+ лімфоцитів, які експерують молекули міжклітинного зв'язку.

ВИСНОВКИ 1. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в періапикальних тканинах пацієнтів із запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта, асоційованими з персистуючою вірусною інфекцією, виявляється ДНК вірусів герпесу 1 і 2 типів, цитомегаловірусів і вірусу Епштейна-Барр з різною частотою:

- у 36,9 % пацієнтів у вигляді моноінфекції;
- у 64 % у вигляді асоційованої вірусної інфекції.

2. При хронічному періодонтиті на тлі запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр, герпесвірусною і цитомегаловірусною інфекцією формуються стан вторинного імунodefіциту місцевого імунітету з “низькою” реактивністю Т-системи імунітету і переважним пригніченням Т-хелперної ланки імунітету.

3. Пригнічення Т-клітинної ланки місцевого імунітету досягається шляхом стимуляції вірусами апоптичних процесів у лімфоцитах, на що вказує вміст CD95+.

4. Виявлені зміни свідчать про розвиток вірусіндукованих місцевих імунних порушень, які максимально проявляються в кількісній і функціональній недостатності Т-клітинної ланки імунітету і в нездатності противірусного захисту, що, безумовно, впливає на перебіг основного захворювання.

5. Встановлене значення персистуючої вірусної інфекції, асоційованої з пародонтитом, потребує призначення відповідної патогенетично обґрунтованої терапії (противірусні та імуномодельючі засоби).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баринский И. Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / И. Ф. Баринский, А. К. Шубладзе. – М. : Медицина, 1986. – 296 с.
2. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика / В. А. Исаков, В. В. Борисова и др. // Руководство для врачей. – СПб. : Издательство Лань, 1999. – 192 с.
3. Герпетический иммунодефицит как условие развития генерализованного патологического процесса (редакционная заметка) // Вопросы вирусологии. – 1990. – № 6. – С. 524–526.
4. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2003. – 604 с.
5. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – М. : Медицина, 1996. – 240 с.
6. Завелевич М. П. Современные представления о системе интерферона / М. П. Завелевич, В. А. Деев, С. Л. Рыбалко // Лаб. диагностика. – 2004. – № 4. – С. 65–72.
7. Интерфероновый статус и эффект противовирусной терапии с использованием индукторов интерферона у женщин с привычным выкидышем в анамнезе, хронической смешанной вирусной инфекцией в сочетании с аутоиммунными реакциями / А. В. Борисова, В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих, Н. С. Логинова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 4. – С. 15–19.
8. Малашенкова И. К. Интерфероны и их индукторы / И. К. Малашенкова, Э. Б. Тазулахова, Н. А. Дидковский // Терапевт. арх. – 1998. – № 11. – С. 35–39.
9. Роль системы естественной цитотоксичности в иммунопатогенезе рецидивирующей герпетической инфекции и влияние иммуномодуляторов на клинико-иммунологический статус / А. М. Борисова, А. Б. Алкеева, М. З. Саидов и др. // Иммунология. – 1991. – № 6. – С. 60–62.
10. Руководство по иммунофармакологии : пер. с англ.; под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена. – М. : Медицина, 1998. – 332 с.
11. Сапин М. Р. Иммунная система человека / М. Р. Сапин, Л. Е. Этинген. – М. : Медицина, 1996. – 304 с.
12. Состояние вегетативной и иммунной систем у инфицированных вирусом простого герпеса / О. А. Мальшева, В. С. Ширинский, В. С. Кожевников, Н. М. Старостина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 3. – С. 37–40.
13. Сухих Г. Т. Иммуногенез и генитальный герпес / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько, В. И. Кулаков // ИЦФГи П РАМН, 1997; Н. Новгород-Москва.
14. Хахалин Л. Н. Герпесвирусные заболевания человека / Л. Н. Хахалин, В. В. Соловьева // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 1 – С. 72–78.
15. Чиркин В. В. Вторичные иммунодефициты / В. В. Чиркин, В. Ф. Семенов, В. И. Карандашов. – М. : Медицина, 1999. – 248 с.
16. Annunziato P. W. HSV infection / P. W. Annunziato, A. Gershon // *Pediatr in Review* 1996. – Vol. 17(12). – P. 415–424.
17. Marton I. J. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis / I. J. Marton, C. Kiss // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 139–150.
18. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов / Пинегин Б. В. и др. – Москва, 2001. – С. 54.
19. Slots J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis / J. Slots // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – № 20. – P. 278–283.
20. Slots J. Oral viral infections of adults / J. Slots. *Periodontol.* – 2000. 2009. – № 49. – P. 60–86.
21. Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases / J. Slots *Periodontol.* 2000, 2010. – № 52. – P. 117–140.
22. Epstein-Barr virus in oral diseases / J. Slots, I. Saygun, M. Sabeti, A. Kubar // *J. Periodontal. Res.* – 2006. – № 41. – P. 235–244.

Отримано 22.03.11

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.146 – 006.03:618.1 – 036.65] – 085 – 035

©Т. Л. Весіч, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова, Е. В. Горбатовська
Харківський національний медичний університет**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З РЕЦИДИВНИМИ ГЕНІТАЛЬНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З РЕЦИДИВНИМИ ГЕНІТАЛЬНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ – Лікування фонових захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку залишається актуальним завданням сучасного акушерства. У статті наведено результати порівняльного дослідження радіохвильового методу лікування фонових захворювань шийки матки як монотерапії, так і його поєднання з препаратом імуномодулюючої дії – спреєм “Епіген-інтим” у молодих жінок з рецидивними запальними захворюваннями геніталій. Виявлено, що використання комбінованої схеми лікування достовірно скорочує терміни епітелізації зон деструкції, знижується частота рецидивів фонових захворювань шийки матки і рецидивів запальних захворювань геніталій вірусної та бактеріальної етіології.

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ГЕНИТАЛЬНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – Лечение фоновых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста остается актуальной задачей современного акушерства. В статье приведены результаты сравнительного исследования радиоволнового метода лечения фоновых заболеваний шейки матки как монотерапии, так и его сочетание с препаратом иммуномодулирующего действия – спрей “Эпиген-интим” у молодых нерожавших женщин с рецидивными воспалительными заболеваниями гениталий. Выявлено, что использование комбинированной схемы лечения достоверно сокращает сроки эпителизации зон деструкции, снижается частота рецидивов фоновых заболеваний шейки матки и рецидивов воспалительных заболеваний гениталий вирусной и бактериальной этиологии.

OPTIMIZATION TREATMENT METHODS OF BENIGN DISEASES OF THE CERVIX UTERI AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH RECURRENT GENITAL INFLAMMATORY DISEASES – Treatment of background diseases of the cervix uteri among women of reproductive age remains an urgent problem of modern obstetrics. The article presents the results of a comparative study of radiowave treatment of background diseases of the cervix uteri as monotherapy and its combination with the drug with immunomodulating action – spray “Epigen-intim” among young nulliparous women with recurrent inflammatory diseases of the genitals. It was revealed that the use of combination regimen significantly reduce the time of epithelialization zone degradation, reduce frequency of relapses of background diseases of the cervix uteri and relapses of inflammatory diseases of the genital viral and bacterial diseases.

Ключові слова: фонові захворювання шийки матки, радіохвильова деепітелізація, імунокорекція, вірусологія, мікробіологія.

Ключевые слова: фоновые заболевания шейки матки, радиоволновая деэпителизация, иммунокоррекция, вирусология, микробиология.

Key words: background diseases of the cervix uteri, radiowave deepithelialization, immunotherapy, virology, microbiology.

ВСТУП Серед гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку патологія шийки мат-

ки зустрічається у 10–15 % випадків. Серед патологічних станів шийки матки найпоширенішими є фонові захворювання. Хоча ризик їх злоякісного переродження невисокий, в силу своєї поширеності вони становлять значний науковий і практичний інтерес [6, 7].

Відомо, що кожна четверта жінка, яка не здатна зачати дитину і при цьому має фонову патологію шийки матки, після лікування шийки матки вагітніє і народжує. Приблизно в 70 % випадків великі ектопії із запаленням стають причиною викиднів і позаматкових вагітностей [4].

Висока частота розвитку фонові патології пояснюється зростаючою поширеністю папіломавірусної інфекції, поєднанням вірусних та бактеріальних інфекцій, частим загостренням генітальних інфекцій, що призводять до порушення місцевої резистентності слизових оболонок піхви з розвитком вторинного імунодефіциту.

Сучасні методи діагностики та адекватне лікування доброякісної фонові патології в більшості випадків дозволяють уникнути в подальшому розвитку дисплазії і раку шийки матки. Розроблений алгоритм лікування фонових захворювань шийки матки включає етіотропне лікування, раціональний фізіохірургічних метод лікування на тлі корекції клітинних і гуморальних імунодефіцитних станів [5]. У зв'язку з цим, метою даної роботи стала оптимізація лікування фонових захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами було проведено порівняльний аналіз результатів лікування 50 жінок у віці від 25 до 40 років з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з рецидивною урогенітальною інфекцією: вірус папіломи людини – 15 (30 %) жінок, рецидивний вірус герпесу – 6 (12 %), хламідійно-мікоплазменна інфекція – 9 (18 %), поєднання бактеріальної та вірусної інфекції – 20 (40 %) жінок. При цьому діагностовану патологію шийки матки розподіляли таким чином: 22 (44 %) – різні варіанти незавершеної зони трансформації, 12 (24 %) – з хронічним ендоектоцервіцитом, 9 (18 %) – з кондиломами шийки матки, 7 (14 %) – лейкоплакія.

Діагноз був підтверджений за допомогою розширеної кольпоскопії, цитології, бактеріоскопічного, бактеріологічного і вірусологічного дослідження [1]. Всім жінкам було проведено етіотропну терапію з урахуванням чутливості збудника. У дослідження було включено жінок, які не народжували, з регулярним менструальним циклом, що

дозволяло виключити травматичний і дисгормональний генез виявленої патології.

Всіх пацієнок було поділено на дві групи згідно з використовуваною тактикою лікування:

– перша група (контрольна) – 25 жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, проліковані методом радіохвильової деепітелізації;

– друга група (основна) – 25 жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з рецидивною урогенітальною інфекцією, проліковані методом радіохвильової деепітелізації із застосуванням спрею “Епіген-інтим” до і після хірургічного лікування.

Використовуваний нами метод радіодепітелізації дозволяє зберегти архітектуру і функцію шийки матки, що і послужило обґрунтуванням вибору фізіохірургічного лікування в досліджуваній групі жінок, що не народжували [3]. Лікування проводили за допомогою апарату “Сургитрон”, під контролем розширеної кольпоскопії.

Застосування противірусних препаратів етіопатогенетично обґрунтовано у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки. Одним з таких препаратів є спрей “Епіген-інтим”. Основна діюча речовина – активована гліциризинова кислота, яка має імуностимулюючу, протисвербіжну, протизапальну, регенеруючу і противірусну дію [4].

Активована гліциризинова кислота впливає на ДНК і РНК-віруси шляхом переривання реплікації і викликає вихід віріону з капсули, тим самим не допускає його проникнення в клітину. Разом з цим вона стимулює вироблення власних інтерферонів, підвищує кількість й активність Т-лімфоцитів, зменшує концентрацію імуноглобулінів G і підвищує концентрації імуноглобулінів A і M. Протизапальна активність ґрунтується на гальмуванні викиду кінінів і зниження синтезу простагландинів у зоні запалення.

Враховуючи вищевикладене, застосування спрею “Епіген-інтим” може бути доцільним до і після фізіохірургічного лікування. Запропонована нами схема комбінованого лікування полягала в інстиляціях спрею “Епіген-інтим” протягом 10 днів по 2–3 дози 3 рази на день до радіохвильового лікування і 10 днів по 2–3 дози 2 рази на день після деепітелізації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ефективність лікування в основній і контрольній групах ми оцінювали за такими критеріями: терміни завершення епітелізації і її повноцінність; частота рецидивів; стан урогенітального мазка. Контрольне кольпоскопічне дослідження після хірургічної маніпуляції проводили через 4 і 8 тижнів. Спостереження за пацієнтками тривало протягом одного року. Контрольне цитологічне, кольпоскопічне, бактеріологічне та вірусологічне дослідження проводили через 3, 6 і 12 місяців.

Кольпоскопічний контроль результатів лікування в основній і контрольній групах через 4 і 8 тижнів після радіодепітелізації показав високу ефек-

тивність методу як у пацієнок першої групи, так і в досліджуваній другій групі. Незавершений процес епітелізації виявлено у 5 пацієнок (20 %) в першій групі, проти 2 випадків (8 %) в другій групі при кольпоскопічному дослідженні через 4 тижні. Повторний кольпоскопічний контроль через 8 тижнів дозволив встановити повну епітелізацію зони деструкції в основній групі, тоді як у 2 пацієнок (8 %) контрольної групи виявлено незавершену зону трансформації. Скорочення термінів епітелізації і її повноцінність достовірно вище в другій групі, де, поряд з радіохвильовою деструкцією, застосовували спрей “Епіген-інтим”.

Бактеріоскопічне дослідження мазків другої (основної) групи пацієнок показало I ступінь чистоти піхвого вмісту у 24 (96 %) жінок через 4 тижні і у 22 (88 %) жінок через 8 тижнів після хірургічного лікування, тоді як цей показник в першій групі (без застосування спрею “Епіген-інтим”) склав 20 (80 %) і 14 (56 %) жінок відповідно.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що серед жінок з фоновими захворюваннями пролікованих радіохвильовим методом (перша група) за період спостереження 12 місяців виникли рецидиви в 4 (16 %) випадках, тоді як у пацієнок, яких лікували радіохвильовим методом із застосуванням спрею “Епіген-інтим” (друга група) рецидивів не спостерігалися. Кольпоскопічне дослідження випадків рецидивів у першій групі виявило у 2 (8 %) жінок плоску кондилому шийки матки, 1 (4 %) ендocerвіцит, 1 (4 %) лейкоплакію. Проведене вірусологічне і бактеріологічне дослідження даних пацієнок дозволило виявити рецидив папіломавірусної інфекції у 3 (12 %) жінок та рецидив неспецифічної бактеріальної інфекції у 1 (4 %).

Таким чином, отримані позитивні результати при комбінованому використанні радіохвильової деепітелізації і спрею “Епіген-інтим” при лікуванні фонові патології шийки матки у жінок з рецидивним запальним характером захворювання має перевагу перед монотерапією радіохвильовим методом, що підтверджується скороченням термінів епітелізації, підвищенням відсотка вилікованих хворих і зменшення рецидивів бактеріальної та вірусної інфекції.

ВИСНОВКИ 1. Використання спрею “Епіген-інтим” до і після радіохвильового методу лікування фонові патології у жінок з рецидивними генітальними інфекціями достовірно скорочує терміни епітелізації і підвищує її повноцінність.

2. Комбіноване лікування радіохвильовою деепітелізацією і спреєм “Епіген-інтим” допомагає досягти позитивного результату в 100 % випадків і радикально знизити кількість рецидивів.

3. Запропонована схема лікування високоефективна при лікуванні доброякісних захворювань шийки матки на тлі інфекційно-запальних процесів геніталій, що підтверджується відсутністю рецидивів вірусної і бактеріальної інфекції в досліджуваній групі жінок.

Перспективи подальших досліджень Вивчити репродуктивну функцію, перебіг вагітності та пологів у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки після проведеного комбінованого лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г.Бауэр. М. : ГЭОТАР – Медиа, 2002. – 300 с.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : “ ООО Издательство Фолиант”, 2002. – 542 с.
3. Булавина Н. Г. Опыт применения хирургического лазера при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / Н. Г. Булавина, И. Г. Меленюк, Л. Г. Баженова. – Новокузнецкий

государственный институт усовершенствования врачей, медицинский центр “Евромед” г. Новокузнецк. – <http://www.medbloq.com/ua/articles/novinki/8835>

4. Вакуленко Г.А. Комплексное лечение пациенток с предраковыми и начальным микроинвазивным раком шейки матки с проведением иммуно- и гормонотерапии / Г. А. Вакуленко // Онкология. – 2000. – Т.2, №1 – 2. – С. 101 – 104.

5. Коханевич Е. В. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей ; под ред. проф. Е. В. Коханевич. – Нежин : Гидромакс, 2009. – 352 с.

6. Онкологічні захворювання в Україні 1993 – 2003 рр.// Київ : МОЗ України, 2004. – С. 26.

7. Рудакова Е. Б. Возрастные особенности шейки матки / Е. Б. Рудакова, О. Ю. Панова, И. Р. Вотрина. – Гинекология. – Т. 06, № 4. – 2004. – С. 17–21.

Отримано 28.03.11

УДК 618.396- 02:616.43]-037

©С. М. Геряк, Н. І. Багній, О. Є. Стельмах, І. В. Корда, О. А. Франчук
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПОРУШЕННЯМИ

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК З НЕЙРОЕНДОКРИННИМИ ПОРУШЕННЯМИ – У статті розглянуто питання профілактики невиношування вагітності в першому триместрі у пацієнок із нейроендокринними порушеннями. Наведено суттєві переваги профілактичного призначення у 6–9 тижнів вагітності но-шпи, магне-В₆ преміуму, лютеїни інтравагінально. Виявлено позитивну динаміку основних клінічних, гормональних та ехографічних маркерів невиношування вагітності, що достовірно зменшувало репродуктивні втрати.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ – В статье рассмотрены вопросы профилактики невынашивания беременности в первом триместре у пациенток с нейроэндокринной патологией. Показано существенное преимущество профилактического назначения в 6–9 недель беременности ношпы, магне-В₆ премиума, лютеины интравагинально. Выявлена положительная динамика основных клинических, гормональных и эхографических маркеров невынашивания беременности, что достоверно уменьшало репродуктивные потери.

MODERN APPROACHES OF PREGNANCY INTERRUPTION PREVENTION IN THE EARLY TERMS OF THE PREGNANTS WITH NEUROENDOCRINES SYNDROMES – The article considers questions of prevention of pregnancy interruption in the early terms for patients with neuroendocrines syndromes. Substantial advantages of intravaginal luteina, no-spa and magne-B₆ premium prescription in a complex treatment are presented. It was found a positive dynamics of basic clinic, hormonal and ultrasound markers of miscarriage and effectively diminished reproductive losses.

Ключові слова: невиношування вагітності, прогнозування, лікування, нейроендокринний синдром.

Ключевые слова: невынашивание беременности, прогнозирование, лечение, нейроэндокринный синдром.

Key words: miscarriage, prediction, treatment, neuroendocrine syndrome.

ВСТУП Проблема ранніх втрат вагітності залишається актуальною, оскільки вони є найбільш частим гестаційним ускладненням і не мають тенденції до зниження. При цьому 80 % усіх випадків самовільних викиднів припадає саме на перший триместр [1, 3, 4].

Невиношування вагітності – поліетіологічний синдром, у розвитку та реалізації якого беруть участь основні системи організму матері та плода. Дана патологія зумовлена причинами, які можуть діяти або одночасно, або приєднуватися в процесі прогресування вагітності.

При нормальному перебігу вагітності відбувається зменшення лютеонізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, підвищення виділення пролактину гіпофізом, внаслідок чого практично припиняються гормональна функція яєчників і фолікулогенез. У міру збільшення терміну вагітності спостерігається незначне збільшення вмісту гормону росту в кінці вагітності, значне зростання продукції естрогенів, прогестерону і лактогену в плаценті. Провідним є підвищення рівня адренкор-

тикотропного гормону, який спричиняє збільшення синтезу кортизолу в корі надниркових залоз. Саме кортизол проявляє свою діабетогенну дію, що супроводжується гіперглікемією та зростанням рівня інсуліну в крові. Порушується толерантність до вуглеводів, підвищується кількість вільних жирних кислот, зростає спонтанний ліполіз, що веде до накопичення жирів. Зростає синтез тригліцеридів, холестерину і, відповідно, ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності.

У вагітних із несприятливим преморбідним фоном: спадковою обтяженістю ендокринними захворюваннями, ожирінням, після перенесених інфекцій чи інтоксикації має місце функціональна лабільність гіпоталамічних структур. У них виникає нейроендокринний синдром, патогенетичними ланками розвитку якого є збільшення виділення пролактину, інсуліну і тестостерону в крові, а недостатність лютеїнової фази циклу призводить до вираженого зменшення вмісту прогестерону. Під впливом гормонів надниркових залоз надлишок жирових субстратів перетворюється в естрогени, що підвищує їх вміст у крові.

Відсутність нормалізації гіпофізотропних функцій гіпоталамуса і вищеперерахованих метаболічних зсувів в організмі призводить до розвитку нейроендокринного синдрому, при якому домінують метаболічні та гормональні порушення (дисліпідемія, гіперестрогенемія та гіпопрогестеронемія). Вказані зміни вимагають проведення патогенетично обґрунтованого курсу профілактики невиношування у даній категорії пацієнтів, який був би безпечним і для плода.

Аналіз літературних даних, що стосуються вивчення терапевтичної дії існуючих схем лікування, свідчить про відсутність або недосконалість лікарських засобів, які б повністю відповідали сучасним вимогам клініки. Метою дослідження стала розробка алгоритму профілактики невиношування вагітності в ранні терміни у жінок із нейроендокринним синдромом в першому триместрі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено обстеження 26 вагітних із клінічними ознаками нейроендокринного синдрому (перша група), які перебували в гінекологічному відділенні Тернопільського обласного перинатального центру “Мати і дитина” і отримували профілактичний курс для попередження невиношування.

До складу патогенетично обґрунтованої схеми профілактики невиношування було включено: лютеїну, яка містить мікронізований прогестерон, по 100 мг 2 рази на добу інтравагінально; магне-В₆ преміум перорально по 1 таблетці 3 рази на добу; но-шпу по 2 мл двічі на день, внутрішньом'язово.

Вибір інтравагінального введення лютеїни обґрунтований тим, що пероральні форми натураль-

ного прогестерону на сьогодні характеризується низькою біодоступністю (<10 %) у зв'язку зі швидким метаболізмом у кишківнику та печінці. Одночасно з низьким рівнем прогестеронемії після перорального прийому прогестерону в кристалічній формі спостерігається відносно високий рівень продуктів редукції цього стероїду, які відповідають за негативні нейропсихологічні ефекти прогестеротерапії.

Мікронізований прогестерон у таблетках по 50 мг для вагінального застосування забезпечує більш ніж 10-разове підвищення концентрації прогестерону в ендометрії та у 7 разів меншого рівня в сироватці крові порівняно з внутрішньом'язовим введенням. Транспортування прогестерону з піхви здійснюється за механізмом прямої дифузії в тканини ендометрія з венозним та лімфатичним кровотоком завдяки піхвово-матковій воротній системі. У результаті дії цього механізму вагінальна прогестеротерапія пов'язана з мінімальним, порівняно з іншими формами, навантаженням для організму гормоном та його метаболітами.

Включення в комплексну терапію невиношування препарату магнію "Магне-В₆" зумовлена тим, що дефіцит магнію та вітаміну В₆ спостерігається у 80 % здорових вагітних та в 100 % вагітних із екстрагенітальною патологією, оскільки прогестерон знижує рівень магнію на 20–40 % від норми. Гіпомагнемія призводить до підвищення скоротливої здатності матки та судинного тону, порушення мікроциркуляції та гіперкоагуляції. Призначення магне-В₆ преміуму по 1 таблетці, яка містить 618,43 мг магнію цитрату безводного (що відповідає 100 мг магнію) та піридоксину гідрохлориду (вітаміну-В₆) 10 мг тричі на день відповідає рекомендованій добовій дозі для вагітних, яка складає 300–400 мг.

Но-шпа в дозі 2 мл (80 мг) на добу за 2 прийоми ефективно та безпечно знижує тону гладких м'язів матки, розширює кровоносні судини. Препарат проявляє свою дію завдяки дротаверину, який на сьогодні є класичним міотропним спазмолітиком.

Вагітні другої групи (n=25; група порівняння) отримували загальноприйнятту терапію – папаверин, прогестерон ін'єкційний, вібуркол та полівітаміни. Вагітні обох груп були співставлені за віком, кількістю та термінами вагітності. Лікування проводили в терміни вагітності від 6 до 10 тижнів.

З метою виключення інфекційного чинника невиношування проведено бактеріологічне дослідження TORCH-інфекцій (токсоплазма, цитомега, ловірус, вірус простого герпесу, вірус краснухи) та інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідії, уреплазми, мікоплазми, гарднерели). Усі пацієнтки були з негативними тестами на дані інфекції.

Для визначення ефективності запропонованого комплексу лікувальних заходів усім вагітним при госпіталізації та на 14 добу терапії досліджували основні маркери переривання вагітності: концентрацію вільного естріолу та прогестерону радіоімун-

нологічним методом з використанням КІТ, набору фірми "SORIN" (Франція) і радіоізотопних наборів "Амерлайт" міжнародної фірми "Amersham".

Концентрацію ХГЧ визначали методом лантанідного флуоресцентного імунного аналізу з дозволом за часом (тест-системи Дельфія, Wallac, Perkinelmer) за стандартним протоколом виробника тест-систем.

Результати дослідження представлені як середньостатистичні. Достовірність різниці отриманих результатів визначали за критерієм Стьюдента [2]. Різниця між групами вважалась достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Комбіноване призначення комплексу лютеїни, магне-В₆ преміуму та но-шпи на етапі профілактики невиношування у вагітних із нейроендокринними синдромами покращувало (порівняно з групою жінок, які отримували загальноприйнятту терапію) перебіг вагітності за основними клінічними та біохімічними показниками.

Після проведеного симптоматичного лікування (група порівняння) у 5 (20 %) жінок відбулося переривання вагітності. В той же час, із 26 жінок основної дослідної групи переривання вагітності сталося у 2 (7,6 %). В інших жінок цієї групи вагітність пролонгувалася без ускладнень.

Під час розгляду гормонального статусу виявлено, що на ранніх термінах вагітності найбільш вірогідним маркером загрози її переривання є зменшення рівня хоріонічного гонадотропіну при відносному зниженні показників прогестерону та вільного естріолу. Після проведеного лікування протягом двох тижнів відбулася нормалізація гормонального гомеостазу щодо показників, які були отримані у здорових вагітних. Так, динаміка рівня хоріонічного гонадотропіну у вагітних, які отримували симптоматичну терапію, становила (40,5±6,9) мЕД/мл, подібний показник у вагітних, які отримували комплексне лікування, – (63,5±7,1) мЕД/мл (у здорових вагітних – (50±6,8) мЕД/мл), причому різниця між показниками цих груп була статистично вірогідною ($p < 0,05$). Стосовно показників прогестерону та вільного естріолу в аналогічні терміни, то вони досягли рівня гормонів у здорових вагітних.

У результаті аналізу динаміки ехографічних критеріїв невиношування вагітності було встановлено, що під час госпіталізації в терміні 6–7 тижнів вагітності найбільш поширеним ультразвуковим маркером невиношування були візуалізація деформованого плодового яйця та локальний гіпертонус міометрія. Даний УЗД-критерій виявляли у 80 % вагітних, які отримували симптоматичне лікування, та в 90 % вагітних, які отримували запропоновану терапію [5]. Під впливом лікування значно зменшувались ехографічні прояви невиношування вагітності в обох групах, однак у групі вагітних, які отримували запропоновану нами терапію лютеїною, но-шпою та магне-В₆ преміумом ці показники мають більш виразну позитивну динаміку – 7,6 % проти 20,0 % у вагітних групи порівняння.

ВИСНОВКИ Запропонований профілактичний курс лікування невиношування вагітності із використанням інтравагінального введення лютеїни, магне-В₆ преміуму та но-шпи на 12,4 % знижує частоту самовільних викиднів, що досягається шляхом нормалізації концентрації прогестерону, усуненням гіперестрогенемії, розслабленням гладкої мускулатури матки, покращенням обміну електролітів та вітамінів групи В.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанова А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А. А. Агаджанова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 1 (173). – С. 3–6.

2. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. / С. А. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

3. Доброхотова Ю. Э. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности / Ю. Э. Доброхотова, А.Д. Ли, Э. М. Джобова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16–23.

4. Психологическая реабилитация женщин с потерями беременности : материалы IV научно-практической конференции акушеров, гинекологов и неонатологов Согдийской области / Ш. Т. Муминова, М. С. Рустамова, Ш. Х. Вахобова, Г. Д. Истамова. – Худжанд, 2005. – С. 64–65.

5. Поморцев А. В. Эхографические маркеры невынашивания беременности в первом триместре / А. В. Поморцев, О. В. Астафьева, Г. В. Гудков // SonoAce International. – 2002. – № 10. – С. 59–63.

Отримано 28.03.11

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ – Проведено дослідження системи гемостазу у вагітних із преєклампсією різного ступеня тяжкості. Встановлено, що зі збільшенням ступеня тяжкості преєклампсії у жінок наростає гіперкоагуляція, що виявляється підвищеним вмістом фібриногену і розчинних фібрин-мономерних комплексів, укороченням активованого часткового тромбластинового часу, що свідчить про більш виражене, ніж при фізіологічній вагітності, підвищення активності згортальної ланки системи гемостазу та тромбінемії.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – Проведено исследование системы гемостаза в беременных с преэклампсией различной степени тяжести. Установлено, что с увеличением степени тяжести преэклампсии у женщин нарастает гиперкоагуляция, проявляющаяся повышенным содержанием фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, укорочением активированного частичного тромбластинового времени, что свидетельствует о более выраженном, чем при физиологической беременности, повышении активности свёртывающего звена системы гемостаза и тромбинемии.

STATUS OF HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA – A study of hemostasis in pregnant women with preeclampsia of different severity was carried out. It was found that with increasing severity of preeclampsia in women grows hypercoagulation, which appears with high content of fibrinogen and soluble fibrin-monomer complexes, decreases activated partial thromboplastin time, indicating a more pronounced than in lymphocytes, increases the activity level collapse of hemostasis system and trombinemy.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, система гемостазу.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, система гемостаза.

Key words: pregnancy, preeclampsia, hemostasis system.

ВСТУП У процесі вагітності відбувається перебудова функцій всіх органів та систем, яка спрямована як на забезпечення життєдіяльності плода, так і на підготовку до процесу пологів, який неминуче супроводжується крововтратою [3, 5].

Преєклампсія вагітних на сьогодні залишається одним з найчастіших і загрозливих ускладнень вагітності. У даний час вона спостерігається в 10–25 % вагітних і не має тенденції до зниження. У структурі причин материнської смертності гестози в даний час займають одне з основних місць [8, 7]. Однією з причин розвитку гестозів вагітних є розлад системи гемостазу, який розглядають як важливу патогенетичну ланку в розвитку даної патології. Причому у вагітних страждають три ланки гемостазу: згортання крові, сповільнений кровотік і пошкодження судинної стінки. Такі зміни зумовлені філогенетично, мають фізіологічний характер, відносяться до проявів загальної циркуляторної адаптації організму вагітної жінки до гестаційного процесу, що в цілому і сприяє ефективному гемостазу. Проте дані фізіологічні зміни створюють тло для зриву адаптаційних механізмів при будь-якій критичній ситуації, яка може виникати під час вагітності та пологів [1, 4, 5].

Метою дослідження стало вивчення показників системи гемостазу у вагітних із преєклампсією різного ступеня тяжкості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 101 вагітну жінку у віці 17–43 років в терміні гестації 32–40 тижнів: 54 жінки з фізіологічною вагітністю, у 50 діагностовано преєклампсією легкого ступеня, у 27 – середнього ступеня, у 20 – преєклампсією тяжкого ступеня.

Досліджували загальну коагулябільність крові та гемокоагуляцію. Для функціональної оцінки системи гемостазу визначали концентрацію фібриногену, кількість тромбоцитів, агрегацію тромбоцитів з індуктором агрегації АДФ (2,5 мкг/мл), активованій частковий тромбластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), ортофенантроліновий тест, що виявляє розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Опис вибірки проводили за допомогою медіани (Me) і інтерквартильного розмаху у вигляді 25 і 75 перцентилів (С25 і С75).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою критерію Стьюдента. Різницю між порівнювальними середніми величинами вважали вірогідною ($p < 0,05$) при $t > 2$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Катамнестично встановлено, що преєклампсія при перших пологах розвинулась у 64,2 % обстежених, при повторних пологах – в 21,8 %, у багатороділь – 13,1 %. При цьому тяжкий ступінь преєклампсії та еклампсія у більшості випадків спостерігалися в першороділь. Кількість передчасних пологів збільшувалась відповідно до тяжкості преєклампсії: при преєклампсії легкого ступеня – 5,5 %, при преєклампсії середнього ступеня – 8,3 %, тяжкого ступеня – 20,8 %. Аналіз термінів вагітності при настанні пологів показав, що своєчасні пологи були у 59,7 % вагітних, передчасні – у 31,9 % і запізнili – в 5,5 %. У вагітних з преєклампсією легкого та тяжкого ступенів ПТІ достовірно підвищений щодо контрольного діапазону, що свідчить про посилення протромбокіназної активності крові (табл. 1). Вміст фібриногену у вагітних із преєклампсією середнього ступеня достовірно підвищений як у контролі, так і рівні, виявленому при преєклампсії легкого ступеня. Проте максимальний вміст фібриногену простежено при преєклампсії тяжкого ступеня. Роль фібриногену в розвитку тромбоеморгічних ускладнень у вагітних з преєклампсією може бути зумовлений тим, що цей білок визначає в'язкість плазми, бере участь в агрегації, адгезії і активації тромбоцитів та еритроцитів [2, 6, 7].

Порівнюючи показники АЧТЧ у жінок контрольної групи й у вагітних з різними ступенями тяжкості преєклампсії, не було отримано статистично значущих відмінностей. Тромбіновий час у всіх обстежуваних групах відповідав нормі. Вміст РФМК у вагітних з преєклампсією легкого ступеня достовірно підви-

Таблиця 1. Показники системи гемостазу у вагітних із преєклампсією різного ступеня тяжкості

Показники	Фізіологічна вагітність (n=54)	Преєклампсія		
		легкого ступеня (n=50)	середнього ступеня (n=37)	тяжкого ступеня (n=50)
ПТІ, ПО	1,00 0,93–1,06	0,93 0,93–1,0 $p_1 < 0,05$	1,00 0,93–1,0	0,93 0,93–1,0 $p_1 < 0,01$
Фібриноген, г/л	3,01 2,50–3,75	3,75 3,50–4,00 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	4,00 4,00–5,01	5,02 4,50–5,00 $p_{1,2,3} < 0,001$
АЧТЧ, н.о.	0,90 0,86–1,00	0,89 0,85–0,97	0,90 0,83–0,97	0,92 0,83–0,98 $p_1 < 0,01$
Тромбіновий час, н.о.	1,00 1,00–1,07	1,00 0,93–1,06	1,00 1,00–1,07	1,06 1,00–1,10
РФМК, млг [%]	12,0 10,0–17,0	17,0 16,0–21,0 $p_1 < 0,001$	19,0 16,0–21,0 $p_1 < 0,001$	21,0 15,0–22,0 $p_1 < 0,001$
Агрегація, н.о.	0,73 0,66–0,83	0,83 0,73–0,93 $p_1 < 0,01$	0,79 0,74–0,85	0,85 0,69–0,90
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	234,0 220,0–280,0	249,0 215,0–280,0 $p_1 < 0,01$	250,0 210,0–303,0	224,5 198,0–278,0

Примітки: 1. p_1 - статистично достовірна різниця з контрольною групою; 2. p_2 - преєклампсією середнього ступеня; 3. p_3 - преєклампсією тяжкого ступеня.

щений відносно контрольного діапазону (на 42 %) і суттєво зростав при преєклампсії середнього ступеня (на 58 %) та максимально підвищувався при преєклампсії тяжкого ступеня (на 75 %). Отримані результати підтверджують факт підвищення активності згортальної ланки гемостазу та тромбінемії у вагітних, особливо при наявності такого ускладнення як преєклампсія [2, 9]. Вміст тромбоцитів у вагітних з преєклампсією підвищувався на 4–8 %. За результатами агрегації тромбоцитів з АДФ спостерігається посилення функціональної активності тромбоцитів у вагітних з преєклампсією.

У цілому можна зробити висновок, що під час фізіологічної вагітності відбувається помірне підвищення активності факторів, що визначають зовнішній шлях активації згортання крові, про що свідчить динаміка змін параметрів протромбінового комплексу. Зі збільшенням ступеня тяжкості преєклампсії у жінок наростає гіперкоагуляція, яка проявляється підвищенням вмісту фібриногену та РФМК, укороченням АЧТЧ, що свідчить про більш виражене, ніж при фізіологічній вагітності підвищення активності згортальної ланки гемостазу та тромбінемії. У судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу при преєклампсії та нормальній вагітності відзначається збільшення адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів. Разом з тим відмітимо, що кінцевий етап згортання крові, а саме перетворення фібриногену у фібрин, за даними тромбінового тесту, як при преєклампсії, так і при фізіологічній вагітності, відповідає нормативним показникам невагітних жінок.

ВИСНОВОК 1. У вагітних жінок в третьому триместрі спостерігається фізіологічна активація всіх ланок гемостазу – гемоциркуляторної, судинної та плазмової.

2. У вагітних з преєклампсією встановлено гіперкоагуляцію крові, яка проявляється підвищенням вмісту фібриногену, укороченням АЧТЧ та зростанням функціональної активності тромбоцитів.

Перспективи подальших досліджень Виявлені зміни коагуляційного потенціалу у вагітних при преєклампсії стали обґрунтуванням для пошуку препаратів з метою корекції порушень системи гемостазу у вагітних із даною патологією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гестозы : руководство для врачей / Б. В. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. В. Скачко. – М. : МИА, 2005. – 312 с.
2. Черипко М. В. Особливості ранньої діагностики преєклампсії вагітних : дис ... канд. мед. наук : 14.01.01 / М. В. Черипко. – Х., 2005.
3. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза / Г. М. Савельева, И. И. Кулаков, В. Н. Серов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – № 3(5). – С. 66–72.
4. Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатии в акушерской практике / А. Д. Макацария, Т. К. Мухитдинова, А. Л. Мищенко, С. Н. Алев // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 6. – С. 11–16.
5. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенного гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2001. – 285 с.
6. Hayakawa M. Coagulation-fibrinolysis and kinin-forming systems in toxemia of pregnancy / M. Hayakawa // Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. – 1988. – Vol. 40(1). – P. 59–66.
7. An estimation of the coagulation system and fibrinolysis in women with EPH-gestosis and concomitant fetal weight deficiency / T. Soszka, A. Litorowicz, K. Olszewski, A. Zyliński // Ginekol. Pol. – 1983. – Vol. 54(6). – P. 423–425.
8. Graeff H. Recent aspects of hemostasis, hematology and hemorheology in preeclampsia-eclampsia / H. Graeff, R. von Hugo, R. Schrock // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1984. – Vol. 17(2-3). – P. 91–102.

Отримано 28.03.11

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ КОРЕКЦІЇ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ КОРЕКЦІЇ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ – Вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу вагітності на тлі метаболічного синдрому в 50 жінок. Встановлено, що вагітність у таких жінок супроводжується розвитком системної запальної реакції та часто має патологічний перебіг. Застосування у них L-аргініну аспартату забезпечує відновлення співвідношення між проти- та прозапальними факторами, знижує ризик виникнення пізніх гестозів.

ЭФЕКТИВНОСТЬ L-АРГИНИНА АСПАРТАТА В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА – Изучены клинико-лабораторные особенности течения беременности на фоне метаболіческого синдрома у 50 женщин. Установлено, что беременность у таких женщин сопровождается развитием системной воспалительной реакции и часто имеет патологическое течение. Применение у них L-аргинина аспартата обеспечивает восстановление соотношения между проти- и провоспалительными факторами, снижает риск возникновения поздних гестозов.

EFFICACY OF L-ARGININE ASPARTATE IN COMPLEX CORRECTION OF OBSTETRIC COMPLICATIONS ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME – Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course in 50 women with metabolic syndrome were studied. It was found that pregnancy in such patients is accompanied by development of systemic inflammatory reaction and often has pathological course. The use in them L-arginine aspartate provides recovery ratio of contra- and proinflammatory factors and lowers the risk of late gestosis.

Ключові слова: вагітність, метаболічний синдром, системна запальна реакція, L-аргінін аспартат.

Ключевые слова: беременность, метаболіческий синдром, системная воспалительная реакция, L-аргинин аспартат.

Key words: pregnancy, metabolic syndrome, systemic inflammatory reaction, L-arginine aspartate.

ВСТУП Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності є метаболічний синдром – констеляція кількох небезпечних кардіометаболічних факторів ризику (абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та порушення толерантності до глюкози). Як відомо, цей симптомокомплекс спричиняє розвиток не лише окремих серцево-судинних захворювань і цукрового діабету II типу, а й неалкогольного жирового гепатозу, нейродегенеративних захворювань, тромбоемболій, подагри тощо.

За даними спеціальної літератури, у жінок фертильного віку метаболічний синдром зустрічається у 6–35 % випадків. Його компоненти негативно впливають на перебіг гестаційного процесу, різко обмежують адаптаційні можливості організму вагітної, провокують розвиток багатьох акушерських і перинатальних ускладнень – невиношування, вроджених вад розвитку центральної нервової системи плода, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, порушень скоротливої діяльності матки тощо.

Частота патологічних вагітностей на тлі метаболічного синдрому сягає 100 % [3, 4].

Одними з об'єднуючих патогенетичних механізмів метаболічного синдрому та перелічених акушерських ускладнень є низькорівневе (латентне) системне запалення та дисфункція ендотелію. Пошкоджені продуктами вільнорадикального окиснення (надлишок яких завжди існує при метаболічному синдромі) ендотеліоцити синтезують ряд біологічно активних речовин, у тому числі й ангіотензинперетворювальний фермент, що бере участь у синтезі ангіотензину-II і посилює деградацію брадикініну. Послаблення стимуляції брадикінінових рецепторів веде до зниження синтезу NO та вазоконстрикції. Впливаючи на пошкоджену судинну стінку, ангіотензин-II стимулює синтез і секрецію прозапальних цитокінів, які в свою чергу, опосередковано впливаючи на сигнальні фактори і активатори транскрипції, сприяють синтезу ангіотензиногену в печінці. Збільшення продукції останнього веде до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, посилення синтезу ангіотензину-II і його синергістів в ендотелії, гіперактивації реакцій вільнорадикального окиснення ліпідів, запалення в судинній стінці, виникнення тромбофілічних станів. Усе це веде до формування патогенетичного "хибного кола" [3, 4, 6, 7].

У ряді досліджень доведено, що прийом L-аргініну ефективно підвищує активність ендотеліальної NO-синтази та збільшує продукцію NO, сприяє метаболізму жирів, чинить мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну дію [6]. Отримано позитивні результати від застосування донаторів NO як в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом [3, 4], так і у вагітних із синдромом затримки росту плода та пізніми гестозами [1, 2, 5, 6]. З огляду на це, перспективною є можливість застосування L-аргініну для корекції акушерських ускладнень у вагітних із метаболічним синдромом.

Метою дослідження стала оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексній корекції акушерських ускладнень на тлі метаболічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 50 вагітних із метаболічним синдромом, рандомізованих на дві групи: перша n=27 і друга n=23. Метаболічний синдром діагностували в терміні до 12 тижнів гестації на основі критеріїв Міжнародної федерації діабету (2005). Діагностику й корекцію акушерських ускладнень у жінок обох груп проводили згідно з існуючими стандартами надання медичної допомоги та клінічних протоколів. Окрім цього вагітні другої групи приймали L-аргінін аспартат по 5 мл 4 рази на добу під час їди в складі комплексного лікування

або у вигляді монотерапії. Було призначено 2 курси – в 12–16 і 24–28 тижнів гестації – тривалістю по 14 діб. Контролем слугували 25 практично здорових вагітних, які склали третю групу.

Вік обстежених становив 26 (23; 30) повних років. Достовірних відмінностей за віком, місцем проживання, зайнятістю, паритетом між представницями виділених груп не було. Абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності в крові було виявлено в усіх вагітних із першої і другої груп. Суттєвих відмінностей між частотою виявлення інших ознак метаболічного синдрому в обстежених обох груп не було. Результати статистичного аналізу не показали істотної різниці між значеннями діагностичних критеріїв метаболічного синдрому в жінок із першої і другої груп.

Про активність системного запалення судили за концентраціями інтерлейкінів-1, -6, -10 і фактору некрозу пухлин- α в сироватці узятій натще крові в терміни 12–14 і 34–36 тижнів вагітності. Перелічені показники визначали за допомогою імуноферментного стріпового аналізатора "Stat Fax-303" (Awareness Technology Inc., США) та відповідних тест-систем (ТОВ Укрмедсервіс і ТОВ Укрмед-Дон, Україна).

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету прикладних програм "STATISTICA 8.0" (StatSoft Inc., США). Порівняння частот в двох вибірках проводили за допомогою точного критерію Фішера. Для співставлення двох незалежних сукупностей використовували U-критерій Манна-Уїтні, для двох залежних груп – критерій Вілкоксона. У всіх випадках застосовували двосторонні тести оцінки статистичної значимості, пороговим рівнем якої вважали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостерігаючи за жінками з ранніх термінів гес-

тації, встановили, що в пацієнток із метаболічним синдромом показники абсолютного ризику розвитку загрози переривання вагітності на ранніх і на пізніх термінах, дисфункції плаценти, появи аномальної кількості навколоплідних вод, передчасних пологів суттєво перевищували аналогічні в контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 1). У той же час, істотної різниці в частоті розвитку переліченої акушерської патології між вагітними першої і другої груп не виявлено.

При міжгруповому порівнянні абсолютного ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня у першій групі він виявився достовірно вищим, ніж у другій і в третій групах ($p < 0,05$). Суттєвої різниці показників між пацієнтками другої і третьої груп не встановлено. Абсолютний ризик розвитку прееклампсії середнього ступеня у вагітних першої групи також істотно переважав аналогічні у другій і третій групах ($p < 0,05$). У вагітних з метаболічним синдромом, що отримували L-аргінін аспартат, даний показник був зведений до 0 % як і в контрольній групі.

У першій групі абсолютні ризики розвитку первинної слабкості пологової діяльності та часткового щільного прикріплення посліду достовірно перевищували такі в третій групі ($p < 0,05$). Водночас не було виявлено суттєвих відмінностей між першою і другою та другою і третьою групами стосовно даних показників.

Випадків появи побічних медикаментозних реакцій не відмічено. Всі діти народилися живими та без ознак асфіксії.

Одним із визначальних факторів щодо появи відхилень при перебігу вагітності є порушення рівноваги в організмі між проти- та прозапальними факторами. Дані про активність системного запалення у вагітних, які перебували під спостереженням, наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Акушерські ускладнення в обстежених жінок, n (%)

Нозологія	Перша група (n=27)	Друга група (n=23)	Третя група (n=25)
Загроза раннього самовільного викидня	9 (33)	8 (35)	2 (8)
Загроза пізнього самовільного викидня	11 (41)	11 (48)	2 (8)
Загроза передчасних пологів	10 (37)	10 (43)	2 (8)
Дисфункція плаценти	13 (49)	11 (48)	5 (20)
Маловоддя	3 (11)	3 (13)	0 (0)
Багатоводдя	7 (26)	6 (26)	1 (4)
Прееклампсія легкого ступеня	15 (56)	6 (26)	0 (0)
Прееклампсія середньої тяжкості	5 (19)	0 (0)	0 (0)
Первинна слабкість пологової діяльності	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Часткове щільне прикріплення посліду	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Передчасні пологи	1 (4)	0 (0)	0 (0)

Таблиця 2. Цитокиновий профіль у обстежених вагітних, Me (25 %; 75 %)

Показник	Перша група (n=27)	Друга група (n=23)	Третя група (n=25)	
ІЛ-1, пг/мл	у 12–14 тиж.	7,4 (4,9; 10,3)	7,6 (4,8; 10,5)	4,5 (2,8; 5,7)
	у 34–36 тиж.	8,4 (5,2; 12,3)	7,5 (4,4; 10,7)	4,4 (2,6; 6,1)
ІЛ-6, пг/мл	у 12–14 тиж.	8,9 (4,5; 11,6)	9,1 (4,6; 11,9)	4,5 (2,7; 6,4)
	у 34–36 тиж.	9,9 (6,5; 13,6)	8,8 (4,4; 11,7)	4,6 (2,1; 6,3)
ФНП- α , пг/мл	у 12–14 тиж.	4,8 (2,4; 5,7)	4,6 (2,2; 5,6)	2,9 (1,4; 3,5)
	у 34–36 тиж.	6,2 (2,9; 9,7)	4,8 (2,3; 5,8)	2,7 (1,2; 3,3)
ІЛ-10, пг/мл	у 12–14 тиж.	10,8 (5,0; 11,4)	10,6 (5,1; 11,2)	10,3 (6,2; 12,8)
	у 34–36 тиж.	7,8 (2,8; 9,4)	10,3 (5,7; 11,3)	10,1 (6,5; 13,4)

У першій і другій групах на початку дослідження показники цитокинового профілю істотно не відрізнялися між собою. Однак у вагітних із метаболічним синдромом з обох груп усі вони були вищими, ніж у жінок з третьої групи ($p < 0,05$). Прогресування вагітності в пацієнок першої групи супроводжувалося істотним зниженням рівня ІЛ-10 та підвищенням концентрації прозапальних цитокинів ($p < 0,05$). У першій і другій групах досліджувані показники суттєво не змінилися.

Таким чином, отримані результати підтверджують дані літератури про роль цитокинового балансу при нормальному та патологічному перебігу вагітності [4]. Клінічний ефект, отриманий у другій групі вагітних, можна пов'язати із здатністю L-аргініну аспартату відновлювати функціональні можливості пошкодженого ендотелію [4, 6, 7]. Завдяки цьому знижується синтез факторів запалення у судинній стінці і відбувається розрив патогенетичного "хибного кола".

ВИСНОВКИ 1. У вагітних із метаболічним синдромом показники ризику розвитку загрози переривання вагітності, дисфункції плаценти та передчасних пологів у 2–3 рази перевищують аналогічні дані в контрольній групі вагітних.

2. Застосування L-аргініну аспартату запобігає виснаженню протизапальних резервів, наростанню рівня прозапальних цитокинів в організмі вагітних із метаболічним синдромом, що веде до зменшення абсолютного ризику виникнення пізніх гестозів та покращує клінічний перебіг вагітності на тлі метаболічного синдрому.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати є основою для подальших досліджень у вагітних з гемодинамічними та метаболічними порушеннями, що дасть змогу оцінити клінічну (акушерську) ефективність застосування запропонованої методики лікування і профілактики поширених акушерських ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алимхаджиева М. А. Влияние донаторов оксида азота на гемодинамику в системе "мать-плацента-плод" и исход беременности у женщин с гестозом и нарушением плодово-плацентарного кровотока / М. А. Алимхаджиева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 5. – С. 7–13.
2. Грищенко О. В. Тивортин як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії прееклампсії / О. В. Грищенко, Н. В. Лісіцина, С. М. Коровай, С. О. Пак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101–106.
3. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.
4. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике ; под ред. А. Д. Макацария. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 888 с.
5. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной прееклампсии / М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. В. Гуреев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1 (115). – С. 85–92.
6. Хлыбова С. В. Роль системы L-аргинин-оксид азота в регуляции висцеральных функций и обеспечении гестационного процесса // С. В. Хлыбова, В. И. Циркин, С. А. Дворянский. – Киров : Мед. информ.-аналит. центр, 2007. – 178 с.
7. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

Отримано 24.03.11

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З НАДМІРНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З НАДМІРНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ – Роль метаболічних порушень у патогенезі ендокринних гінекологічних захворювань на сучасному етапі не викликає жодного сумніву. Особливої уваги заслуговує проблема виникнення порушень менструального циклу, а саме надмірних маткових кровотеч при надлишковій масі тіла та при ожирінні у пременопаузальному періоді, оскільки за даними ВООЗ, від 64 % до 96 % жінок цієї вікової категорії населення мають проблеми з надмірною масою, а надмірні кровотечі преклімактерію зустрічаються з частотою 10 – 25 %. Патологічні процеси, які пов'язані з змінами обміну жирів, вуглеводів (гіпер- та дисліпідемії, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози) зумовлюють формування ожиріння і в той же час посилюються при збільшенні маси тіла.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЖЕНЩИНАХ С ЧРЕЗМЕРНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ – Роль метаболічних порушень у патогенезі ендокринних гінекологічних захворювань на сучасному етапі не викликає сумніву. Особого внимания заслуживает проблема возникновения нарушений менструального цикла, а именно, чрезмерных маточных кровотечений, при избыточной массе тела и при ожирении в пременопаузальном периоде, поскольку за данными ВООЗ, от 64 % до 96 % женщин этой возрастной категории населения имеют проблемы с избыточным весом, а чрезмерные кровотечения преклимактерия встречаются с частотой 10–25 %. Патологические процессы, которые связаны с изменением обмена жиров, углеводов (гипер- и дислипидемии, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе) обуславливают формирование ожирения и усиливаются при увеличении массы тела.

PECULIARITIES OF METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH MASSIVE UTERINE BLEEDING IN PRE-MENOPAUSE PERIOD – Nowadays the role of metabolic disorders in pathogenesis of endocrine gynecological diseases is of no doubt. Special attention is paid to the problem of menstrual cycle disorders, massive uterine bleeding in particular, in case of excessive body weight and obesity in the pre-menopause age. According to WHO data from 64 % to 96 % women of this age have problems with excessive body weight, and massive preclimacteric bleedings are as frequent as 10-25 %. Pathological processes connected with changes of lipid and carbohydrate metabolism (hyper- and dyslipidemia, insulin-resistance, glucose tolerance disorder) stipulate obesity, and at the same time they are intensified with increasing of body weight.

Ключові слова: надмірні маткові кровотечі, пременопауза, метаболічний синдром.

Ключевые слова: чрезмерные маточные кровотечения, пременопауза, метаболіческий синдром.

Key words: massive uterine bleeding, pre-menopause, metabolic syndrome.

ВСТУП Оскільки надмірні маткові кровотечі пременопаузального періоду є симптомом різноманітної гінекологічної патології, то при дослідженні особливостей патогенезу даної патології слід брати до уваги ці метаболічні зміни, які найчастіше є клініко-морфологічним проявом системних порушень і нерідко поєднуються з доброякісними пухлинами і дисфункціональними патологічними станами інших гормонозалежних структур репродуктивної системи.

Добре відомо, що з віком зменшується м'язова та кісткова маса і паралельно збільшуються жирові

відшарування. На тлі поступового згасання функції яєчників деяке накопичення жирової тканини при висхідній низькій або нормальній масі тіла, мабуть має компенсаторно-захисне значення, оскільки вона містить ферменти, які перетворюють андрогенні попередники в естрогени і, таким чином, “згладжує” симптоми естрогенного дефіциту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метаболічні розлади, які взаємопов'язані з ожирінням, можуть стати основою аномального яєчничкового стероїдогенезу, який призводить до гіперандрогенемії, хронічної ановуляції, відносної гіперестрогенемії, розвитку гіперпластичних процесів у ендометрії.

Метою дослідження стало дослідити метаболічний профіль жінок з надмірними матковими кровотечениями в пременопаузі шляхом дослідження основних показників ліпідного спектра крові та функціонального стану печінки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Для вирішення поставлених у роботі завдань ми провели клінічне, клініко-лабораторне, біохімічне та інструментальне обстеження 111 жінок пременопаузального періоду. Всіх жінок було поділено на дві групи:

– перша група (основна) – 81 жінка з надмірними матковими кровотечениями в пременопаузальному періоді;

– друга група (контрольна) – 30 жінок у пременопаузальному періоді без патології ендометрія та явної соматичної і гінекологічної патології.

Основну групу в свою чергу було поділено на дві підгрупи:

– 1а підгрупа – 41 жінка у пременопаузальному періоді із надмірними матковими кровотечениями дисфункціонального генезу (дисфункціональні ановуляторні маткові кровотечі);

– 1б підгрупа – 40 жінок у пременопаузальному періоді із надмірними матковими кровотечениями, які ускладнили перебіг симптомної фіброміоми матки.

Критеріями включення у дослідження були наявність маткових кровотеч, вік пацієнток – від 40 до 53 років, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, відсутність гормональної терапії протягом 6 місяців після попереднього обстеження.

Аналізуючи результати об'єктивного дослідження, ми встановили (рис. 1), що серед хворих 1а групи кількість жінок із надмірною масою тіла у 3,10 раза вища, ніж жінок із нормальною масою ($75,61 \pm 6,71$) % проти ($24,39 \pm 6,71$) %, $p < 0,001$, $n = 41$. У групі жінок із надмірними матковими кровотечениями (1б підгрупа), які ускладнили перебіг міоми матки, ми також спостерігали значне переважання хворих із надмірною масою (ІМТ > 25) у 2,08 раза ($p < 0,001$, $n = 40$). Індекс маси тіла (ІМТ) у практично здорових жінок становив $24,56 \pm 0,20$, у той час коли середній ІМТ у групі жінок із надмірними матковими кровотечениями дисфункціо-

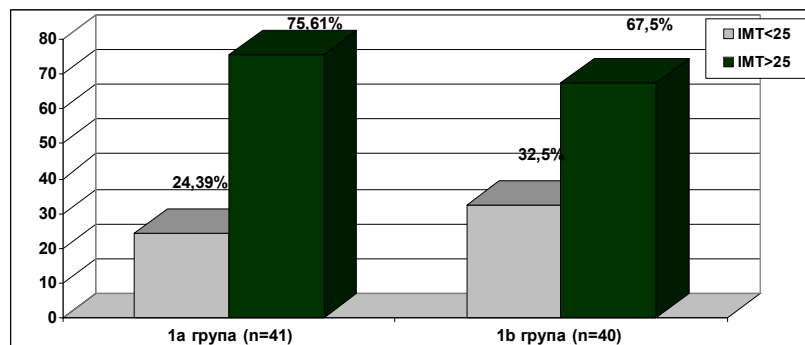


Рис. 1. Розподіл хворих досліджуваних груп залежно від маси тіла.

нального генезу був на 9,12 % ($p < 0,001$, $n=52$), а у хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг фіброміоми матки на 10,02 % вищим, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,001$, $n=53$).

При дослідженні ліпідного спектра сироватки крові у хворих з надмірними матковими кровотечами у пременопаузальному періоді ми відмічали підвищення середніх рівнів основних ліпідних показників у сироватці крові порівняно із практично здоровими жінками цього вікового періоду. Так, рівень загального холестерину (табл. 1) у сироватці крові жінок 1а групи був у 1,19 раза ($p < 0,001$, $n=52$), а у хворих 1b групи у 1,24 раза ($p < 0,001$, $n=53$) вищим, ніж у жінок контрольної групи. Аналізуючи зміни концентрації тригліцеридів у сироватці крові обстежених жінок, ми спостерігали значне підвищення вмісту тригліцеридів (на 45,38 % у жінок 1а групи ($p < 0,001$, $n=52$) та на 49,58 %

у хворих 1b групи ($p < 0,001$, $n=53$)). Необхідно відмітити, якщо у жінок із надмірними матковими кровотечами і нормальною масою тіла спостерігалась лише тенденція до збільшення рівня тригліцеридів у сироватці крові, то у жінок із надмірною масою тіла ці відмінності були вірогідними ($p < 0,001$).

Таким чином, при надмірних маткових кровотечах у пременопаузальному періоді у жінок із надмірною масою тіла спостерігаються явища гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії.

При дослідженні концентрації ліпополіпротеїдів (табл. 2) у сироватці крові хворих із надмірними матковими кровотечами ми виявили вірогідне підвищення рівнів ліпополіпротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у 1,28 (у 1а групі ($p < 0,001$, $n=52$)) та у 1,36 раза (у 1b групі ($p < 0,001$, $n=53$)) порівняно із практично здоровими жінками відповідного віку.

Таблиця 1. Концентрація холестерину, тригліцеридів у сироватці крові хворих обстежених клінічних груп ($\bar{X} \pm S_x$)

Групи обстежених хворих	Показники		
	кількість обстежень	холестерин (ммоль/л)	тригліцериди (ТГ) (ммоль/л)
1а група	32	6,26±0,15 ***	1,73±0,10 **
➤ IMT < 25	10	5,63±0,12	1,54±0,07
➤ IMT > 25	22	6,54±0,18 ***	1,82±0,14 **
1b група	33	6,56±0,16 ***	1,78±0,08 **
➤ IMT < 25	10	6,27±0,19 ***	1,61±0,09 *
➤ IMT > 25	23	6,69±0,22 ***	1,85±0,11 ***
Контрольна група IMT < 25	20	5,27±0,11	1,19±0,13

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ між показниками основної та контрольної груп; 2. ** – $p < 0,01$ між показниками основної та контрольної груп; 3. *** – $p < 0,001$ між показниками основної та контрольної груп.

Таблиця 2. Концентрація ліпопротеїдів низької та високої щільності у сироватці крові хворих обстежених клінічних груп ($\bar{X} \pm S_x$)

Групи обстежених хворих	Показники		
	кількість обстежень	ЛПНЩ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)
1а група	32	3,95±0,11 **	1,24±0,08 *
➤ IMT < 25	10	3,36±0,17	1,43±0,09
➤ IMT > 25	22	4,22±0,10 **	1,16±0,11 *
1b група	33	4,18±0,17 **	1,18±0,11 *
➤ IMT < 25	10	3,51±0,24	1,37±0,13
➤ IMT > 25	23	4,47±0,20 **	1,09±0,14 *
Контрольна група IMT < 25	20	3,08±0,12	1,50±0,07

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ між показниками основної та контрольної груп; 2. ** – $p < 0,001$ між показниками основної та контрольної груп.

Крім підвищення атерогенних фракцій ліпополіпротеїдів (ЛПНЩ) ми спостерігали вірогідне зниження у сироватці крові концентрації ліпополіпротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (на 17,33 % ($p < 0,05$, $n=52$) та 21,33 % ($p < 0,05$, $n=53$) відповідно). Слід відмітити, що у хворих із надмірними матковими кровотечами і надмірною масою тіла відмічаються більш низькі показники ЛПВЩ порівняно з хворими із нормальною масою тіла, у яких вміст цих фракцій ліпополіпротеїдів мав лише тенденцію до зниження порівняно з контрольною групою, але вірогідно не відрізнявся.

Таким чином, у хворих із надмірними матковими кровотечами в пременопаузальному періоді є порушення ліпідного складу крові, що характеризується дисліпополіпротеїдемією (ДЛП) переважно Іа і Ів типів (за D. Fredrickson (1970)). Дисліпополіпротеїдемія у хворих обстежених клінічних груп розвивається шляхом підвищення концентрації атерогенних класів ЛПНЩ на тлі зниження антиатерогенних ЛПВЩ.

Надмірна маса тіла є одним з клінічних проявів метаболічних порушень, а також показником недостатньої функції печінки. Нас зацікавив цей зв'язок і його можлива роль у патогенезі розвитку надмірних маткових кровотеч у жінок пременопаузального віку.

Досліджуючи білоксинтезуючу функцію печінки, ми встановили, що у жінок 1а групи концентрація загального білка у сироватці крові була на 8,38 % нижчою, ніж у групі практично здорових жінок ($p < 0,01$, $n=52$). У жінок із надмірними матковими кровотечами 1b групи рівень загального білка також вірогідно знижувався ($p < 0,01$, $n=53$).

Концентрація альбуміну в сироватці крові була вірогідно нижчою у жінок із надмірними матковими кровотечами в пременопаузальному періоді.

При цьому більш низькі рівні альбуміну в сироватці крові спостерігались у хворих із надмірною масою тіла як у групі з надмірними матковими кровотечами дисфункціонального генезу ($p < 0,001$, $n=52$), так і в групі хворих із надмірними кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки ($p < 0,001$, $n=53$) порівняно із хворими з нормальним індексом маси тіла та групою контролю.

Аналізуючи детоксикуючу функцію печінки, ми відмітили, що рівень загального білірубину в сироватці крові хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку був на 16,47 % ($p < 0,001$, $n=52$) у 1а та на 19,96 % ($p < 0,001$, $n=53$) у 1b групі вищим, ніж у практично здорових жінок цього віку. Слід зазначити, що це підвищення концентрації загального білірубину відбувалося в основному за рахунок прямої фракції білірубину, що свідчить про недостатню функціональну здатність печінки. Так, рівень прямого білірубину у хворих 1а

групи був на 46,74 % вищим ніж у групі контролю ($p < 0,001$, $n=52$). У хворих 1b групи цей показник був вищим на 43,91 % (3,53 г/л у контролі проти 5,08 г/л у жінок із матковою кровотечею; $p < 0,001$, $n=53$).

Досліджуючи маркери цитолізу в сироватці крові хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку, ми констатували незначне підвищення рівнів аспартатамінотрансферази, яке втім не було вірогідним ($p > 0,05$, $n=85$). Але слід відмітити, якщо у 1а групі спостерігалась лише тенденція до підвищення рівня аланінамінотрансферази ($p > 0,05$, $n=52$), то у групі хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки, цей показник був на 38,89 % вищим, ніж у практично здорових жінок ($p < 0,05$, $n=53$).

ВИСНОВОК У хворих із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку, а особливо у жінок із надмірною масою тіла, відмічається напруження функціонального стану печінки, яке проявляється порушенням білоксинтезуючої, детоксикуючої та метаболічної її складової, що відіграє важливу роль у розвитку даної патології.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати дослідження та їх порівняння з існуючими літературними даними визначають необхідність розробки нових підходів до вдосконалення традиційних схем лікування даної патології з урахуванням патогенетичних змін, властивих даному періоду життя жінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жук С. І. Проспективний аналіз факторів ризику виникнення гіперпластичних процесів ендометрія в пременопаузі / С. І. Жук, А. П. Григоренко // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 54–56.
2. Кириченко І. М. Оцінка ефективності різних методів терапії клімактеричного синдрому у жінок з ожирінням / І. М. Кириченко, І. В. Ломака // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 5. – С. 93–96.
3. Михальчук Н. А. Корекція серцево-судинних та метаболічних порушень у жінок в період ранньої менопаузи / Н. А. Михальчук, Н. А. Гайструк // Здоров'я жінки. – 2005. – № 2. – С. 121–123.
4. Особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з поєднаними ендокринними та метаболічними порушеннями / В. І. Пирогова, М. В. Гроховська, Л. Б. Янів, М. В. Томич // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 3. – С. 40–42.
5. Тиканова В. В. Взаимосвязь и коррекция метаболических расстройств у женщин с нарушением менструального цикла на фоне ожирения / В. В. Тиканова, И. В. Кузнецова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 12–17.
6. The in vivo human metabolism of tibolone / R. M. Vas, S. F. Krebbers, C. H. Verhoeven [et al.] // Drug. Metab. Dispos. – 2002. – Vol. 30. – P. 106–112.
7. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study / P. Muti, T. Quattrin, B. J. Grant [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2002. – Vol. 11. – P. 1361–1368.

Отримано 22.03.11

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОТОКОГРАМИ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОТОКОГРАМИ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ – Наведено результати кардіотокографічних змін стану внутрішньоутробного плода у вагітних з преєклампсією на тлі герпетичної інфекції чи хламідіозу. Найінформативнішими показниками, що відображають стан плода, є амплітуда миттєвих осциляцій, кількість, амплітуда та тривалість акцелерацій і децелерацій. Встановлено, що найчастіше виникає дисфункція плаценти у вагітних з преєклампсією на тлі герпесвірусної інфекції.

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОТОКОГРАММЫ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – Представлены результаты кардиотокографических изменений состояния внутриутробного плода у беременных с преэклампсией на фоне герпетической инфекции или хламидиоза. Наиболее информативными показателями, которые отображают состояние плода, есть амплитуда мгновенных осцилляций, количество, амплитуда и продолжительность акцелераций и децелераций. Выявлено, что чаще всего дисфункция плаценты возникает у беременных с преэклампсией на фоне герпесвирусной инфекции.

PECULIARITIES OF FETUS CARDIOTOCOGRAM IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA – The paper presents the data of cardiocotographic changes of the condition of the intrauterine fetus in gravidas with the preeclampsia and herpetic infection or chlamydiosis. The most sensitive parameters, reflecting the condition of a fetus, are the amplitude of instant oscillations, the number, the amplitude and duration of accelerations and decelerations.

Ключові слова: дисфункція плаценти, кардіотокограма, преєклампсія.

Ключевые слова: дисфункція плаценти, кардіотокограма, преєклампсія.

Key words: fetoplacental insufficiency, cardiotocogram, preeclampsia.

ВСТУП Преєклампсія (гестоз вагітних) — специфічне ускладнення вагітності, що виявляється, як правило, у другій її половині і характеризується глибоким розладом усіх видів обміну, зміною діяльності судинної та нервової систем, порушенням функції плаценти, нирок, печінки й інших життєво важливих органів у результаті їх морфологічних змін [3, 4, 9]. Частота преєклампсії складає від 2,3 до 16,6 % і не має тенденції до зниження, незважаючи на достатні відомості щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу, нових методів профілактики та лікування цього ускладнення вагітності. Преєклампсія – це ускладнення вагітності, яке пов'язане з порушенням процесу інвазії трофобласту і зміною характеру гемодинаміки в спіральних артеріях міометрія [3, 4, 9].

Як відомо, однією з головних причин порушення стану плода, перинатальної патології та смертності є плацентарна недостатність, в патогенезі якої ведучим фактором є порушення гемодинаміки в системі “мати-плацента-плід”. За даними деяких авторів виявлено пряму кореляційну залежність між преєклампсією та дисфункцією плаценти, яка мала місце у 45 % вагітних.

Останнім часом у літературі обговорюють значення ендотеліотропних вірусів та бактерій у пато-

генезі виникнення преєклампсії та плацентарної недостатності [2, 5, 6, 7, 8]. Пошкодження матково-плацентарних структур, розвиток хронічної матково-плацентарної судинної патології, вазоспазм плацентарних судин, порушення мікроциркуляції в системі “мати-плацента-плід” є наслідком дії інфекційного агента та нейрогуморальних змін, які він спричиняє. Зниження матково-плацентарної перфузії супроводжується гіпоксією тканин плаценти, порушенням обмінних процесів в останній та її трофічної функції, що призводить до формування плацентарної дисфункції [5, 6].

Ефективність терапії плацентарної недостатності часто залежить від своєчасного виявлення патології. Для діагностики порушень в системі “мати-плацента-плід” застосовують різні методи обстеження вагітних, зокрема кардіотокографічне дослідження стану внутрішньоутробного плода. КТГ – найбільш доступний метод обстеження, дуже простий у виконанні, проте є одним з найбільш достовірних та інформативних [1].

Метою роботи стало вивчення особливостей кардіотокограми (КТГ) плода у вагітних з преєклампсією (ПЕ) на тлі герпетичної інфекції (ГІ) чи хламідіозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходились 120 вагітних жінок у терміні 32–41 тиждень віком 17–42 роки, яких було поділено на три групи. До першої групи (30) увійшли пацієнтки з преєклампсією, другої групи (50) – з ПЕ на тлі ГІ, третьої групи (40) – вагітні з ПЕ у поєднанні з хламідіозом. Контрольну групу склали 30 практично здорових вагітних та породіль.

КТГ плода проводили за допомогою фетального біомонітора “Corometrics 170 Series” у стані спокою в активний час доби протягом 30–60 хв. Вивчали 10-хвилинні інтервали кардіотокограми з обчисленням наступних показників: базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), варіабельність базального ритму за частотою і амплітудою миттєвих осциляцій, амплітуду і тривалість акцелерацій та децелерацій. Зміни на кардіотокограмі оцінювали за шкалою W. M. Fischer et al. (1976). Оцінка 8–10 балів характеризує задовільний стан плода, 6–7 балів – сумнівний результат або початкові ознаки страждання плода та 5 і нижче балів – виражене порушення стану плода.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При аналізі КТГ у вагітних всіх груп (табл. 1) БЧСС коливалась від 112 до 169 уд./хв і складала в середньому (142,94±2,70) уд./хв, що не виходило за межі норми. У пацієнток з преєклампсією фіксувались випадки помірної тахікардії – відповідно у 16,8 %, 18,5 % та 15,3 % в першій, другій та третій групах. У вагітних основних груп виявлено зниження амплітуди та частоти осциляцій, що було достовірним щодо показників кон-

Таблиця 1. Показники кардіотокограм у вагітних з преєклампсією

Показники КТГ	Групи вагітних			
	контрольна група (n=30)	перша група (n=30)	друга група (n=50)	третья група (n=40)
БЧСС (уд./хв)	137,21±2,81	144,71±2,27	147,34±3,19	142,51±2,54
Амплітуда миттєвих осциляцій (уд./хв)	15,4±0,31	10,7±0,48*	8,6±0,23*	9,7±0,38*
Кількість акцелерацій за 30 хв	8,1±0,4	5,2±0,3*	4,7±0,2*	4,9±0,1*
Амплітуда акцелерацій (уд./хв)	23,6±0,6	17,4±0,4*	15,1±0,2*	15,8±0,3*
Тривалість акцелерацій (с)	19,4±0,3	10,7±0,4*	8,6±0,2*	9,7±0,8*
Кількість децелерацій за 30 хв	–	0,15±0,14	1,21±0,12**	0,94±0,17**
Амплітуда децелерацій (уд./хв)	–	17,1±0,54	25,4±0,37**	23,9±0,71**
Тривалість децелерацій (с)	–	6,9±0,5	8,9±0,7**	8,2±0,6**

Примітки: 1. * – достовірність різниці з контрольною групою ($p < 0,05$); 2. ** – достовірність різниці між першою і другою, першою і третьою групами ($p < 0,05$).

трольної групи ($p < 0,05$). Амплітуда осциляцій у вагітних з преєклампсією в поєднанні з герпетичною інфекцією знизилась на 55,8 % відносно показників вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$). В обстежених першої групи у 60 % був ундулюючий тип кривої, а у жінок другої групи лише в 40 %. У першій, другій та третій групах виявлені низькоундулюючий та сальтаторний типи кривих кардіотокограмів. В 3 обстежених другої групи (6 %) та 1 пацієнтки третьої групи (2,5 %) діагностовано німий тип кривої з амплітудою осциляцій нижче 3 уд./хв, що свідчить про значні зміни серцевої діяльності плода.

У вагітних контрольної групи реєструвались 8,1±0,4 акцелерацій амплітудою (23,6±0,6) уд./хв і тривалістю (19,4±0,3) с. Виявлено меншу кількість акцелерацій, зниження їх амплітуди та тривалості у вагітних основних груп ($p < 0,05$). Саме число акцелерацій є показником внутрішньоутробного розвитку плода, що свідчить про скоротливу діяльність матки та рухи плода, і цей показник у вагітних з преєклампсією в середньому був нижчим на 60,8 % від контрольної групи.

Одним з найбільш загрозливих симптомів, що свідчить про внутрішньоутробне страждання плода, є поява децелерацій. У вагітних першої групи поодинокі 0,15±0,14 децелерації стали діагностичним критерієм внутрішньоутробної гіпоксії плода. Більша кількість, амплітуда та тривалість децелерацій спостерігалась на КТГ плодів пацієнток з ПЕ на тлі ГІ й хламідіозу і була достовірною щодо показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Проведене дослідження показало, що преєклампсія супроводжується зниженням амплітуди і частоти миттєвих осциляцій, зменшенням кількості й амплітуди акцелерацій і появою децелерацій.

У вагітних з ПЕ на тлі ГІ чи хламідіозу ці зміни на КТГ є більш виразнішими, що підтверджує наявність хронічної плацентарної недостатності, порушення регулювання функцій органів і систем плода, зниження його компенсаторно-адапційних

можливостей. Тому вагітним з пізніми гестозами на тлі TORCH-інфекцій доцільно проводити моніторинг стану плода з метою виявлення дистресу плода та дисфункції плаценти.

ВИСНОВКИ У вагітних з преєклампсією компенсаторні можливості плода знижується, при цьому виникають умови для формування плацентарної недостатності. Герпетична, хламідійна інфекції також є однією з важливих причин дисфункції плаценти, що може призвести до дистресу та гіпотрофії плода. Тому вагітним з преєклампсією необхідна додаткова медикаментозна корекція для профілактики розвитку плацентарної недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов В. С. Научные и практические аспекты пренатальной диагностики / В. С. Баранов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2003. – № 10. – С. 8–12.
2. Белькова Ю. А. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на исход, возможности профилактики и лечение / Ю. А. Белькова // Фарматека. – 2006. – № 14. – С. 59–66.
3. Венцківський Б. М. Гестози вагітних: навч. посібник / Б. М. Венцківський, В. М. Запорожан, А. Я. Сенчук – К.: Аконті, 2002. – 112 с.
4. Грищенко В. И. Этиопатогенез позднего гестоза / В. И. Грищенко, М. О. Щербина, О. П. Липко // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 59–62.
5. Долгушина Н. В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / Н. В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 16–19.
6. Корчинська О. О. Поєднані форми внутрішньоутробних інфекцій: патогенез акушерських і перинатальних ускладнень та їх профілактика / О. О. Корчинська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 5. – С. 91–97.
7. Brockelsby J. C. The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia / J. C. Brockelsby, F. W. Anthony, I. R. Johnson // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182, №1. – P. 176–183.
8. Urinary tract infections and pregnancy / T. P. Bukowski, G. G. Betrus, J. W. Aguilina, A. D. Perlmutter // J. Urol. – 2005. – Vol. 159, № 4. – P. 1286–1289.
9. Roberts J. M. Preeclampsia: What we know and what we do to know / J. M. Roberts // Semin. Perinatol. – 2000. – Vol. 24. – № 1. – P. 24–28.

Отримано 28.03.11

ОСОБЛИВОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ (ПМФ) НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ (ХЗГБС)

ОСОБЛИВОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ (ПМФ) НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ (ХЗГБС) – Проблема порушень менструальної функції впродовж багатьох років займає одне з перших місць серед захворювань репродуктивної системи і не втрачає своєї актуальності, оскільки призводить не лише до втрати працездатності, але й до проблем у реалізації репродуктивної функції. Зростання екстрагенітальної патології, зокрема ХЗГБС, з одного боку, посилює перебіг ПМФ, з іншого – обмежує арсенал лікарських засобів, які часто мають побічний негативний вплив на гепатобіліарну систему. Триває активний пошук адекватного лікування ПМФ та реабілітаційної терапії цієї патології. Доцільно до комплексної терапії включати засоби, які б мали добрий лікувальний ефект і не викликали вираженої побічної дії на організм. Вивчено результати клінічних, ехографічних, ендокринологічних, імунологічних досліджень у жінок з ПМФ та ХЗГБС. Обстежено 59 жінок з ПМФ, а саме, гіпоменструальним синдромом, які страждають від хронічних захворювань гепатобіліарної системи. Розроблена методика комплексної прегравідарної терапії із застосуванням хепелю, гепар-композитуму, коензим-композитуму та циклодинону.

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ (НМФ) НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ (ХЗГБС) – Проблема нарушений менструальной функции на протяжении многих лет занимает одно из первых мест среди заболеваний репродуктивной системы и не теряет своей актуальности, поскольку приводит не только к потере трудоспособности, но и к проблеме реализации репродуктивной функции. Рост экстрагенитальной патологии, в частности, ХЗГБС, с одной стороны, усугубляет течение НМФ, с другой – ограничивает арсенал лекарственных средств, часто имеющих побочное негативное влияние на гепатобилиарную систему. Продолжается активный поиск адекватного лечения НМФ и реабилитационной терапии этой патологии. Целесообразно в комплексную терапию включать средства, имеющие хороший лечебный эффект и не вызывающие выраженного побочного действия на организм. Изучены результаты клинических, эхографических, эндокринологических, иммунологических исследований у женщин с НМФ и ХЗГБС. Обследовано 59 женщин с НМФ, а именно, гипомenstrуальным синдромом, страдающих хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы. Разработана методика комплексной прегравидарной терапии с использованием хепеля, гепар-композитума, коензим-композитума и циклодинона.

PECULIARITIES OF PREGRAVIDARIAL THERAPY OF WOMEN WITH MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC DISEASES OF HEPATO-BILIAR SYSTEM – The problem of the dysfunctions of the reproductive system is very important today, because women must be able to work and realize the reproductive function. Frequency of dysfunctions of the reproductive system increases during the last years. Increase of the extragenital pathology and decrease of the immunity are the main courses of this pathology. The active search of the medicine remedy is continuing. Using of the new remedy is perspective. 59 women with menstrual function disorders, namely with hypomenstrual syndrome, who suffer from chronic diseases of the hepato-biliar system. Technique of the pregravidaral therapy by using of the antihomotoxic remedy Hapel, Hepar-compositum, Coenzyme-compositum and Cyclofinon was worked out.

Ключові слова: гіпоменструальний синдром, хронічні захворювання гепатобіліарної системи, імунний статус, антигомтоксичні засоби.

Ключевые слова: гипомenstrуальный синдром, хронические заболевания гепатобилиарной системы, иммунный статус, антигомтоксические средства.

Key words: hypomenstrual syndrome, the chronic diseases.

ВСТУП Проблема розладів менструальної функції впродовж багатьох років займає одне з чільних місць серед гінекологічної патології, сягаючи за даними багатьох авторів 50–60 % [1–3]. Незважаючи на досягнення фармакології та значний арсенал лікарських засобів, не завжди вдається досягти достатньої ефективності лікування, особливо при супутній екстрагенітальній патології [4–9]. Значна частота ПМФ, які призводять не лише до втрати працездатності, але й до непліддя, невиношування, плацентарної дисфункції, спонукають спеціалістів до пошуку нових методів лікування даного захворювання [2, 5, 8].

Метою нашого дослідження стали визначення стану імунної системи, його кореляції з клінічними проявами та розробка методу ефективного прегравідарного лікування жінок із гіпоменструальним синдромом та ХЗГБС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами обстежено 59 жінок з ПМФ та ХЗГБС, яких було поділено на дві групи. До першої групи ввійшли 30 жінок, які отримували традиційну терапію, до другої групи – 29 жінок, яким проводили лікування за запропонованою схемою. Контрольну групу склали 30 соматично здорових жінок.

Традиційну терапію екстрагенітальної патології проводили симптоматичними засобами лише при маніфестації клінічних проявів захворювання у поєднанні з антибактеріальними засобами [4–7, 9, 10]. Запропонована нами терапія включала антигомтоксичні засоби: хепель по 1 таблетці тричі на день протягом 1 місяця, коензим-композитум – 2,2 мл внутрішньом'язово двічі на тиждень 10 ін'єкцій на курс, після завершення курсу коензим-композитуму призначали гепар-композитум – 2,2 мл двічі на тиждень 7–10 ін'єкцій на курс та циклодинон по 40 крапель 1 раз на добу протягом 3 місяців. Всім пацієнткам проводили клінічне обстеження, УЗД геніталій, органів черевної порожнини, кольпоцитологічне дослідження, загальноприйняте лабораторне обстеження: клінічне дослідження крові, сечі, визначення глюкози, білірубину, холестерину, білка, сечовини, креатиніну, трансаміназ в крові. Імунологічні дослідження проводили шляхом визначення загальної популяції Т-лімфоцитів, субпопуляції Т-хелперів (Тх), Т-супресорів (Тс), співвідношення Тх/Тс, В-лімфоцитів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Середній вік обстежуваних жінок склав у досліджуваних групах (23,6±2,5) і (23,7±2,3) роки, у контрольній – (23,5±2,3) роки. У 45 (76,3 %) па-

цієнок діагностовано дискінезію жовчних шляхів, у 35 (59,3 %) пацієнок досліджуваних груп спостерігався хронічний холецистохолангіт, у 26 (44,1 %) – хронічний гепатохолецистит, у 14 (23,7 %) – хронічний панкреатит, у 21 (35,6 %) – хронічний невірусний гепатит. ХЗГБС спостерігались від 3,0 до 12,0 років. В обох групах вказані захворювання були пропорційними. ПМФ у жінок першої групи спостерігались від 2,0 до 5,0 років, у жінок другої групи від 2,5 до 6,0 років. Пацієнтки знаходились під спостереженням протягом 1 року. Обстеження проводили до лікування, після лікування та через 1 рік після лікування. В першій групі первинне непліддя спостерігалось у 7 пацієнок, один викидень в анамнезі – у 5 пацієнок, звичне невиношування – у 4 пацієнок. В другій групі непліддя – у 8 пацієнок, 1 викидень – у 6 пацієнок та звичне невиношування – у 3 пацієнок. Ехографічні дослідження проводили до лікування, через кожні 6 місяців у 1 і 2 фазу менструального циклу протягом 1 року. Відповідно проводили кольпоцитологічне дослідження. До лікування у 17 пацієнок першої групи та у 14 пацієнок другої групи виявлено гіпоплазію матки, причому в першій групі М-ехо склало (7,8±1,77) мм; в другій групі – (8,1±1,7) мм. Тривалість менструального циклу в першій групі склала 38,3 дні, в другій групі – 39,8 дні. Вказані показники підтверджують літературні дані [1–3]. Контрольне ехографічне обстеження жінок проводили через 3, 6 і 12 місяців. Виявлено наступні результати: у 12 (40,0 %) жінок першої групи на 7 добу менструального циклу М-ехо в проліферативній фазі, у 18 (60,0 %) – в секреторній; у пацієнок другої групи на 7 добу циклу М-ехо в проліферативній фазі у 10 (34,5 %); на 21 добу менструального циклу М-ехо в секреторній фазі виявлено у 7 (23,3 %) пацієнок першої групи, у 23 (76,7 %) М-ехо тришарове. У 8 (27,6 %) жінок другої групи на 21 добу менструального циклу діагностовано ендометрій в секреторній фазі, у 11 (72,4 %) виявлено тришарове М-ехо, що свідчить про естрогенну недостатність і відповідає літературним даним [1–3]. Дослідження кольпоцитогрaми у випадках виявлення тришарового М-ехо підтверджувало монофазний менструальний цикл. Після лікування через 3 місяці у 21 (70,0 %) пацієнтки першої групи відновився двофазний менструальний цикл, у пацієнок другої групи цей показник склав 26 (89,7 %).

Біохімічні дослідження у жінок першої групи до лікування виявили наступне: загальний білірубін – (17,62±1,17) мкмоль/л; загальний білок – (53,21±4,15) г/л, причому альбуміново-глобуліновий коефіцієнт склав 1,5:1; аланінамінотрансфераза (АЛТ) – (16±4) Од/л; аспартатамінотрансфераза (АСТ) – (21±5) Од/л; гамма-глутаматтрансфераза (ГГТ) – (42±5) Од/л; лужна фосфатаза (ЛФ) – (69±17) Од/л. У пацієнок другої групи отримано наступні результати: білірубін – (19,12±1,28) мкмоль/л; загальний білок – (51,78±2,56) г/л, причому альбуміново-глобуліновий коефіцієнт склав 1:1,7; аланінамінотрансфераза (АЛТ) – (13±5) Од/л; аспартатамінотрансфераза (АСТ) – (23±4) Од/л; гамма-глутаматтрансфераза (ГГТ) – (41±7) Од/л;

лужна фосфатаза (ЛФ) – (62±19) Од/л. Після лікування показники білка підвищились до (61,74±3,26) г/л та альбуміново-глобуліновий коефіцієнт склав 1,5:1. Рівень ГГТ знизився до (36±7) Од/л. В другій групі нормалізувались показники білка і становили (67,17±9,24) г/л, альбуміново-глобуліновий коефіцієнт склав 2:1. Рівень ГГТ знизився до (31±3) Од/л. Результати наших досліджень відповідають літературним даним [4–7].

Отримані результати імунологічних досліджень до лікування виявили зниження загальної популяції Т-лімфоцитів у першій досліджуваній групі до (41,12±1,28) % ($p < 0,05$) і в другій групі до (40,31±2,24) % ($p < 0,05$) проти (52,50±2,34) % в контрольній групі, кількість Тх становила (27,931±2,27) % ($p < 0,05$) і (26,32±1,73) % ($p < 0,05$) відповідно проти (38,71±2,06) % в контрольній групі, Тс – (17,43±1,29) % ($p < 0,05$) і (17,21±1,36) % ($p < 0,05$) проти (15,62±1,64) % в контрольній групі, зменшилась кількість В-лімфоцитів до (9,11±0,13) % ($p > 0,05$) і (9,02±0,86) % ($p < 0,05$) проти (9,60±0,45) % в контрольній групі, що підтверджує дані літератури [1–4, 7, 8]. Після традиційної терапії відмічено підвищення рівня загальної популяції Т-лімфоцитів до (46,32±2,61) %, рівень Тх досяг (33,42±2,41) %, Тс становили (16,21±2,53) %, що співзвучне з літературними даними [4, 6–9]. У пацієнок другої групи після лікування відмічено підвищення рівня загальної популяції Т-лімфоцитів, яка достовірно не відрізнялася від контрольних показників – (51,71±2,16) %, Тх зросли до (34,56±2,67) %, Тс становили (16,89±2,27) %. Через 1 рік після застосування традиційної терапії наблизився до контрольних показників Тх/Тс. Проте у 15 (50,0 %) пацієнок першої групи діагностовано ознаки гіпоменструального синдрому, крім цього в 12 (40,0 %) з них ці клінічні прояви спостерігались на тлі загострення ХЗГБС. Через 1 рік після лікування у пацієнок першої групи виявлено зниження рівня Т-лімфоцитів до (45,26±2,17) %, кількість Тх становила (31,24±2,12) %, Тс – 16,13 %. У пацієнок другої групи через 1 рік після лікування кількість загальної популяції Т-лімфоцитів становила (52,47±2,23) %, кількість Тх становила (33,12±2,89) %, Тс – 17,18 %. Отримані результати свідчать про стійку нормалізацію досліджуваних показників імунного статусу при застосуванні запропонованого лікування. Важливо відзначити, що у 18 (60,0 %) пацієнок першої групи протягом року спостереження відмічено рецидивни ХЗГБС. У другій дослідній групі загострення ХЗГБС відмічено у 5 (17,2 %) пацієнок, у пацієнок цієї групи рецидивів маткової кровотечі не було.

ВИСНОВКИ На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що у жінок з ХЗГБС спостерігаються порушення менструальної функції у вигляді гіпоменструального синдрому. При спробі реалізувати репродуктивну функцію простежується неплідність, невиношування. Запропонована терапія з використанням антигомотоксичних засобів хепелю, гепар-композитуму, коензим-композитуму та циклодинону у жінок з ХЗГБС дає змогу забезпечити стійку ремісію екстрагенітальної па-

тології, стабілізувати стан імунної системи, відновити нормальний менструальний цикл, що сприяє реалізації репродуктивної функції.

Перспективи подальших досліджень Планується продовження досліджень в плані реалізації репродуктивної функції, перебігу вагітності та стану плода при ХЗГБС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К., 2003. – 304 с.
2. Дубоссарская З. М. Теория и практика гинекологической эндокринологии / З. М. Дубоссарская – Днепропетровск, 2005. – 409 с.
3. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М., 2001. – 247 с.
4. Царегородцева Т. М. Диагностическое и прогностическое значение показателей гуморального иммунного статуса при заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова // Гастроэнтерология. – 2007. – № 2. С. 93–99.
5. Ткач С. М. Применение антигемолитических препаратов в гастроэнтерологии : метод. рекомендации МОЗ Украины / С. М. Ткач, Б. М. Марусанич – 2006.
6. Філіппов Ю. О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні : здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // Ю. О. Філіппов, І. О. Скірта // Гастроентерологія. – 2005. – № 36. – С. 9–17.
7. Ильченко Л. Ю. Хронические вирусные гепатиты : перспективы и достижения / Л. Ю. Ильченко, Г. Н. Якимчук // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 34–38.
8. Про організацію надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні : наказ № 620. – Київ, 2003.
9. Neoptolemos J. P. Fast fact: Diseases of the pancreas and biliary tract / J. P. Neoptolemos, M. S. Bhutani. Oxford: Health Press, 2006. – P.112–117.
10. Immunopathogenesis of hepatitis infection / A. G. Freeman, G. Marinos, G. Fren, A. R. Lloyd // Immunol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 2. – P. 515–536.

Отримано 28.03.11

УДК 618.146-006.03:618.1

©Х. В. Зарічанська, Н. О. Ємець, О. Є. Стельмах

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ – У роботі наведено результати клініко-лабораторного дослідження ефективності застосування препарату "Панавір" в лікуванні генітального герпесу в жінок репродуктивного віку. Відзначено швидке стійке клінічне одужання та зниження частоти рецидивів герпесвірусної інфекції статевих органів. Запропоновано широке застосування препарату "Панавір" для лікування генітального герпесу в жінок.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА В ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА – В работе представлены результаты клинико-лабораторного исследования эффективности применения препарата "Панавир" в лечении генитального герпеса у женщин. Отмечено быстрое стойкое клиническое выздоровление и снижение частоты рецидивов герпесвирусной инфекции половых органов. Предложено широкое использование препарата "Панавир" для лечения генитального герпеса у женщин.

TREATMENT OF GENITAL HERPES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE – Clinical-laboratory research of efficiency of application of Panavirum is conducted in the treatment of women with genital herpes. The rapid proof clinical convalescence and decline of frequency of relapses of herpetic infections of genitalia are noted. The wide application of Panavirum in the treatment of genital herpes in women was recommended.

Ключові слова: генітальний герпес, імунітет, лікування, рецидив, панавір.

Ключевые слова: генитальный герпес, иммунитет, лечение, рецидив, панавир.

Key words: genital herpes, immunity, treatment, recurrence, Panavirum.

ВСТУП У структурі гінекологічних захворювань провідне місце належить інфекціям, які передаються статевим шляхом. Найчастіше статеві інфекції зумовлюються декількома патогенними чинниками – вірусами, мікробами, грибами, найпростішими, які викликають подібні за клінічним перебігом, але різні за патогенезом і методами лікування захворювання [1, 2].

Останнім часом спостерігається збільшення частоти вірусного ураження уrogenітального тракту. Серед вірусних захворювань особливу увагу заслуговує герпетична інфекція, що зумовлено широким розповсюдженням вірусу простого герпесу (ВПГ), пожиттєвою персистенцією збудника в організмі, поліморфізмом клінічних проявів захворювання, торпідністю до існуючих методів терапії [1, 3].

Досягнути елімінації ВПГ з організму людини сучасними методами лікування не вдається, тому метою терапії є пригнічення репродукції ВПГ під час загострення та формування адекватної імунної відповіді для блокування реактивації ВПГ у вогнищах персистенції. Важливим завданням лікувальних заходів є попередження розвитку та відновлення порушень внаслідок активації ВПГ в організмі [2, 4].

Діагностика та лікування герпесвірусних уражень складає труднощі, особливо за наявності ати-

пових форм. Багаточисленними дослідженнями доведено, що клінічні прояви герпесвірусної інфекції супроводжуються змінами системного і місцевого імунітету, що зумовлює доцільність вивчення особливостей імунної системи пацієнтів та призначенням імуномодуляторів [5, 6]. Результати вивчення ефективності різноманітних методів лікування іноді суперечливі, що визначає необхідність подальшого пошуку лікарських засобів та схем лікування даної патології.

Метою дослідження стало оцінити ефективність застосування препарату "Панавір" у лікуванні герпесвірусної інфекції статевих органів у жінок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено комплексне обстеження 30 жінок віком від 18 до 45 років з генітальним герпесом, які входили до основної групи. Контрольну групу склали 30 гінекологічно та соматично здорових жінок.

Комплексне обстеження пацієнток полягало в загальноклінічному обстеженні, гінекологічному огляді, ультразвуковому дослідженні органів малого таза, бактеріоскопічному та бактеріологічному дослідженні мікробіоценозу піхви та шийки матки, цитологічному обстеженні, кольпоскопії.

Діагностику вірусної інфекції проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), імуноферментного аналізу, прямим імунофлюоресцентним методом у зіскрібках із слизових оболонок цервікального каналу та уретри.

Для визначення функціональної активності клітин фагоцитарної системи (моноцитів і нейтрофілів периферійної крові) використовували загальноприйняті методи дослідження киснезалежної та поглинальної активності [7]. Визначали показник фагоцитозу (ПФ), фагоцитарне число (ФЧ), за різницею між показниками спонтанного і стимульованого НСТ-тесту отримували функціональний резерв (ФР) фагоцитів. Вивчення лімфоцитарних субпопуляцій у крові проводили методом двокольорової проточної цитофлуометрії з використанням моноклональних антитіл. Кількісне визначення імуноглобулінів здійснювали методом простої радіальної імунодифузії в агаровому гелі із застосуванням антисироваток відповідної специфічності.

Обстеження пацієнток здійснювали до і після лікування препаратом "Панавір", який призначали за стандартною методикою: внутрішньовенно струминно по 5 мл 0,004 % розчину. Курс лікування – 5 ін'єкцій згідно зі схемою. Після закінчення терапії жінки спостерігалися амбулаторно протягом 6–12 місяців. Препарат "Панавір" є противірусним та імуномодулюючим засобом. Противірусна дія зумовлена інгібуванням синтезу вірусних білків. Препарат підвищує неспецифічну резистентність

організму і сприяє індукції лейкоцитарного інтерферону. Протягом спостереження не призначали інших препаратів з антивірусною, імуномодулюючою дією та засоби, що нейтралізують дію досліджуваного препарату. Після закінчення курсу лікування оцінювали ефективність та безпечність препарату шляхом реєстрації та аналізу побічних ефектів.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму "Microsoft Excel". Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Стьюдента для парних варіантів. Достовірними вважали їх відмінності за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Середній вік обстежених пацієнток склав $(25 \pm 1,4)$ років. Основними клінічними проявами генітального герпесу були пухирцевий висип у ділянці статевих органів, з наступним утворенням ерозивної поверхні на місці везикулярних елементів. Висип локалізувався на великих статевих губах – в $56,7\%$ (17), у ділянці малих статевих губ – в $43,3\%$ випадків (13). Виділення з статевих шляхів відзначено у 18 ($60,0\%$) жінок основної групи, свербіж та печія у піхві – у 12 ($40,0\%$), розлади менструального циклу – у 9 (30%). Пацієнтки скаржилися на порушення з боку нервової системи – частий головний біль (14 ($46,7\%$)), зниження працездатності (16 ($53,3\%$)), підвищену дратівливість (11 ($36,7\%$)), порушення сну (6 (20%)).

У 8 ($26,7\%$) пацієнток спостерігалася перша маніфестація захворювання, у решти жінок мав місце рецидивний патологічний процес. У 9 ($30,0\%$) жінок загострення захворювання виникали з періодичністю один раз у 2 місяці. З анамнезу встановлено, що тривалість рецидиву в 7 ($23,3\%$) хворих складала 3–5 днів, у 9 ($30,0\%$) – 10–20 днів, у 6 ($20,0\%$) хворих більше 20 днів. У 4 ($13,3\%$) пацієнток відзначено рецидивування ВПГ-інфекції більше 3 років.

Верифікацію діагнозу генітального герпесу здійснювали на підставі скринінгового методу ІФА та ПЛР. В ІФА специфічні IgG антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2 виявлено у 36 і 21 хворого відповідно, а сумарні у 22 пацієнтів. Методом ПЛР-діагностики ДНК вірусу простого герпесу ВПГ-1 типу виявлено у 24, а ДНК ВПГ-2 типу в 16 пацієнтів.

Вивчення особливостей стану імунітету показало, що перебіг генітального герпесу призводив до зміни показників неспецифічної резистентності організму, клітинного та гуморального імунітету.

Виявлено суттєві зміни фагоцитарної активності нейтрофілів у жінок основної групи (табл. 1). Результати дослідження характеризувалися підвищенням кількості НСТ-позитивних нейтрофілів у спонтанному – ($55,4 \pm 2,5$) %, у контрольній групі – ($29,9 \pm 1,2$) % та індукованому – ($65,3 \pm 3,5$) %, у контрольній групі – ($38,1 \pm 1,9$) % НСТ-тестах. Активна киснезалежна бактерицидність нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті може свідчити про розвиток активного запального процесу, та є прогностично несприятливою ознакою перебігу генітального герпесу.

Таблиця 1. Функціональна активність нейтрофілів периферійної крові в обстежених жінок

Показник	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)
	до лікування	після лікування	
НСТ-тест спонтанний, %	$55,4 \pm 2,5$	$30,1 \pm 1,2$	$29,9 \pm 1,2$
НСТ-тест індукований, %	$65,3 \pm 3,5$	$39,1 \pm 1,7$	$38,1 \pm 1,9$
ФР, %	$9,2 \pm 1,2$	$10,0 \pm 0,1$	$10,0 \pm 1,3$
ПФ, %	$57,5 \pm 6,0$	$53,7 \pm 5,0$	$54,4 \pm 7,0$
ФЧ (у. о.)	$3,7 \pm 1,0$	$6,8 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,9$

Спостерігалася часткове пригнічення поглинальної функції нейтрофілів: зменшення ФЧ, за незмінної кількості клітин, які здатні до поглинання. Показники ПФ і ФЧ складали відповідно ($57,5 \pm 6,0$) % і ($3,7 \pm 1,0$) у.о., а в здорових жінок – ПФ ($54,4 \pm 7,0$) %, ФЧ ($7,0 \pm 0,9$) у.о. Зниження інтенсивності поглинальної функції фагоцитів, а також ФР, який характеризує резерв клітин фагоцитарної системи та імунітету загалом, слід розцінювати як ознаку пригнічення антиінфекційного захисту організму, що може призводити до формування недостатньої імунної відповіді організму до збудників, які передаються статевим шляхом.

Стан клітинного імунітету в жінок основної групи характеризувався зменшенням кількості Т-хелперів/індукторів ($CD4+$ клітин) у периферійній крові. Зниження даного показника зумовлювало зменшення співвідношення $CD4+/CD8+$ (Т-хелпери/Т-супресори) відносно результатів контрольної групи ($1,20 \pm 0,08$; контрольна група – $1,62 \pm 0,12$; $p < 0,01$), що свідчить про дисбаланс Т-клітинної ланки імунітету. Крім того, у хворих з генітальним герпесом зафіксовано зниження у крові відносного та абсолютного вмісту $CD16+$ (відносний показник ($14,13 \pm 0,90$) %; контрольна група – ($16,75 \pm 0,28$) %; абсолютний показник – ($0,32 \pm 0,02$) $\times 10^9$ /л; контрольна група – ($0,43 \pm 0,01$) $\times 10^9$ /л; $p < 0,01$).

Зміни імунологічних показників у жінок з генітальним герпесом свідчать про порушення імунологічної реактивності, що є передумовою рецидивів захворювання. Результати дослідження свідчать про необхідність застосування у патогенетичному лікуванні герпесвірусної інфекції статевих органів імуотропних препаратів, які модулюють функціональну активність клітин фагоцитарної системи.

Ефективність терапії панавіром оцінювали за тривалістю ремісії, показниками імунного статусу. Значне покращання відзначали у випадку зменшення тривалості рецидиву і/або збільшенні тривалості ремісії більше ніж у 2 рази.

У $73,3\%$ (22) пацієнтів тривалість ремісії збільшилася у 4–5 разів (від 4 до 12 місяців), у $26,7\%$ (8) пацієнтів в 2,5 рази (від 3 до 6 місяців). Таким чином, майже у всіх пацієнтів вдалося досягнути збільшення міжрецидивного періоду в 2–4 рази, що дозволяє характеризувати протирецидивний ефект панавіру, як дуже високий. Побічних реакцій при застосуванні препарату не відзначено.

Після лікування спостерігалася позитивна динаміка імунологічних показників. Зокрема відзна-

чено зменшення показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту, а також зменшення лізосомальної активності нейтрофілів порівняно з рівнем до лікування. Лікування панавіром жінок з генітальним герпесом характеризувалося тенденцією до підвищення вмісту в крові лімфоцитів CD3, CD4+, відносного та абсолютного показника CD16+ клітин, збільшення імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+.

Таким чином, наші дослідження показали, що системна терапія хворих із генітальним герпесом препаратом "Панавір" сприяє збільшенню тривалості періоду ремісії, нормалізації основних показників імунного статусу, що покращує якість життя пацієнтів із генітальною герпесвірусною інфекцією.

ВИСНОВКИ Клінічний перебіг генітального герпесу в жінок супроводжується змінами функціональної активності клітин фагоцитарної системи та показників клітинного імунітету. Дисфункція системи фагоцитозу не забезпечує ефективний захист організму, що може сприяти рецидивам захворювання, а також вторинному інфікуванню іншими патогенами, які передаються статевим шляхом.

Застосування імуноотропних препаратів у лікуванні герпесвірусної інфекції статевих органів є патогенетично обґрунтованим. Позитивний клінічний ефект, зменшення кількості рецидивів, нормалізація показників імунного статусу дозволяють рекомендувати "Панавір" як високоефективний противірусний та імуномодулюючий препарат для лікування генітального герпесу.

Перспективи подальших досліджень Вивчити ефективність застосування препарату "Панавір" у поєднанні з комплексним гомеопатичним препаратом "Ехінацея-композитум" у лікуванні герпесвірусної інфекції статевих органів у жінок репродуктивного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Семенова Т. Б. Принципы лечения простого герпеса / Т. Б. Семенова // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 20. – С. 924–931.
2. Дубенский В. В. Комплексное противовирусное и иммунокорректирующее лечение генитального герпеса // Клини. дерматол венерол. – 2003. – № 4. – С. 39–44.
3. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection / R. Engleberg, D. Carrell, E. Krantz [et al.] // Sex Trans Dis. – 2003. – Vol. 30. – P. 174–177.
4. Fatahzadeh M. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomology, diagnosis, and management / M. Fatahzadeh, R. A. Schwartz // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57(5). – P. 737–763.
5. Morrow R. A. Common use of inaccurate antibody assays to identify infection status with herpes simplex virus type 2 / R. A. Morrow, Z. A. Brown // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 361–362.
6. Шабалин А. Р. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса / А. Р. Шабалин, Е. А. Конопля, А. И. Конопля // Вест дерматол. венерол. – 2004. – № 2. – С. 48–50.
7. Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона: методические рекомендации под ред. Модзелевского А. Ф., Дяченко Н. С., Спивака Н. Я. – К., 1994. – 18 с.

Отримано 22.03.11

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ – У жінок із гіпофункцією щитоподібної залози, навіть на субклінічному рівні, розвивається гормональний дисбаланс за рахунок підвищення рівня і вмісту біологічно активної фракції пролактину, що веде до розвитку ановуляції і безпліддя.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ – У женщин с гипофункцией щитовидной железы, даже на субклиническом уровне, возникает гормональный дисбаланс за счёт повышения уровня биологически активной фракции пролактина, что ведёт к развитию ановуляции и бесплодия.

PECULIARITIES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM – In women with hypofunction of thyroid gland, even at subclinical level, develops the hormonal imbalance caused by rise of the biologically active prolactin which leads to development of anovulatory cycles and infertility.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, ендокринне безпліддя, ановуляція, пролактин, біологічно активна фракція пролактину.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, эндокринное бесплодие, ановуляция, пролактин, биологически активная фракция пролактина.

Key words: subclinical hypothyroidism, endocrine infertility, anovulation, prolactin, biologically active prolactin.

ВСТУП Безпліддя – одна з найактуальніших і найскладніших медико-соціальних проблем сучасної гінекології [1]. Незважаючи на значний прогрес в його лікуванні, немає тенденції до зниження його частоти [1, 2, 4]. В останні десятиріччя у всіх країнах Європи відмічається збільшення частоти безплідних шлюбів, які складають 15–17 % [3].

Функція щитоподібної залози знаходиться в тісному взаємозв'язку з системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчники завдяки наявності спільних центральних механізмів регуляції їх функцій і реалізується через прямий чи опосередкований вплив пролактину (ПРЛ) [1–4].

При визначенні рівня пролактину імунологічним методом визначається зразу весь об'єм пролактину і не диференціювати різні його форми гормону. В нормі вміст біологічно активного ПРЛ складає 40–60 % від загального. Вважається, що у жінок з безпліддям нез'ясованої етіології при наявності галактореї має місце накопичення більш активних форм гормону, які не визначаються традиційними методами [3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами обстежено 78 жінок з ендокринним безпліддям, у яких при комплексному обстеженні виявлено субклінічний гіпотиреоз та 25 практично здорових жінок, які склали контрольну групу. Всім жінкам проводили комплексне обстеження, яке включало аналіз менограми, визначення рівнів гіпофізарних (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) та оваріальних (естрадіол, прогестерон) гормонів, характеру секрету молочних залоз, структурних змін у

внутрішніх статевих органах, молочних залозах.

Характер менструальної функції вивчали за регулярністю, тривалістю циклу та кровотечі, об'ємом крововтрати, тестами функціональної діагностики на 7, 14, 21 дні циклу. Визначення рівнів гіпофізарних гормонів ЛГ, ФСГ, ПРЛ проводили за методикою ELISA з використанням стандартних тест-наборів для імуноферментного аналізу. Вміст біологічно активного ПРЛ вивчали після осадження макромолекули ПРЛ за допомогою поліетиленгліколю. Для цього до плазми пацієнта додавали таку ж кількість 25 % розчину поліетиленгліколю (молекулярна маса 6000) у фосфатному буфері для пептидних гормонів (рН=7,4) та центрифугували при 3000 об./хв протягом 30 хв. ПРЛ визначали перед та відразу після преципітації в надосадовій рідині [6]. Вміст біологічно активного ПРЛ в плазмі обчислюється за формулою: (ПРЛ в надосадовій рідині / ПРЛ загальний)×100%. Якщо вміст біологічно активного ПРЛ в плазмі був менше 40 %, то підтверджували діагноз макропролактинемії. Якщо вміст біологічно активного ПРЛ більше 60 %, то це свідчить, що вміст макропролактину є незначний, ним можна знехтувати.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як засвідчили результати дослідження, у хворих із субклінічним гіпотиреозом порівняно з контрольною групою діагностувалося зниження рівнів гіпофізарних гормонів ЛГ ((3,2±0,2) МО/л, p<0,001) та ФСГ ((3,8±0,3) МО/л, p<0,001) і, відповідно, оваріальних – E₂ ((65,2±0,6) нг/мл, p<0,001) та Пг ((6,0±0,5) мкг/л, p<0,001), гіпоменструальний синдром (опсоменорея (20 (26,0 %), p<0,001), аменорея (7 (8,9 %), p>0,05), гіпоменорея (17 (22 %), p<0,05), олігоменорея (тривалість менструальної крововтрати (2,0±0,2) дні, p<0,001)), порушення овуляції (ановуляторні цикли – 35 (44,9 %), p<0,001, неповноцінність II фази циклу – 43 (55,1 %), p<0,001)). Порушення гормонального балансу підтверджувалися зниженням коефіцієнта ЛГ/ФСГ ((0,92±0,1), p<0,05), ЦІ ((3,5±0,3) бали та (6,9±0,6) бали, p<0,001), КПІ ((7,1±0,7) % та (42,3±4,3) %, p<0,001) та ІД (за кількістю поверхневих клітин) (0/90,3±9,1/9,7±0,9 і 0/41,4±3,9/58,6±5,5, p<0,01) відповідно на 7-й та 14-й дні менструального циклу та утриманням цих показників на високому рівні 21 день (ЦІ (4,5±0,5) бали, p<0,01, КПІ – (33,2±3,1) %, p<0,001, ІД (0/59,8±5,5/40,2±4,1, p<0,05)), розвитком альгодисменореї, емоційно-психічних, нейровегетативних, вегетосудинних та ендокринно-обмінних проявів ПМС (29 (37,2 %), p<0,001), мастодинії (40 (51,1 %), p<0,001), галактореї (I ступеня – 28 (35,9 %), II ступеня – 25 (32,0 %), III ступеня – 25 (32,1 %), p<0,001), патологічних проліферативних змін в молочних залозах (мастопатії) (29 (37,2 %), p<0,001) та внутрішніх

статевих органах (фолікулярні кісти) (5 (6,4 %), $p < 0,001$), зменшенням товщини М-ехо (в I фазу до $(5,2 \pm 0,6)$ мм, $p < 0,05$, в II – $(10,5 \pm 0,6)$ мм, $p < 0,001$) та збільшенням лінійних розмірів яєчників за рахунок дрібно-фолікулярних утворів по периферії (40 (51,3 %), $p < 0,001$).

Дослідження рівня загального ПРЛ засвідчило, що у 29 (37,2 %) хворих він був підвищеним ($(25,9 \pm 2,2)$ МО/л, $p < 0,001$), а у 48 (61,5 %) – нормальним ($(16,4 \pm 1,1)$ МО/л, $p > 0,05$). Цікавим було дослідження рівня БАФ ПРЛ, яке показало, що у всіх хворих її рівень та відсотковий вміст по відношенню до рівня загального гормону були підвищеними ($(18,6 \pm 1,1)$ МО/л, $p < 0,001$ і $(79,4 \pm 6,8)$ %, $p < 0,01$).

Відповідно до класичних ендокринологічних канонів терапії гіпотиреозу на першому етапі лікування всім хворим призначали традиційну замісну монотерапію L-тироксинам в добовій дозі 1,6–1,8 мкг/кг протягом 3 місяців, що призвело до досягнення еутиреозу (ТТГ $(1,8 \pm 0,4)$ МО/л, T_3 $(3,2 \pm 0,3)$ МО/л, T_4 $(94,3 \pm 7,2)$ МО/л).

Оцінюючи зміни в репродуктивній системі на тлі застосування традиційної монотерапії L-тироксинам, нами констатовано, що відновлення овуляторних циклів відбулося лише в 10,5 % випадків. Після досягнення еутиреозу в обстежених нами хворих суттєвих змін у рівні ЛГ, ФСГ, E_2 та Пг не спостерігалось ($p > 0,05$). Традиційна замісна моно-

терапія мала слабовиражений вплив щодо зниження рівнів загального ПРЛ (з $(23,4 \pm 1,2)$ МО/л до $(21,7 \pm 1,0)$ МО/л, $p > 0,05$), його БАФ (з $(18,6 \pm 1,1)$ МО/л до $(17,1 \pm 0,9)$ МО/л, $p > 0,05$) та її вмісту по відношенню до рівня загального гормону (з $(79,4 \pm 6,8)$ % до $(78,8 \pm 7,6)$ %, $p > 0,05$).

ВИСНОВКИ 1. Субклінічний гіпотиреоз призводить до вірогідного зниження рівнів ЛГ, ФСГ, естрадіолу та прогестерону та біологічно активної фракції пролактину.

2. Традиційна замісна монотерапія субклінічного гіпотиреозу L-тироксинам протягом 3 місяців сприяла досягненню еутиреозу, проте не мала суттєвого впливу щодо корекції гормонального дисбалансу та відновлення овуляції, оскільки не усувала гіперпролактинемію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Состояние матки и молочных желез у женщин с гипотиреозом / М. С. Бирюкова, Л. П. Любимова, Н. А. Кравчун [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 2. – С. 41–46.
2. Бондар П. М. Йододефіцитні розлади – актуальна медико-соціальна проблема / Бондар П. М. // Лікарська справа. – 2008. – № 3. – С. 8–10.
3. Венцеовская И. Б. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения / И. Б. Венцеовская, О. А. Ефименко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2010. – № 3 (15). – С. 71–76.
4. Роль патологии щитовидной железы в развитии гиперпластических процессов в эндометрии / В. С. Горин, С. Н. Болдырева, Г. Я. Голиков, Е. В. Христенко // Вестник. – 2009. – № 4. – С. 24–27.

Отримано 28.03.11

МІЦНІСТЬ НА РОЗРИВ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ СВОЄЧАСНИХ ТА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ

МІЦНІСТЬ НА РОЗРИВ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ СВОЄЧАСНИХ ТА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ – Було розроблено пристрій для досліджень, який дозволив встановити, що при передчасних пологах міцність на розрив суцільних плодових оболонок, окремо амніона, хоріона значно нижче ніж при своєчасних пологах.

КРЕПОСТЬ НА РАЗРЫВ ПЛОДОВЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ СВОЕВРЕМЕННЫХ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ – Было разработано устройство, которое позволило установить, что при преждевременных родах крепость на разрыв целых плодных оболочек, отдельно амниона и хориона значительно ниже чем при своевременных родах.

STRENGTH ON THE RUPTURES OF FETAL MEMBRANES AT MATURE AND PREMATURE LABOR – There was developed and applied in the research the device that enables to determine that strength on the ruptures of continuous fetal membranes – separately amnion and chorion is significantly lower in the premature delivery comparing to the mature one.

Ключові слова: розрив оболонок, передчасні і своєчасні пологи.

Ключевые слова: разрыв оболочек, преждевременные и своевременные роды.

Key words: membrane ruptures, premature and mature delivery.

ВСТУП Передчасні пологи залишаються однією з актуальних проблем сучасного акушерства в зв'язку з тим, що вони визначають високий рівень захворюваності жінок, перинатальної та постнатальної смертності дітей [1, 2, 3, 4]. Ці пологи в переважній більшості починаються спонтанно після дострокового розриву плодових оболонок, прогресування скоротливої діяльності матки та народження плода масою більше 500 г у терміні вагітності з 22 до 37 тижнів [5, 6]. Тільки поодинокі дослідження були присвячені з'ясуванню скоротливих властивостей плодових оболонок [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У 65 жінок (35 після своєчасних та 30 після передчасних пологів) після відділення та видалення посліду були забрані плодові оболонки для дослідження їх біомеханічних властивостей.

Нами [8] було розроблено “Пристрій для дослідження плодових оболонок на розрив” (суцільних або окремо амніона чи хоріона (рис. 1)).

З рисунка 1 видно, що пристрій для дослідження плодових оболонок на розрив має резервуар (1) у формі вагітної матки, фіксований в горизонтальному положенні за допомогою двох болтів (2) до основи (3). У торцевій стінці резервуара є різьбовий отвір (4) з колоподібним виступом (5) для розміщення двох тримачів зразка (6, 7) з отворами однакового діаметру, притиснутих різьбовою втулкою (10) з прозорим віконцем (11) для забезпечення спостереження і реєстрації процесу розриву плодових оболонок. Притискаюча різьбова втулка (10) має отвір для відтоку повітря і направленою зливу рідини після розриву досліджуваного взірця оболонок. У боковій стінці резервуара

вмонтовано наливний отвір (13) з герметичною пробкою (14) із прозорого матеріалу, в порожнині якого розміщено джерело світла (15). На верхній стінці резервуару є третій отвір (16), в якому закріплений манометр (17) для вимірювання тиску (в кг/см²), який має звичайну і контрольну стрілку. У другій торцевій стінці резервуару є отвір (18), який має форму порожнистого циліндра, де розміщений поршень (19) з поршневим пальцем (20), який має гвинтову нарізку і рукоятку (21), за допомогою якої переміщується поршень. Зовнішня сторона отвору має гвинтову нарізку для нагвинчування кришки (22), що має в центрі різьбовий отвір для можливості переміщення поршневого пальця за допомогою рукоятки (21). Основа (3) має посуд (23) для збирання рідини, яка витікає з резервуара після розриву суцільних плодових оболонок або окремо амніона чи хоріона.

Пристрій працює наступним чином. Видаляють стопорну планку (24) і резервуар (1) перевертається у вертикальне положення отвором (4) догори. У резервуар (1) наливають воду. В отвір (4) на кільцеподібний виступ (5) вставляють кільцеподібний тримач (6), таким чином, щоб стопор (9) розмістився в пазі (8). На тримач (6) накладають суцільні оболонки або амніон чи хоріон. Положення оболонок фіксують другим тримачем (7) та загвинчуванням в отвір (4) різьбової втулки (10). Підключають електричне джерело напруги (15) до пробки. Загальну і контрольну стрілки манометра (17) встановлюють у положення “нуль”. Поступово переміщують поршень (19) в резервуар (1) за допомогою поршневого пальця (20) та рукоятки (21). Завдяки цьому підвищується тиск в рідині, що передається на плодові оболонки (25). Досліджувані тканини (25) поступово випинаються в отвір (7) та (6),

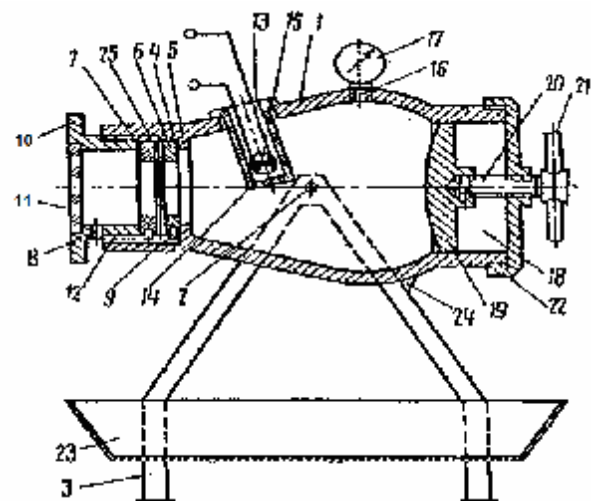


Рис. Схема пристрою для дослідження плодових оболонок на розрив (суцільних або окремо амніона чи хоріона)

розшаровуються на амніон та хоріон і нарешті розриваються (спочатку одна, а потім друга). У момент розриву оболонки вказівна стрілка манометра (17) повертається до поділки "нуль" (порушення герметичності резервуару), а контрольна стрілка залишається на цій поділці, де вона знаходилась в момент максимального тиску, при якому відбувся розрив досліджуваного взірця (25) оболонки. Отримані результати виражають в кг/см². Після розриву оболонки рідина витікає із резервуару в канал притискальної різьбової втулки (10) і через отвір (12) в запобіжний посуд (23). Освітлюваль-

ний пристрій (15) від'єднують від джерела електричної напруги, витягають фіксуєчку планку (24), резервуар (1) перевертають у вертикальне положення (отвором 4 донизу), вигвинчують різьбову втулку (10) та видаляють кільцеподібні тримачі (6, 7) разом з дослідженим взірцем плодових оболонок (25).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані результати із міцності на розрив плодових оболонок, окремо амніона та хоріона при своєчасних і передчасних пологах представлені в таблиці.

Таблиця. Міцність на розрив (кг/см²) суцільних плодових оболонок, окремо амніона та хоріона при своєчасних та передчасних пологах

Пологи	Статистичні показники	Стійкість на розрив (кг/см ²), діаметр отворів кілець					
		0,5 см			3,0 см		
		плодові оболонки	амніон	хоріон	плодові оболонки	амніон	хоріон
Своєчасні	n M±m	35 3,30±0,08	35 2,21±0,08	35 1,42±0,08	35 0,36±0,01	35 0,26±0,01	35 0,16±0,01
Передчасні	n M ₁ ±m P	30 2,78±0,09 <0,01	30 1,79±0,08 <0,01	30 1,05±0,07 <0,01	30 0,29±0,01 <0,01	30 0,17±0,01 <0,01	30 0,11±0,01 <0,01

Примітка. 1. P – достовірність між показниками міцності плодових оболонок при своєчасних та передчасних пологах.

Аналізуючи вищенаведену таблицю, можливо прийти до висновку, що при своєчасних пологах міцність суцільних плодових оболонок, окремо амніона та хоріона залежить від діаметру отворів кілець: при 0,5 см вона майже в десять разів більша (3,30±0,08); (2,21±0,08); (1,42±0,08) кг/см², ніж при 3,0 см (0,36±0,01); (0,26±0,01); (0,16±0,01) кг/см². Аналогічна закономірність спостерігається при передчасних пологах: при діаметрі отворів кілець 0,5 см (2,78±0,09); (1,79±0,08); (1,05±0,07) кг/см² та 3,0 см (0,29±0,01); (0,17±0,01); (0,11±0,01) кг/см². При порівнянні показників при своєчасних пологах діаметру отворів кілець 0,5 см (3,30±0,08); (2,21±0,08); (1,42±0,08) кг/см² з результатами при передчасних пологах при тому ж самому діаметрі отворів кілець (2,78±0,09; 1,79±0,08; 1,05±0,07 кг/см²) видно, що вони суттєво менші (P<0,01) при невиншуванні вагітності. Така ж сама закономірність спостерігається при порівнянні своєчасних пологів (0,36±0,01); (0,26±0,01); (0,16±0,01) кг/см² з показниками при передчасних пологах (0,29±0,01); (0,17±0,01); (0,11±0,01) кг/см², але при діаметрі отворів кілець в 3,0 см.

ВИСНОВКИ 1. Міцність на розрив суцільних плодових оболонок, окремо амніона і хоріона при своєчасних пологах суттєво вище, ніж при передчасних родах незалежно від діаметру отвору кілець.

2. Міцність на розрив суцільних плодових оболонок, окремо амніона і хоріона при своєчасних і передчасних пологах найвища при діаметрі отво-

ру кілець 0,5 см і значно менша при діаметрі отвору кілець в 3,0 см.

Перспективи подальших досліджень дозволять розробити метод профілактики передчасного розриву плодових оболонок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дрін Т. М. Порівняльна характеристика перинатальних захворювань новонароджених при різних методиках розродження жінок з передчасним розривом амніона та недоношеною вагітністю / Т. М. Дрін // ПАГ. – 2001. – № 5. – С. 70–74.
2. Дрін Т. М. Ендокринні аспекти недоношування вагітності у жінок з передчасним розривом амніональних оболонок / Т. М. Дрін // ПАГ. – 2002. – № 2. – С. 85–88.
3. Дрін Т. М. Клініка і тактика ведення недоношеної вагітності у жінок з передчасним розривом амніональних оболонок // ПАГ. – 2002. – № 4. – С. 66–70.
4. Дрін Т. М. Раннє прогнозування внутрішньоутробної інфекції недоношених новонароджених у жінок з передчасним розривом амніональних оболонок / Т. М. Дрін // ПАГ. – 2002. – № 6. – С. 71–73.
5. Пирогова В. І. Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок – питання діагностики і ведення недоношеної вагітності / В. І. Пирогова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7 (23-24). – С. 60–61.
6. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–64.
7. Рева Н.Л. Физиологические свойства фибробластов плодовых оболочек человека / Н. Л. Рева, С. А. Дворянский, В. И. Циркин // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 16–19.
8. А.С. 1780715 СССР, МКИ А61В 5/00, G01N3/08. Устройство для испытания плодных оболочек на разрыв / Н. И. Жилиев, О. В. Вовчук и Н. Н. Жилиев (СССР). – 4869097/14; Заявл. 25.09.90; ОПУБЛ. 15.12.92, Бюл. № 46.

Отримано 28.03.11

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 615.28:615.332:615.243

©В. В. Казмірчук, І. В. Поволокіна, О. О. Радченко, Д. Л. Волянський,
Н. М. Шульга, Н. О. Волянська

ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України"

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНУСИТІВ

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНУСИТІВ – Розроблені склад композицій та технологія приготування крапель на основі вуглекислотного екстракту хмелю. Проведено експериментальне вивчення ступеня та спектра протимікробної дії створених композицій відносно штамів мікроорганізмів: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae* і грибів роду *Candida*. Обґрунтована перспективність створення лікарського засобу на основі вуглекислотного екстракту хмелю для лікування синуситів.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНУСИТОВ – Разработаны состав композиций и технология приготовления капель на основе углекислотного экстракта хмеля. Проведено экспериментальное изучение степени и спектра противомикробного действия созданных композиций относительно штаммов микроорганизмов: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae* и грибов рода *Candida*. Обоснована перспективность создания лекарственного препарата на основе углекислотного экстракта хмеля для лечения синуситов.

DEVELOPMENT OF MEDICAL REMEDY OF LOCAL USE FROM THE HOP FOR TREATMENT OF SINUSITISS – The composition and technology of preparation of the drops on the basis of carbon-dioxide hop extract was developed. An experimental study of the level and range of antimicrobial action of created preparation in relation to the cultures of microorganisms (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae* and mushrooms *realtor-* and *C. albicans*) was conducted. The perspective of creation of medical preparation on the basis of carbondioxide hop extract for treatment of sinusitis was substantiated.

Ключові слова: мікроорганізми, синусит, хмелепродукти, протимікробна активність.

Ключевые слова: микроорганизмы, синусит, хмелепродукты, противомикробная активность.

Key words: microorganisms, sinuitiss, hop products, antimicrobial activity.

ВСТУП Захворювання дихальних шляхів належать до числа найпоширеніших хвороб людини [4]. Інфекції респіраторного тракту щорічно є приводом для звернення до лікаря більш ніж двохсот мільйонів хворих [3]. За результатами цілої серії епідеміологічних досліджень, що проводились Європейським респіраторним товариством, більш ніж 25 % хворих щорічно звертаються до лікаря із приводу інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів [5]. Найчастіші бактеріальні ускладнення застуди – це гострий середній отит і синусит [6]. Синусити належать до найрозповсюдженіших захворювань серед хвороб ЛОР-органів і з однаковою частотою зустрічаються в усіх вікових групах – 17 – 25 % [7]. За даними різних авторів, в Україні від синуситів страждає від 10 до 30 % населення. В останні десять років захворюваність на синуси-

ти збільшилась у три рази [6]. Значна кількість хронічних синуситів пов'язана з нераціональною терапією гострих процесів, неповною елімінацією збудників, формуванням резистентних форм мікроорганізмів, незважаючи на застосування сучасних антибактеріальних препаратів [8].

При призначенні антибактеріальної терапії враховується спектр патогенних мікроорганізмів. *S. aureus* виступає у якості етіологічного агента гострого бактеріального синуситу майже у 10 % випадків. Більше 50 % усіх випадків цього захворювання викликають *S. pneumoniae*. Менш ніж у 5 % випадків причиною є аеробні грамнегативні бактерії: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. та *Escherichia coli* [2].

При терапії запальних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) обґрунтованим є широке застосування засобів місцевої дії [1]. Місцеве лікування має перевагу для системи ВДШ, оскільки засіб саме при такому застосуванні потрапляє безпосередньо на слизову оболонку респіраторного тракту і діє на збудника. Істотною перевагою місцевого застосування лікарського препарату є відсутність або зведення до мінімуму резорбтивної дії. Серед засобів з місцевою дією при запальних захворюваннях ВДШ особливу увагу надають фітопрепаратам, перевагою яких є низька токсичність та невелика кількість побічних реакцій.

На сьогодні в Україні не розроблено лікарських засобів з протимікробною дією для лікування запальних захворювань ВДШ на основі хмелепродуктів. Враховуючи вищевказані дані, спрямування нашого дослідження є визначення перспективних хмелепродуктів з протимікробними властивостями та розробка на їх основі лікарських форм щодо найбільш розповсюджених запальних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Біологічно активні речовини рослинного походження (ефірні олії, флавоноїди, каротиноїди, алкалоїди, дубильні речовини, гіркі речовини, вітаміни та ін.), які одержують з шишок хмелю, забезпечують практично весь комплекс лікувальних властивостей, необхідних для високоефективної місцевої протимікробної терапії.

Метою роботи стало дослідження спектра та ступеня протимікробної активності розроблених експериментальних композицій у вигляді крапель для зовнішнього застосування на основі вуглекислотного екстракту хмелю щодо найбільш розповсюджених збудників запальних захворювань верхніх

дихальних шляхів та створення нових лікарських засобів з протимікробною дією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження обрано експериментальні композиції з діючою субстанцією – вуглекислотним екстрактом хмелю у вигляді крапель для місцевого застосування.

У якості мікробіологічної моделі використовували набір музейних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Klebsiella pneumoniae* K-7 NCTC 9127 та грибів роду *Candida albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження до музейних штамів становило 0,5 одиниць за шкалою Mac – Farland (наказ № 167 МОЗ України від 05.04.2007).

З метою визначення протимікробної активності розроблених композицій у вигляді крапель, застосовували метод дифузії в агар (у модифікації “колодязів”), заснований на здатності лікарських речовин проникати в товщу агару.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У ході експерименту були розроблені композиції у вигляді крапель на основі вуглекислотного екстракту хмелю з використанням різних допоміжних речовин: розчинників, коригентів смаку та запаху, консервантів, стабілізаторів.

Експериментальні композиції були досліджені на протимікробну активність відносно штамів мікроорганізмів *S.aureus*, *S. pneumoniae*, *B.subtilis*, *K. pneumoniae* і грибів роду *Candida*. Встановлено найбільш виражена протимікробна активність відносно грампозитивних мікроорганізмів (*S.aureus*, *S. pneumoniae*, *B.subtilis*) та грибів роду *Candida*, дещо нижча протимікробна дія спостерігалась у відношенні до грамнегативних мікроорганізмів (*K. pneumoniae*).

У процесі вивчення були досліджені найбільш ефективні композиції крапель на основі густого вуглекислотного екстракту хмелю по відношенню до масляного хлорофіліпту (2 %), який був обраний у якості препарату порівняння та чистого екстракту хмелю.

Результати досліджень свідчать про високу протимікробну активність створених крапель на основі густого вуглекислотного екстракту хмелю, яка перевищує у 2 – 3 рази показники контролю. Встановлено, що розроблені краплі з екстрактом хмелю та допоміжними речовинами проявляють синергізм дії, що виражається в збільшенні протимікробної активності до 10–15 % порівняно з чистим екстрактом хмелю.

ВИСНОВКИ Розроблено краплі на основі вуглекислотного екстракту хмелю для зовнішнього застосування. За своїми фізико-хімічними властивостями, вираженою антибактеріальною активністю та широким спектром впливу на мікроорганізми композиції у вигляді крапель для місцевого застосування можна рекомендувати для подальших фармакологічних і доклінічних досліджень з метою створення протимікробних засобів для профілактики та лікування синуситів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березняков И. Г. Инфекции и антибиотики [Текст] / И. Г. Березняков. – Х. : Константа, 2004. – 448 с.
2. Economic burden of respiratory infections in an employed population [Текст] / H. G. Brinbaum, M. Morley, P. E. Greenberg [et al.] // Chest. – 2002. – № 122. – Р. 603–611.
3. Заболотний Д. І. Деякі особливості мікробіоти при хронічному синуситі [Текст] / Д. І. Заболотний, І. С. Зарицька, О. Г. Вольська // Ринологія. – 2006. – № 4. – С. 19–23.
4. WHO Global Burden of Disease project, 2002, version 1 : [електронний ресурс] Режим доступу : <http://www.who.int/>
5. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на Україні за 2000 та 2001 рр. [Текст]; ред. Ю. І. Фещенко. – К., 2002. – 34 с.
6. Синопальников А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей [Текст] / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. – М. : Премьер – РТ, 2007.
7. Фещенко Ю. И. Обзор материалов ежегодного конгресса Европейского респираторного общества [Текст] / Ю. И. Фещенко, Т. А. Перцева, Т. С. Онищенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2004. – № 4. – С. 64 – 65.
8. Янов Ю. К. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита [Текст] / Ю. К. Янов, С. В. Рязанцев, Л. С. Страчунский и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003. – № 5 (2). – С. 167–174.

Отримано 24.03.11

УДК 615.828.3:547.828.3

©О. М. Щербак, І. Д. Андреева, Д. М. Чернищенко, А. О. Волков,
О. М. Малафейчук, І. В. Гіржанова

ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України"

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ КОНДЕНСОВАНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ,
ЩО МІСТЯТЬ ПІРИМІДИНОВИЙ ФРАГМЕНТ, ПРИ ОТОМІКОЗАХ

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ КОНДЕНСОВАНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРИМІДИНОВИЙ ФРАГМЕНТ, ПРИ ОТОМІКОЗАХ – За методом серійних розведень у рідких поживних середовищах встановлено високу антифунгальну активність похідних конденсованих гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент, щодо штамів *C. albicans* та *A. niger*. Результати дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення властивостей похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-*d*]піримідину з метою створення на їх основі ефективних засобів для лікування отомікозів.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ПИРИМИДИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ ПРИ ОТОМИКОЗАХ – Методом серійних розведень в жидких питательных средах установлена высокая антифунгальная активность производных конденсированных азотсодержащих гетероциклов с пириимидиновым фрагментом в отношении штаммов *C. albicans* и *A. niger*. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения свойств производных 4Н-пиридо[4',3':5,6]пірано[2,3-*d*]піримідину с целью создания на их основе эффективных средств для лечения отомикозов.

PROSPECTS OF USE OF DERIVATIVES OF CONDENSED NITROCONTAINING HETEROCYCLES WITH THE PYRIMIDIN FRAGMENT AT OTOMICOSIS – The significant antifungal activity of derivative condensed nitrocontaining heterocycles with the pyrimidin fragment against strains *C. albicans* and *A. niger* by serial dilutions method in liquid mediums was set. The results of studies of the properties of the derivatives of 4Н-pirido [4', 3':5,6] pirano [2,3-*d*]pyrimidine and development of the compounds on their basis for treatment of otomycosis could be promising.

Ключові слова: похідні нітрогеновмісних сполук, що містять піримідиновий фрагмент, протигрибкова активність, отомікози.

Ключевые слова: производные конденсированных нитросодержащих гетероциклов с пириимидиновым фрагментом, противогрибковая активность, отомикозы.

Key words: derivatives of condensed nitrocontaining heterocycles with the pyrimidin fragment, antifungal activity, otomycosis.

ВСТУП За даними ВООЗ, 20 % населення усього світу має грибову патологію [1 – 4]. Світова тенденція до зростання захворюваності на мікози пов'язана переважно з впровадженням нових медичних технологій та збільшенням чисельності групи пацієнтів з імунодефіцитами різного походження. На сьогодні спостерігається зростання частоти мікотичної патології різної локалізації, зокрема мікозів ЛОР-органів [2, 4]. До 50 % грибкових захворювань ЛОР-органів складають отомікози [1, 2].

Відомо більше 400 видів грибів, здатних викликати захворювання у людини, і спектр потенційних фунгальних патогенів продовжує розширюватись, однак домінуюче клінічне значення залишається за *Candida* та *Aspergillus* spp. [5]. Головними збудниками отомікозу є плісняві гриби родів *Aspergillus* (65 %), *Penicillium* (10 %) та дріжджоподібні гриби роду *Candida* (24 %) [1, 3]. В окремих

випадках етіологічними чинниками отомікозів можуть бути гриби родів *Mucor*, *Alternaria*, *Kladosporium* та ін. У 15 % випадків спостерігається сумісне ураження грибами родів *Aspergillus* та *Candida* [3].

Ефективність існуючих на фармацевтичному ринку антимікотичних засобів знижується пропорційно зростанню обсягів їх використання, що зумовлено поширенням резистентних клінічних штамів і характерно для всіх протимікробних препаратів. У зв'язку із зростанням частки грибкової патології в структурі ЛОР-захворюваності та постійно прогресуючою стійкістю збудників грибкових захворювань до існуючих антимікотиків все більшої актуальності набуває створення нових протигрибкових препаратів, які не матимуть структурної подібності з вже існуючими. Перспективними у якості потенційних протигрибкових речовин є похідні конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент.

Метою роботи стало визначення протигрибкової активності нових похідних конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент нового синтезу щодо штамів *C. albicans* та *A. niger* – основних збудників отомікозів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження стали 18 похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-*d*]піримідину, які було синтезовано на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету. Речовини, що вивчали, за хімічною будовою були поділені на чотири групи – N-арилацетаміди, тіони; 4-алкілсульфанілпохідні та ацетаміди. Дослідження проведено із використанням клінічних та музейних штамів *A.niger*, *C. albicans* ATCC 885-653, *C. albicans* (Скляр-31) та *C. albicans* (Скляр-20) за методами серійних розведень у рідких поживних середовищах та наступним висівом на тверді середовища із визначенням мінімальних інгібуючої та фунгіцидної концентрацій (МІК та МФЦК). Мікробне навантаження становило 5×10^5 КУО/мл. У якості контролю застосовано флуконазол та гексетидин.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що нові синтетичні конденсовані нітрогеновмісні сполуки проявляли достатньо високу інгібуючу активність щодо досліджених штамів *C. albicans* та *A. niger*, вищу за таку препаратів порівняння.

Серед досліджених сполук 74,4 % проявляли високу фунгістатичну активність щодо штаму *A.niger* (МІК сполук у межах 4,0 – 31,2 мкг/мл порівняно з МІК обох препаратів контролю (41,6±18,0) мкг/мл. Високу фунгіцидну активність щодо *A.niger* визначено у 44,4 % сполук нового синтезу, МФЦК сполук коливались в інтервалі 7,9 – 31,2 мкг/мл, МФЦК

препаратів порівняння – (52,0±18,0) мкг/мл. Серед досліджених речовин нового синтезу 11,1 % проявляли фунгістатичну активність у концентраціях 7,9 – 15,6 мкг/мл та 38,9 % – у концентраціях 15,7 – 31,2 мкг/мл. Висока фунгіцидна дія відносно штаму *A.niger*, краща за показники контролю, встановлена майже у половини досліджених сполук (МФцК сполук у межах 7,9 – 31,2 мкг/мл). У 16,7 % сполук МФцК знаходилась у діапазоні 7,9 – 15,6 мкг/мл, у 27,7 % – в межах 15,7 – 31,2 мкг/мл. Найактивнішими щодо *A.niger* були похідні ацетамідів сполуки 149 і 150. Близькою за ступенем активності до зазначених сполук-лідерів виявилась похідна N-арилацетамідів сполука 125, МІК та МФцК якої відповідно склали (10,4±4,5) та (13,0±4,5) мкг/мл.

Окрім високої активності нових синтетичних конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів з піримідиновим фрагментом щодо *A.niger* в ході дослідження було виявлено високі протигрибкові можливості речовин нового синтезу щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida*. За результатами проведених досліджень було встановлено, що по відношенню до тест-штаму *Candida albicans* ATCC 885-653 усі речовини проявляли високу активність, кращу за показники контрольних препаратів (МІК та МФцК сполук у межах 3,3 – 15,6 мкг/мл, порівняно з МІК речовин контролю – 20,8 – 26,0 мкг/мл та їх МФцК – у межах 26,0 – 41,6 мкг/мл). Встановлено, що 16,7 % досліджених речовин проявили фунгістатичну активність відносно тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 у концентрації до 3,9 мкг/мл, решта 83,3 % – у МІК в діапазоні 4,0 – 7,8 мкг/мл (МІК речовин контролю – 20,8 – 26,0 мкг/мл). Фунгіцидну активність щодо даного штаму у МФцК 4,0 – 7,8 мкг/мл проявили 61,1 % сполук (МФцК контролю – у межах 26,0 – 41,6 мкг/мл). Найактивнішими щодо *C. albicans* ATCC 885-653 виявилися похідні N-арилацетамідів сполуки 123, 124 та похідна ацетамідів сполука 149.

Аналогічні антифунгальні можливості речовин нового синтезу встановлено щодо штамів *C. albicans* (Скляр-20) та *C. albicans* (Скляр-31). МІК сполук коливались у діапазоні 4,0 – 31,2 мкг/мл порівняно з МІК флуконазолу та гексетидину відповідно 52,0 мкг/мл та 20,8 мкг/мл. Переважна

більшість досліджених сполук (понад 80 %) діяли фунгіцидно відносно даних штамів у МФцК в діапазоні 4,0 – 31,2 мкг/мл. Найактивнішими щодо тест-штаму *C. albicans* (Скляр-20) виявились похідні тіонів, ацетамідів та 4-алкілсульфанілпохідні. Найкращими антифунгальними властивостями відносно штаму *C. albicans* (Скляр-20) володіла 4-алкілсульфанілпохідна сполука 136. Найкращими щодо штаму *C. albicans* (Скляр-31) були 4-алкілсульфанілпохідна сполука 136, похідна ацетамідів сполука 149 та похідні N-арилацетамідів сполуки 124 та 125.

При порівнянні антифунгальних властивостей похідних різних груп між собою щодо досліджених штамів *C. albicans* максимальну активність встановлено у 4-алкілсульфанілпохідних та похідних ацетамідів, щодо штаму *A.niger* – у похідних ацетамідів та N-арилацетамідів.

ВИСНОВКИ 1. За результатами проведених досліджень встановлено високу чутливість до нових синтетичних конденсованих нітрогеновмісних сполук, що містять піримідиновий фрагмент, штамів *A.niger* та *C. albicans* – основних збудників отомікозів.

2. Серед досліджених сполук нового синтезу відібрано сполуки-лідери.

3. Доведено перспективність подальших досліджень у даному напрямку з метою створення на їх основі нових протигрибкових засобів для лікування грибкових захворювань ЛОР-органів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барський О. Б. Мікози ЛОР-органів: етіологія, діагностика, лікування [Текст] / О. Б. Барський, С. Е. Яремчук, О. Г. Вольська // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 41–44.
2. Заболотний Д. І. Сучасна діагностика і лікування мікозів верхніх дихальних шляхів та вуха [Електронний ресурс] / Д. І. Заболотний, І. С. Зарицька, О. Г. Вольська // Режим доступу: <http://m-l.com.ua/?aid=163>.
3. Кунельская В. Я. Микозы в отоларингологии [Електронний ресурс] / В. Я. Кунельская // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 8. – Режим доступу: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/01_08/371.shtml.
4. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей. [Текст] / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // М. : Издательство Бином, 2003. – 439 с.
5. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia / Monica Slavina, John Fastenau, Isaya Sukaromc [et al.] // International Journal of Infectious Disease. – 2004. – Vol 8, № 2. – P. 111–120.

Отримано 24.03.11

УДК 616.21-089+616-001

©В. Вл. Богданов, А. Г. Балабанцев, В. Вас. Богданов
ДУ “Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського”

ПЕРЕВАГИ РИНОСЕПТОПЛАСТИКИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА І НОСОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

ПЕРЕВАГИ РИНОСЕПТОПЛАСТИКИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА І НОСОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ – Подано можливі варіанти хірургічних втручань у гострому періоді травми зовнішнього носа і носової перегородки. Наведено результати 15 риносептопластик. Проаналізовано переваги риносептопластики в гострому періоді травми носового скелета.

ПРЕИМУЩЕСТВА РИНОСЕПТОПЛАСТИКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ ВНЕШНЕГО НОСА И НОСОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ – Представлены возможные варианты хирургических вмешательств в остром периоде травмы наружного носа и носовой перегородки. Приведены результаты 15 риносептопластик. Проанализированы преимущества риносептопластики в остром периоде травмы носового скелета.

ADVANTAGES OF RHINOSEPTOPLASTY IN ACUTE PERIOD OF EXTERNAL NOSE AND NASAL SEPTUM TRAUMA – The possible choices of surgical interferences in acute period of external nose and nasal septum trauma are given. Results of 15 rhinoseptoplasty are presented. Advantages of rhinoseptoplasty in acute period of nasal trauma are analyzed.

Ключові слова: травма носа, риносептопластика.

Ключевые слова: травма носа, риносептопластика.

Key words: nasal trauma, rhinoseptoplasty.

Збільшення травматизму в останні роки супроводжується різким підвищенням пошкоджень кісток лицьового скелета, серед яких перше місце посідають переломи кісток носа [2, 3, 4, 5, 7, 10, 11]. Наслідки травм виявляються не тільки в спотворенні лица, але і у розладах функції носа з можливим при цьому порушенням психіки [6, 11]. Проте ця проблема вивчена недостатньо – їй приділяють все ще мало уваги, деякі питання діагностики і лікування висвітлені фрагментарно. Підтвердженням є високий відсоток незадовільних результатів реабілітації через відсутність чітких і послідовних рекомендацій щодо здійснення лікувальних заходів [6, 8].

За даними різних авторів [8, 9, 10], гострі травми носа від загального числа стаціонарних пацієнтів у стаціонарних відділеннях складають 3,6 – 4,6 %. Точніших даних про кількість травм носа і лицьового скелета немає, оскільки одна частина травмованих за допомогою не звертається, друга – отримує її амбулаторно, третя – певна кількість пацієнтів з наявними комбінованими травмами опиняється у різнопрофільних лікувальних закладах.

Сьогодні стандартом надання допомоги при переломі кісток носа з деформацією є проведення ранньої репозиції із подальшою фіксацією кісткових уламків. Упродовж п'яти останніх років у відділеннях оториноларингології і щелепно-лицьової хірургії КРУ “КЛ ім. М. О. Семашко” проліковано 931 пацієнта з травмами носа і лицьового скелета, репозиції кісток носа зроблено 775 (табл. 1).

Ефективність редресації кісток носового скелета у віддаленому періоді складає близько 10 %, що багато в чому зумовлено наявністю деформації зовнішнього носа (ЗН) і носової перегородки (НП)

до травми, а також рядом інших факторів (неякісно поведена редресація, недостатня фіксація кісткових уламків, неадекватне проведення післяопераційного періоду і т.д.). Проведена в таких умовах редресація обов'язково призводить до появи (або ускладнення наявної) деформації ЗН і стійкого порушення носового дихання (за рахунок утворення синехій між зовнішніми стінками порожнини носа і деформованої НП).

У літературі, присвяченій травмам носа і лицьового скелета, подано велику кількість класифікацій: одні з них не є повні, другі – надто громіздкі. На наш погляд, заслуговує на увагу класифікація переломів кісток носа С. В. Рибалкіна (2005). Вона дозволяє чітко сформулювати діагноз, визначити тактику лікування, є зручною для користування в повсякденній практиці.

Ураховуючи поліморфізм травм носа, у багатьох випадках термін та об'єм хірургічного лікування визначити тяжко, а тому єдиної думки серед спеціалістів з цієї проблеми сьогодні немає.

Кожен конкретний випадок травми вимагає вирішити два питання: в якому об'ємі потрібно надати допомогу і в який час. А. С. Юнусов і співавт. (2007) аргументували оптимальні терміни для хірургічного лікування переломів скелета зовнішнього носа і носової перегородки – 6–10 доба від часу травми. В ці терміни вже немає набряку зовнішнього носа, а рубці ще не сформувалися. Проте в окремих випадках можливе хірургічне лікування переломів носового скелета протягом більшого терміну – до одного місяця (термін утворення остеоїду на місці перелому). Питання про об'єм допомоги розв'язується на основі аналізу стану носа і НП до травми, механізму і характеру травми, наявності деформації ЗН і НП, гематом, ран, наявності або відсутності пошкоджень навколишніх тканин і органів. Ураховуються й побажання пацієнта, який погоджується або відмовляється від запропонованого лікування. Залежно від комбінації травматичних пошкоджень і попередніх травм, деформацій можливі такі варіанти хірургічного лікування гострої травми носа:

- репозиція кісток носа;
- бережлива резекція перегородки носа на місцях переломів і репозиція кісток носа;

Таблиця 1. Статистика травм носа

Відділення	Ізольована травма носа	Травма носа та лицьового скелета	Репозиція кісток носа
Оториноларингологічне відділення	145	46	106
Щелепно-лицьова хірургія	579	161	669
Усього	724	207	775

- хірургічна реконструкція носової перегородки і репозиція кісток носа;
- хірургічна реконструкція носової перегородки, репозиція кісток носа і ринопластика.

Перевагами такого підходу до лікування пацієнтів із травмою ЗН і НП є:

- 1) можливість візуальної оцінки характеру травматичних пошкоджень НП;
- 2) можливість детальної репозиції кісткової частини травмованої НП з видаленням кісткових уламків;
- 3) можливість реконструкції хрящової частини НП з надійною її фіксацією в анатомічному правильному положенні;
- 4) попередження розвитку посттравматичних гематом і абсцесів НП;
- 5) попередження грубих рубцевих деформацій НП, що порушують респіраторну функцію носа;
- 6) виділення наявних до травми і попередження розвитку посттравматичних деформацій ЗН.

Протягом двох років нами проведено 15 таких операцій. Терміни оперативного втручання – від 3 до 30 днів з моменту отримання травми. 10 пацієнтів до отримання останньої травми вже мали значні деформації носової перегородки уродженого і посттравматичного генезу. 5 пацієнтів до травми мали сколіоз зовнішнього носа (підтверджений на фотографії). Усі операції здійснювали під ендотрахеальним наркозом. Під час оперативного втручання проводили септопластику з випорожненням гематом і виділенням дрібних уламків кістки і хряща. Чотирикутний хрящ ми не видаляли, а мобілізували і випрямляли шляхом нанесення насічок в операційній рані. Рівні кісткові і хрящові фрагменти реплантували. Хрящ фіксували наскрізними П-подібними вікриловими швами. За показаннями здійснювали корекцію нижніх і середніх носових раковин, після чого – репозицію кісток носа елеваторами Волкова. При необхідності робили риноклазію кісток носа (11 випадків), видаляли горбинки (1 випадок), здійснювали бокові остеотомії (3 випадки). Після встановлення піраміди носа по середній лінії й досягнення бажаної форми зовнішнього носа проводили попередню тампонаду носа і зовнішню фіксацію гіпсовою лонгетою. Тампонаду носа видаляли на 3 – 4 добу,

зовнішню фіксацію знімали на 7 добу. Післяопераційний період був під пильним спостереженням за пацієнтами з обов'язковим проведенням комплексу реабілітації, з включенням антигомотоксичних засобів ("Траумель С", "Лімфоміозот"), системної ензимотерапії ("Вобензим"), місцевої ("Контрактубекс", "Дерматікс") та загальної розсмоктуючої терапії ("Лонгідаза", "Дипроспан", "Кеналог-40"). У всіх випадках одержано ефективні наслідки: досягнуто адекватного відновлення носового дихання і форми зовнішнього носа.

Отримані результати дозволяють висловити оптимістичне переконання, що риносептопластика в гострому періоді травми носа займе належне місце в арсеналі отоларингологів лікувальних закладів різних рівнів акредитації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аржанцев П. З. Лечение травм лица / П. З. Аржанцев, Г. М. Иващенко, Т. М. Лурье. – М. : Медицина, 1975. – 242 с.
2. Волков Ю. Н. Травма носа мирного времени : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук / Ю. Н. Волков. – М., 1958. – 18 с.
3. Гапанович В. Я. К вопросу исправления травматических деформаций наружного носа / В. Я. Гапанович // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1976. – № 5. – С. 85–86.
4. Йовчев В. С. Лечение переломов костей лица и их последствий : автореф. дис. на соискание учёной степени д-ра мед. наук / В. С. Йовчев. – Л., 1967. – 40 с.
5. Курилин И. А. Лечение травматических поврежденных носа по материалам ЛОР-клиники Киевского медицинского института за 10 лет / И. А. Курилин, В. П. Коломийцев // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1969. – № 3. – С. 62–63.
6. Николаев М. П. О тактике лечения травм лицевого скелета / М. П. Николаев // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 6. – С. 28–30.
7. Сергеев В. М. Сочетанные травмы носа / В. М. Сергеев, В. В. Байтяков, В. В. Федотов // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1982. – № 3. – С. 41–43.
8. Федун Н. Ф. Методы лечения травм носа и их осложнений : методические рекомендации / Н. Ф. Федун. – К., 1979.
9. Щербина Е. В. Травматические повреждения носа и методы их лечения : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук / Е. В. Щербина. – М., 1965. – 21 с.
10. Юдов Н. Н. Травмы ЛОР-органов мирного времени // Вестник оториноларингологии. – 1978. – № 6. – С. 52–54.
11. Юнусов А. С. Переломы скелета носа в детском возрасте / А. С. Юнусов, Н. А. Дайхес, С. В. Рыбалкин. – М. : Вест-Консалтинг, 2007. – 144 с.

Отримано 24.03.11

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616–073.7+616.24+616.381-002+615.279+616-092.9

©М. Р. Герасимчук

Івано-Франківський національний медичний університет

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АЛЬВЕОЛ У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНИТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІНУ Й ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ АЛЬВЕОЛ У ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНИТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІНУ Й ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ – Метою роботи було встановити закономірності перебудови ультраструктури альвеол легень при експериментальному гострому розлитому перитоніті (ГРП) та за умов його корекції вітчизняними препаратами “Ліпін” і “Церулоплазмін”. Досліди проведено на 52 статевозрілих нелінійних білих щурах, у яких моделювали ГРП та проводили корекцію ліпіном і церулоплазміном одноразово через 30 хв від початку експерименту. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження встановили, що в основі морфогенезу легеневого ушкодження при експериментальному ГРП лежить порушення ультраструктури легневих альвеол. Доведено позитивний протекторний вплив застосування ліпіну та церулоплазміну на ультраструктурні компоненти легень та зменшення їх ушкодження при ГРП в експерименті.

ЕЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ АЛЬВЕОЛ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНИТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПИНА И ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА – Целью работы было установить закономерности перестройки ультраструктуры клеток респираторного отдела легких при экспериментальном остром разлитом перитоните (ОРП) и при условиях его коррекции отечественными препаратами “Липин” и “Церулоплазмин”. Опыты проведены на 52 половозрелых нелинейных белых крысах, в которых моделировали ОРП и проводили коррекцию липином и церулоплазмином один раз через 30 мин от начала эксперимента. Проведенные электронно-микроскопические исследования установили, что в основе морфогенеза легочного повреждения при экспериментальном ОРП лежит нарушение ультраструктуры альвеол. Доказано позитивное протекторное влияние применения липина и церулоплазмина на ультраструктурные компоненты легких и уменьшения их повреждения при ОРП в эксперименте.

ELECTRO-MICROSCOPIC CHANGES OF STRUCTURAL COMPONENTS OF PULMONARY ALVEOLUS AT THE ACUTE PERITONITIS AND APPLICATION OF LIPIN AND CERULOPLAZMIN – The purpose of work was to ascertain appropriateness of the ultrastructural alteration of pulmonary alveolus during experimental acute peritonitis occurs and his correction by domestic drugs such as “Lipin” and “Ceruloplasmin”. Experiments performs on 52 adult nonlinear white rats in which it was modelling acute peritonitis and made “Lipin” and “Ceruloplasmin” one-time correction through 30 min. from the beginning of experiment. Electro-microscopic researches displays that in basis of morphogenesis of pulmonary damage at experimental acute peritonitis lay violation of alveolocytes I and II types ultrastructure. The changes of functioning which leads to microcirculation and to the all aerohaematic barrier disorders. Positive protector influence of “Lipin” and “Ceruloplasmin” application is well-proven on the ultrastructural components of lungs and diminishing of their damage at acute peritonitis in an experiment.

Ключові слова: гострий розлитий перитоніт, ультраструктура альвеол, щури, ліпін, церулоплазмін.

Ключевые слова: острый разлитой перитонит, ультраструктура альвеол, крысы, липин, црулоплазмин.

Key words: acute peritonitis, ultrastructure of alveolus, rats, “Lipin”, “Ceruloplasmin”.

ВСТУП На сьогодні не існує єдиної думки щодо механізмів розвитку і терапії гострого розлитого перитоніту (ГРП). Проте багато пацієнтів із ГРП помирають внаслідок розвитку синдрому гострого ушкодження легень (СГУЛ) [4, 10], одним з перших проявів якого є дихальна недостатність. Останню за такого стану, як правило, не вдається усунути використанням штучної вентиляції легень та традиційної терапії [9].

Гострий розлитий перитоніт уже на ранніх стадіях супроводжується вираженою тканинною гіпоксією та активацією процесів вільнорадикального окиснення (ВРО). Одним з найбільш важливих віддалених наслідків цього є окиснення і фрагментація жирних кислот (у тому числі й мембранних фосфоліпідів). Перетворення останніх відбувається каскадним шляхом з утворенням активних продуктів і токсичних метаболітів. Встановлено, що мішенями цього впливу стають, як правило, цитоплазматичні та субклітинні біомембранні структури [8]. Ушкодження мембран внаслідок перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і вплив запальних медіаторів призводить до підвищення проникності ендотелію, виникнення набряку тканин і органної дисфункції. Тому для попередження або усунення респираторних розладів при ГРП може виявитися перспективним застосування препаратів, що мають антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну активність. Одними з таких є препарати вітчизняного виробництва “Ліпін” (“Біолік”, Харків, Україна) та “Церулоплазмін” (ЦП) (“Біофарма”, Київ, Україна) природного походження. Перший представляє собою ліпосомальну форму фосфатидилхоліну, має виражені антигіпоксичні, метаболічні властивості; нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин; поліпшує реологічні властивості крові; пригнічує процеси ПОЛ, має мембраностабілізуючий, сорбційний та репаруючий ефекти [6]. Другий – є основним зовнішньоклітинним антиоксидантом плазми, який перешкоджає утворенню вільних радикалів. Каталізує окиснення Fe^{2+} до Fe^{3+} , ЦП підтримує співвідношення (Fe^{2+}/O_2), яке дорівнює 1/4, забезпечуючи при цьому перенесення O_2 4-х електронів з утворенням води, та попереджує неферментативну реакцію, у результаті якої утворюється O_2^- , інгібує супероксидне та феритинза-леть ПОЛ [1, 2].

Метою дослідження стало встановлення особливостей ультраструктурних змін компонентів аль-

веол у легенях при експериментальному гострому розлитому перитоніті за умов корекції препаратом "Ліпін" і "Церулоплазмін".

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 52 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–230 г, яких було поділено на чотири групи: перша група тварин з відтвореним ГРП за допомогою внутрішньоочеревинного введення 10 % калової суспензії з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура [3, 10]; друга група тварин – з експериментальним перитонітом та одноразовим введенням препарату "Ліпін" в дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно через 30 хв від початку моделювання ГРП; третя група тварин – з експериментальним перитонітом та одноразовим введенням препарату "Церулоплазмін" в дозі 10 мг/кг одноразово внутрішньоочеревинно через 30 хв від початку експерименту та четверта контрольна – з введенням еквівалентної дози фізіологічного розчину. Всі дослідження проводили під загальним знеболюванням, з використанням кетаміну (40 мг/кг). Утримання тварин та маніпуляції проводили відповідно до положень Закону України "Про захист тварин від жорстокого відношення" (№ 1759-VI від 15.12.2009).

Після закінчення експерименту всі тварини піддавалися евтаназії. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень здійснювали в найкоротший термін за єдиним планом через 1, 12, 24 та 48 год дослідження. Маленькі шматочки легень, як правило без великих бронхів і судин, переважно з нижніх часток, фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, постфіксували 1 % розчином тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили згідно з загальноприйнятою методикою [7]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМПТ-7, контрастували ураніацетатом, цитратом свинцю відповідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені електронно-мікроскопічні дослідження респіраторного відділу легень у тварин другої групи через 1 год при експериментальному ГРП за умов застосування ліпіну, порівняно з першою групою, встановили, що більшість альвеолярних гемокапілярів були розширені та кровонаповнені, в них багато еритроцитів. У складі аерогематичного бар'єру наявний набряк цитоплазматичних ділянок респіраторних альвеолоцитів, нерівномірно потовщена базальна мембрана. Ядра частини ендотеліоцитів (Ен) пікнотично змінені, з осміофільною каріоплазмою і нерівномірною каріолемою. Цитоплазматичні ділянки ендотелію також змінені, мають світлі й темні ділянки. Піноцитоз в цей термін погано виражений.

Крім деструктивно змінених альвеолоцитів II типу (Ал-II) в цей термін спостерігаються клітини, в яких краще збереглася структура ядра – вони мають округло-овальну форму, еухроматин в каріоплазмі, рівні контури каріолеми. В цитоплазмі наявні рибосоми і полісоми, некротичні каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС). Проте секреторних гранул мало, вони електронно-прозорі, відсутні

осміофільні пластинчасті структури. Плазмолема таких альвеолоцитів має мікрворсинки.

Через 12 год дослідження при застосуванні ліпіну в альвеолах наявні ознаки регенераторних процесів. Субмікроскопічно це проявляється активацією ядер альвеолоцитів I типу (Ал-I), вони значно збільшували площу поверхні за рахунок глибоких інвагінацій, в каріоплазмі переважав еухроматин, наявні ядерця. В перинуклеарній зоні визначалось багато рибосом, а в нерівномірних за товщиною ділянках цитоплазми наявні піноцитозні пухирці і кавеоли. Проте наявна деструкція органел як в респіраторних альвеолах, так і ендотеліоцитах. В Ал-II виявлено різної величини секреторні гранули з малим вмістом осміофільних пластинчастих структур. Наявні гіпертрофовані мітохондрії, що мають круглу форму і насичені кристами. Цитолема на апікальній поверхні утворює мікрворсинки (рис. 1).

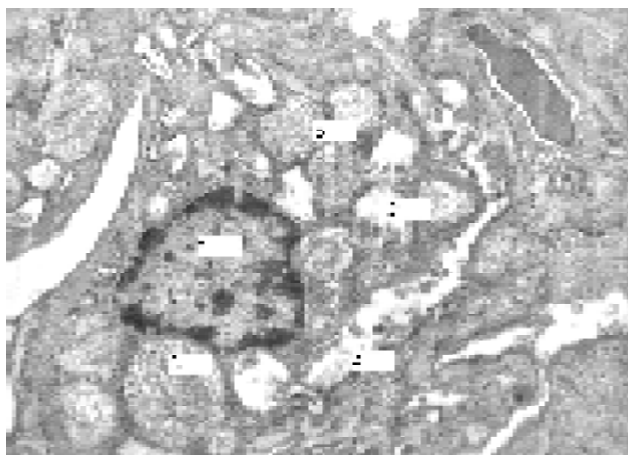


Рис. 1. Субмікроскопічний стан альвеолоциту 2 типу в складі альвеоли легень при експериментальному перитоніті за умов лікування ліпіном через 12 год. Ядро (1) секреторного альвеолоцита, секреторні гранули (2), мітохондрії (3), мікрворсинки на поверхні клітини (4), х 7 000.

Результати ультраструктурного дослідження структурних компонентів альвеол, проведеного через 24 год в умовах використання ліпіну при перитоніті, виглядає менш зміненою, ніж без лікування. Так, в ендотеліоцитах округло-овальні ядра з чіткими контурами каріолеми, еухроматином у каріолемі. Цитоплазматичні ділянки ендотеліальних клітин нерівномірної товщини, проте без ознак значного набряку. Базальна мембрана також менше змінена. Цитоплазматичні ділянки респіраторних альвеолоцитів мають хвилясту поверхню плазмолем, нерівномірну товщину, проте наявні пухирці і кавеоли.

Для частини секреторних альвеолоцитів в цей термін характерним є насиченість цитоплазми секреторними гранулами та гіпертрофованими мітохондріями. Ці структури навіть деформують їх ядро, утворюють своєрідні інвагінації каріолеми. До великих мітохондрій щільно прилягають секреторні гранули. Більша площа секреторних гранул електронно-прозора, має окремі пластинчасті осміофільні структури.

Електронно-мікроскопічно через 48 год при експериментальному ГРП у тварин другої групи встановлено кращий стан компонентів альвеол, ніж у респіраторному відділі легень тварин першої групи. Просвіти більшості кров'яних капілярів були помірними, переважно з еритроцитами. Ен мають подовжені ядра з окремими інвагінаціями каріолеми і чіткими її контурами. Цитоплазматичні ділянки Ен і Ал-I неширокі, мають помірну електронну щільність, багато міхурців і кавеол. Базальна мембрана в складі аерогематичного бар'єру відносно рівномірна, неширока, світла, а з боку строми потовщена і нерівномірна (рис. 2).

В Ал-II у цей термін досліду в цитоплазмі спостерігаються різної величини секреторні гранули, які окрім електронно-світлих ділянок мають неправильної форми і конфігурації осміофільні структури. Наявні гіпертрофовані мітохондрії, каналці ГЕС, цистерни комплексу Гольджі (КГ) та полісоми. У каріоплазмі ядер переважає еухроматин, гетерохроматин осміофільними ділянками, розташований поздовж каріолеми. Наявні крупні ядерця, що зміщені до ядерної оболонки. Така ультраструктурна організація альвеолоцитів II типу свідчить про їх напружену функціональну активність.

Виявлена в наших дослідженнях коригуюча дія ліпін у при використанні даної моделі перитоніту, може пояснюватися тим, що ліпін, як ліпосомальна форма фосфатидилхоліну, має потужну антиоксидантну й антигіпоксичну активність [6]. Відомо, що внаслідок взаємодії літину із ліпосомами суттєво модифікуються мембранні структури і змінюється функціональна активність клітин в цілому. Окрім того, купування ПОЛ, що має місце при запальних процесах, зокрема при ГРП та СГУЛ, під дією ліпосом і заміщення дефектів клітинних мембран можуть розглядатися як патогенетично обґрунтовані фактори при впливі на вогнище запалення [8].

Субмікроскопічні дослідження респіраторного відділу легень через 1 год при експериментальному

ГРП за умов застосування ЦП у тварин третьої групи встановили, що в цей термін у частині Ал-II типу є ознаки підвищення їх функціонального стану. Наявність мікрворсинок на апікальній поверхні, округло-овальне ядро з еухроматином у каріоплазмі і ядерцем (рис. 3). У цитоплазмі таких клітин добре структуровані каналця ГЕС, цистерни КГ, багато рибосом. Проте секреторних гранул небагато, вони у вигляді круглих, світлих порожнин з окремими осміофільними шароподібними структурами.

В умовах застосування церулоплазміну при перитоніті через 12 год субмікроскопічно наявні ознаки покращання структури частини альвеол. Ядра Ен гемокапілярів мають неправильну форму за рахунок інвагінацій каріолеми, що збільшує площу їх поверхні. Окремі ядра мають ядерця. Цитоплазматичні ділянки ендотелію як потовщені, так і вузькі, набряк не такий значний. Ал-I типу мають також ядра з інвагінаціями, а цитоплазматичні ділянки різну товщину. Проте наявні мікропухирці, кавеоли. Базальна мембрана таких альвеол відносно рівномірної товщини.

У цей термін досліду секреторні альвеолоцити мають округло-овальні або подовгасті форми ядра, часто в каріолемі наявне ядерце і багато рибосомальних гранул. Каріолема на окремих ділянках нерівна, з інвагінаціями, невеликий перинуклеарний простір і чіткі ядерні пори. У цитоплазмі є різного ступеня зрілості секреторні гранули, багато незрілих. На поверхні альвеолоцитів спостерігаються чисельні мікрворсинки.

На 24 год дослідження у тварин третьої групи, порівняно з першою групою, встановлено, що субмікроскопічно Ал-II мають округло-овальні або подовгасті форми ядра, в каріоплазмі переважає еухроматин, в каріолемі – чіткі ядерні пори. На вільній поверхні клітин плазмалема має мікрворсинки. В цитоплазмі секреторні гранули у вигляді світлих крупних вакуолей, лише в окремих наявні осміофільні включення.

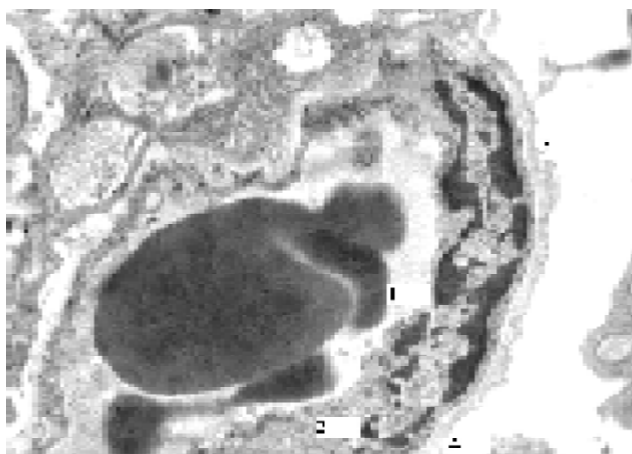


Рис. 2. Субмікроскопічний стан альвеоли респіраторного відділу легень при експериментальному перитоніті в умовах лікування ліпіном через 48 год. Просвіт альвеоли з еритроцитами (1), ендотелій (2), цитоплазма респіраторного епітелію (3), базальна мембрана (4), x 9 000.



Рис. 3. Субмікроскопічна організація секреторного епітелію при експериментальному перитоніті за умов використання церулоплазміну через 1 год. Ядро (1), ядерце (2), цитоплазма (3), секреторні гранули (4), x 9 000.

Субмікроскопічно в умовах використання ЦП при експериментальному ГРП через 48 год досліду краще структуровані компоненти альвеол, ніж у тварин першої групи. Респіраторні альвеоцити не так змінені, ядра клітин круглястої або подовгастої форми, в їх каріоплазмі переважає еухроматин, контури каріолеми чіткі і рівні. Цитоплазма має ознаки набряку, але не такі виразні. Цитоплазматичні ділянки альвеоцитів відносно рівномірні, мають мікропухирці й вакуолі (рис. 4).

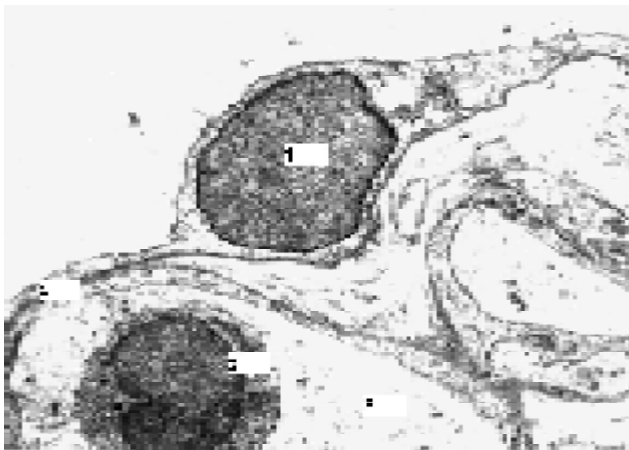


Рис. 4. Ультраструктура альвеоли респіраторного відділу легень при експериментальному перитоніті за умов використання церулоплазміну через 48 год. Ядра респіраторного альвеоцита (1), просвіт гемокapіляра (2) з лімфоцитом (3), аерогематичний бар'єр (4), $\times 5\ 000$.

У цитоплазмі Ал-II в цей термін досліду відмічаються різної величини, переважно круглі секреторні гранули. В них переважає електронно-прозорий компонент, проте більше ніж у попередній термін в секреторних гранулах наявні осміофільні включення. У цитоплазмі відмічається багато органел, каналці ГЕС, цистерни і вакуолі КГ, рибосоми, окремі мітохондрії. На вільній поверхні плазмолемі багато мікроворсинок.

Таким чином, електронно-мікроскопічні дослідження альвеол легень щурів із змодельованим експериментальним ГРП виявило протекторний вплив "церулоплазміну". Так, позитивний ефект застосування ЦП може пояснюватися тим, що він веде до зниження активності ефektorних клітин гострого ушкодження фагоцитів і тромбоцитів, процесів ВРО в організмі. ЦП порушує автономію вогнища запалення за рахунок пригнічення фібриноутворення, підвищення фібринолізу, відновлення транспортних властивостей еритроцитів. Відомо, що антипротеолітична дія ЦП сприяє зменшенню ступеня ушкодження і призводить до пришвидшення морфолог-

ічного відновлення тканин у вогнищі запалення [1].

ВИСНОВКИ 1. При розвитку гострого розлитого перитоніту відбуваються значні ультраструктурні зміни клітин альвеол та аерогематичного бар'єру, що слід вважати результатом гострої гіпоксії та ендогенної інтоксикації.

2. Застосування препаратів "Ліпін" та "Церулоплазмін" з антиоксидатною та антигіпоксичною дією при гострому розлитому перитоніті має позитивний протекторний вплив на ультраструктурні компоненти альвеол та зменшує їх ушкодження в усі терміни досліду.

Перспективи подальших досліджень Результати ультраструктурного стану альвеол легень у подальшому можуть бути використані для патогенетичного застосування препаратів антиоксидантів-антигіпоксантів "Ліпін" і "Церулоплазмін" в комплексному лікуванні та профілактиці розвитку гострого легеневого ушкодження хворих з перитонітом, а також дозволять проводити подальші морфофункціональні дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування : монографія / Н. К. Бердинських, Л.С. Рядська, В.Ф. Чехун [та ін.]. – К. : Вид-во медичної літератури СПД Шкода Ю. В., 2006. – 273 с.
2. Активність НАДФ-оксидази та NO-синтази нейтрофільних гранулоцитів хворих на рак шлунка або рак кишечника при курсовому застосуванні церулоплазміну / А. П. Бурлака, Є. П. Сидорик, В. М. Півнюк [та ін.] // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 375–376.
3. Герасимюк І. Є. Особливості динаміки морфофункціональних змін у судинному руслі печінки та нирок при перебігу гострого розлитого перитоніту в експерименті / І. Є. Герасимюк, А. В. Гантімуров, В. О. Чепесюк // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 125–128.
4. Нестеров Е. Н. Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях / Е. Н. Нестеров, Г. Н. Паневская // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 19–23.
5. Полянський І. Ю. Деякі аспекти патогенезу кишкової недостатності при перитоніті / І. Ю. Полянський, Я. Ю. Войтів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 12–15.
6. Похилько В. І. Особливості мітохондріального енергетичного обміну в новонароджених, які перенесли перинатальну асфіксію. Нейропротекторний та метаболічний захист / В. І. Похилько, О. М. Ковальова, Н. Р. Касянчук // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 2 (24). – С. 3–9.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Петрова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
8. Ступницька Г. Я. Використання фосфатидилхолінових ліпосом у хворих із патологією органів дихання та нирок / Г. Я. Ступницька, С. М. Мереуца // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 110–112.
9. Чучалин А. Г. Синдром острого повреждения легких / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2007. – № 1. – С. 5–11.
10. Intravenous glutamine decreases lung and distal organ injury in an experimental model of abdominal sepsis / Gisele P. Oliveira, Mariana B. G. Oliveira, Raquel S. Santos [et al.] // Critical Care. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 74–85.

Отримано 28.03.11

УДК 616.921-06-092]-08-039.35(477/84)

©О. В. Олійник, А. В. Доброродний, С. О. Савчук, Д. О. Цетнар
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського**ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ**

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ – У статті наведено дані експериментального комплексного дослідження розвитку та перебігу кисневої недостатності у 30 щурів із ГРДС. Ініціацію ГРДС проведено на білих щурах за методикою G. Matute-Bello, Michael Matthay (2003 р.). Для оцінки кисневого гомеостазу проведено аналіз 16 показників та використано алгоритм “Спосіб діагностики гіпоксії” В. В. Гнатіва для послідовного виявлення порушених ланок ланцюга кисневого забезпечення тканин. Моделювання ГРДС у щурів призводить до достовірних змін більшості показників кисневого гомеостазу. Адекватно у всіх щурів спостерігалось зменшення сатурації та парціального тиску кисню як артеріальної, так і венозної крові та діагностовано зростання парціального тиску вуглекислого газу як в артеріальній, так і венозній крові. Споживання кисню щурами при ГРДС відповідно зростає, а його доставка до тканин зменшується, що приводило до підвищення коефіцієнта екстракції кисню VO_2/DO_2 та зростання внутрішньолегового шунта. Вищевказані зміни викликали збільшення ступеня легеневої гіпоксії, ступеня гемічної гіпоксії, зумовлені інактивацією гемоглобіну та інтегрального показника кисневої недостатності, що спричинило компенсаторне зростання ЧСС та зменшення ступеня циркуляторної гіпоксії. Дана модель ГРДС включає 3 компоненти: невrogenний, гуморальний і хімічний та зумовлює розвиток змішаного типу гіпоксії, який складається з 3 типів: гіпоксичного, циркуляторного в поєднанні з гемічною інактивациєю гіпоксією, які надзвичайно тісно переплітаються.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У КРЫС – В статье приведены результаты экспериментального комплексного исследования развития и течения кислородной недостаточности у 30 крыс с ОРДС. Инициация ОРДС проведена на белых крысах по методике G. Matute-Bello, Michael Matthay (2003 г.). Для оценки кислородного гомеостаза проведен анализ 16 показателей и использован алгоритм “Способ диагностики гипоксии” В. В. Гнатива для последовательного выявления расстроенных звеньев цепи кислородного обеспечения тканей. Моделирование ОРДС у крыс приводит к достоверным изменениям большинства показателей кислородного гомеостаза. Адекватно все крысы имели уменьшение сатурации и парциального давления кислорода как артериальной, так и венозной крови и диагностирован рост парциального давления углекислого газа как в артериальной, так и венозной крови. Потребление кислорода крысами при ОРДС соответственно возрастало, а его доставка к тканям уменьшалась, что приводило к росту коэффициента экстракции кислорода VO_2/DO_2 и роста внутрилегочного шунта. Вышеуказанные изменения вызвали увеличение степени легочной гипоксии, степени гемической гипоксии обусловленной инактивацией гемоглобина и интегрального показателя кислородной недостаточности, повлекшее компенсаторный рост ЧСС и уменьшение степени циркуляторной гипоксии. Данная модель ОРДС включает 3 компонента: невrogenный, гуморальный и химический и обуславливает развитие смешанного типа гипоксии состоящего из 3 типов: гипоксического, циркуляторного в сочетании с гемической инактивационной гипоксией, которые чрезвычайно тесно переплетаются.

PECULIARITIES OF OXYGEN HOMEOSTASIS DISTURBANCES IN RATS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – The results of the experimental complex study of development and the flow of oxygen deficiency in 30 rats with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Initiation of the ARDS was conducted on white rats by G. Matute-Bellos, Michael Matthay; methods (2003). To evaluate

the oxygen homeostasis the analysis of 16 indicators was used and the algorithm “diagnostic method of hypoxia” by V.V. Hnativ for consistent detection of broken links in the oxygen chain of tissues. Modeling of ARDS in rats leads to significant changes of most indicators of oxygen homeostasis. Adequately in all rats was observed the decreased saturation and partial pressure of oxygen as the arterial and venous blood and was diagnosed the growth of partial pressure of carbon dioxide both arterial and venous blood. Oxygen consumption in rats with ARDS is growing and its delivery to tissues is reduced that, lead to increased oxygen extraction ratio VO_2/DO_2 and increased intrapulmonary shunt. Mentioned changes caused the increase of the degree of pulmonary hypoxia, the degree of hemic hypoxia caused by inactivation of hemoglobin and the integral index of oxygen deficiency, which caused compensatory increase in heart rate and decrease the degree of circulatory hypoxia. This model ARDS includes 3 components: neurogenic, humoral and chemical and causes development of mixed type of hypoxia which consists of 3 types: hypoxic, circulation, combined with hemic inactivation hypoxia that are very closely intertwined.

Ключові слова: ГРДС, кисневий гомеостаз, сатурація, парціальний тиск, споживання кисню, екстракція кисню, внутрішньолеговий шунт, ступінь легеневої гіпоксії, ступінь гемічної гіпоксії, інактивация гемоглобіну, інтегральний показник кисневої недостатності.

Ключевые слова: ОРДС, кислородный гомеостаз, сатурация, парциальное давление, потребление кислорода, экстракция кислорода, внутрилегочной шунт, степень легочной гипоксии, степень гемической гипоксии, инактивация гемоглобина, интегральный показатель кислородной недостаточности.

Key words: ARDS, oxygen homeostasis, saturation, partial pressure, oxygen consumption, extraction of oxygen, intrapulmonary shunt, degree of pulmonary hypoxia, the degree of hemic hypoxia, hemoglobin inactivation, the integral index of oxygen deficiency.

ВСТУП Дослідження особливостей порушень кисневого обміну при гострому респіраторному дистрес-синдромі є надзвичайно актуальним, оскільки основною причиною смерті хворих на грип під час епідемії 2009–2010 року був гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Існуючий протокол лікування ГРДС, рекомендований Всесвітнім респіраторним товариством [13], рекомендує тільки три методи лікування ГРДС, з рівнем доказовості А: оксигенотерапія, штучна вентиляція легень та кінезіотерапія. Враховуючи рівень смертності від ГРДС, який досягає 60 %, можна стверджувати, що запропоновані методи лікування на сьогодні не можуть вирішити питання оптимальної доставки кисню до органів і систем, а особливості порушень кисневого гомеостазу при ГРДС потребують подальшого вивчення [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження були проведені на 30 статевозрілих білих щурах, масою (200±15) г. Тварин було поділені за рівнем чутливості до гіпоксії. Оскільки в популяції було виявлено найбільше середньочутливих до гіпоксії щурів, то подальші дослідження виконували саме на них. Для реалізації даного завдання використано мо-

дель ГРДС на білих щурах (G. Matute-Bello, Michael Matthay, 2003), при якій в трахею вводили 0,1 нормальну соляну кислоту в дозі 2,0 мл/кг [8, 12]. Щури були поділені на три групи по 10 особин в кожній, відповідно, контрольна група, друга – 30 хв від моделювання ГРДС та третя – 1 год. Далі в кожній тварини визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові (SaO_2) за допомогою пульсоксиметра “Ютас” та венозної (SvO_2) – за допомогою оксиметра “Unistat”. Частоту серцевих скорочень реєстрували за допомогою електрокардіографа. Для досліджень кисневого бюджету використано алгоритм “Спосіб діагностики гіпоксій” В. В. Гнатів [6]. Цей алгоритм ґрунтується на принципі послідовного виявлення порушених ланок ланцюга кисневого забезпечення тканин організму. На основі даних оксиметрії та показника хвилинного об’єму крові, вираховували величини доставки (DO_2), споживання (VO_2) кисню організмом та коефіцієнт екстракції кисню (VO_2/DO_2) [2], величину внутрішньолегенового шунтування крові [4]. Ударний об’єм крові визначали за методом Kubicek’a в модифікації Ю. Т. Пушкаря [3]. Парціальний тиск кисню, вуглекислого газу в артеріальній та венозній крові визначали за допомогою апарата “Biological Microanalyzer type OP-210/3” [5].

Проводячи роздільне виявлення гіпоксій, отримували результати, виражені в умовних одиницях. Результат із знаком (–) свідчить про надмірне функціонування досліджуваної системи, зумовленої механізмом компенсації. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми STATISTIKA [1]. Достовірність даних встановлювали за критерієм Стьюдента, а також за критерієм Левена–Брауна–Форсайта [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Із наведених у таблиці даних видно, що ініціація ГРДС у щурів призводить до достовірних змін кисневого гомеостазу у щурів. При цьому результати, отримані через 1 год від початку моде-

лювання, були гіршими від таких через 30 хв від початку. Зокрема, у всіх щурів спостерігалось зменшення сатурації як артеріальної, так і венозної крові. Через 30 хв від початку моделювання в артеріальній крові величина сатурації зменшувалась в 1,21 раза, через 1 год – в 1,39 раза ($P < 0,001$). У венозній крові ці показники змінювались відповідно в 1,64 ($P < 0,001$) та 1,86 раза ($P < 0,001$). Аналогічні зміни відбувались з показниками парціального тиску кисню. В артеріальній крові відбувалось достовірне зменшення величини цього показника в 1,76 ($P < 0,001$) та 1,93 раза ($P < 0,001$) (відповідно через 30 та 60 хв від початку моделювання), а венозній – в 1,35 ($P < 0,001$) та 1,47 ($P < 0,001$) раза. Величина максимального насичення крові киснем в умовах “ідеальних легень” SaO_{2i} на фоні ГРДС зменшувалась на 2,8 та 3,5 % (30 та 60 хв від початку моделювання). Ми спостерігали достовірне ($P < 0,001$) зростання парціального тиску вуглекислого газу як в артеріальній, так і венозній крові, відповідно на 89,4 ($P < 0,001$); 115,8 ($P < 0,001$) та 64,4 ($P < 0,001$) і 84,9 ($P < 0,001$) % (відповідно на 30-й та 60-й хв). Споживання кисню щурами на фоні ГРДС зросло відповідно в 1,45 ($P < 0,001$) та 1,40 раза ($P < 0,001$), а доставка зменшилась в 1,31 та 1,51 ($P < 0,001$) раза. Це призводило до зростання коефіцієнта екстракції кисню VO_2/DO_2 в 1,89 ($P < 0,001$) та 2,12 ($P < 0,001$) раза. Внутрішньолегеновий шунт при ГРДС зріс у 2,02 ($P < 0,001$) та 2,38 ($P < 0,001$) раза порівняно з інтактними тваринами. Ці зміни викликали зростання СЛГ (ступінь легеневої гіпоксії) на 18,0 ($P < 0,001$) та 29,1 % ($P < 0,001$), СГГі (ступінь гемічної гіпоксії, зумовленої інактивацією гемоглобіну) на 28,0 ($P < 0,001$) та 35,9 % ($P < 0,001$) та ІПКН (інтегральний показник кисневої недостатності) на 27,4 ($P < 0,001$) та 47,6 % ($P < 0,001$). Такі зміни супроводжувались компенсаторним зростанням ЧСС та зменшенням СЦГ (ступінь циркуляторної гіпоксії) на 18,6 ($P < 0,001$) та 18,3 % ($P < 0,001$) (табл.).

Таблиця. Стан кисневого гомеостазу на фоні змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому у щурів

Визначувані показники	Здорові щури середньочутливі	ГРДС, 30 хв після ініціації	ГРДС, 1 год після ініціації
SaO_2 , %	97,0±1,5	80,3±1,4	70,0±1,4*
SaO_{2i} , %	99,8±0,2	97,0±10,3	96,3±0,3
SvO_2 , %	60,0±1,6	36,4±1,2	32,2±2,0*
PaO_2 , мм рт. ст.	97,5±2,5	55,3±1,6	50,4±4,3*
PvO_2 , мм рт. ст.	40,6±1,6	30,1±0,9	27,6±0,8*
PaCO_2 , мм рт. ст.	34,1±2,1	64,6±2,9*	73,6±1,2*
PvCO_2 , мм рт. ст.	41,8±1,5	68,7±2,2*	77,3±1,4*
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,8	76,0±4,8
ЧСС, уд./хв	355,5±26,4	421,2±16,8	420,5±32,6
DO_2 , мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,65	6,12±0,65*
VO_2 , мл/хв/100 г	1,87 ± 0,10	2,72±0,18*	2,62±0,16*
$\text{VO}_2 / \text{DO}_2$, %	20,15±0,11	38,26±0,14*	42,81±0,42*
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	13,1±0,4*	15,5±0,4*
СЛГ, %	0,1±0,0	18,1±0,1*	29,2±0,4*
СГГі, %	0,1±0,0	28,1±0,2*	36,0±0,6*
СЦГ, %	0,0±0,0	-18,6±0,6*	-18,3±1,2*
ІПКН, %	0,2±0,0	27,6±0,3*	46,9±1,0*

Примітка. * – $P < 0,001$ по відношенню до здорових тварин.

Аналізуючи величини P_{aO_2} та P_{aCO_2} , видно, що процеси обміну кисню постраждали більшою мірою, ніж вуглекислого газу. Відомо, що збільшення парціального тиску вуглекислого газу призводить до зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну в більш вигідне становище, коли одному і тому ж показнику насичення гемоглобіну киснем буде відповідати більш високий показник парціального тиску кисню [10, 11]. Цей ефект називається ефектом Бора. Судячи з показників парціальних тисків кисню і вуглекислого газу, можна вважати, що даний ефект мав місце у щурів із змодельованим ГРДС. Цей факт підтверджується при розрахунку рівняння складових альвеолярного газу: $P_{AO_2} = F_{iO_2} * (P_b - P_{H_2O}) - (P_{ACO_2} : ДК)$, де P_b – атмосферний тиск;

P_{H_2O} – тиск насиченої водяної пари (при 37 °C він дорівнює 47 мм рт. ст.);

ДК – дихальний коефіцієнт (відношення виділеного CO_2 до поглиненого O_2 , дорівнює 0,8); F_{iO_2} для атмосферного повітря приблизно дорівнює 0,21.

Виходячи з цього рівняння, величини парціальних тисків CO_2 та O_2 приблизно відповідають одна другій.

Використана нами модель ГРДС передбачає моделювання змішаного типу гіпоксії, але з переважанням гіпоксичного типу. Характер розвитку гіпоксичних явищ, тобто надзвичайно раннє падіння P_{aO_2} , підтверджує результати досліджень [9, 10, 12] відносно того, що в ранній період організації цього процесу має місце включення ряду гуморально-хімічних чинників. Активний гістамін сприяє виникненню різкого спазму бронхіол, внаслідок чого обмін газів через альвеолярну мембрану ще більше порушується. За даними М. А. Matthay, при цьому розвивається дилатація судин, застій в портальній системі із зменшенням припливу венозної крові до правого серця. Має місце комбінація гіпоксичного та циркуляторного типів гіпоксії.

Крім того, у період розгорнутих проявів ГРДС при розвитку набряку легень виникає порушення здатності гемоглобіну до зв'язування кисню, що проявлялося зростанням ступеня гемічної інактивувальної гіпоксії, тобто виникає ще один механізм розвитку гіпоксії, зумовлений токсичним впливом

захворювання на функціональну здатність гемоглобіну до приєднання кисню. До двох вищезгаданих типів гіпоксії: гіпоксичної та циркуляторної приєднувалась гемічна інактивувальна гіпоксія. Неврогенний, гуморальний і хімічний компоненти змодельованого ГРДС надзвичайно тісно переплітаються.

ВИСНОВКИ 1. Експериментально встановлено, що при моделюванні ГРДС за методикою G. Matute-Bello, Michael Matthay (2003 р.) виникає змішаний тип гіпоксії.

2. Змішаний тип гіпоксії при ГРДС включає гіпоксичний, циркуляторний та гемічний інактивувальний тип гіпоксії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гойго О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойго. – К., 2004. – 76 с.
2. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино; пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.
3. Пушкарь Ю. Т. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности / Ю. Т. Пушкарь // Кардиология. – 1977. – № 17. – С. 85–90.
4. Утвердзге Г. А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г. А. Утвердзге. – Тбилиси, 1988. – 30 с.
5. Чарный А. М. Патофизиология гипоксических состояний / А. М. Чарный // Медгиз. – М., 1961. – 265 с.
6. А.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00 Способ диагностики гипоксии / В. В. Гнатив, В. И. Лысенко (СССР). – Заявлено 16.02.88; опубл. 30.08.91, бюл. №12. – 3 с.
7. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009.
8. Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies / G. Matute-Bello, Michael Matthay / Acute Respiratory Distress Syndrome. – Boston, 2003. – P. 115-146.
9. Lorraine Ware B. / The Acute Respiratory Distress Syndrome / Lorraine B. Ware, M.D., Michael A. Matthay // Medical progress. – 2000. – № 18. – Vol. 342. – P. 1334–1349.
10. Matthay M. A. Acute lung injury / Matthay M. A. // Chest. – 1999. – Vol. 116, (Suppl) – P. 119–126.
11. Zambon M. Mortality Rates for Patients With Acute Lung Injury/ARDS Have Decreased Over Time / M. Zambon, J.-L. Vincent // Chest. – 2008. Vol. 133: – P. 1120–1127.
12. Rocco P. R. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome / P. R. Rocco, C. Dos Santos, P. Pelosi // Minerva Anesthesiol. – 2009. Vol. 75(12). – P. 730–40.
13. Treatment of acute respiratory distress syndrome http://www.emedicinehealth.com/acute_respiratory_distress_syndrome/article_em.htm.

Отримано 21.03.11

УДК 616.61+616.36+616.15]-06:616-099-092

©Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Белявський, М. В. Дікал
Буковинський державний медичний університет**ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ТА ЦИТОКІНИ КРОВІ ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ
2,4 - ДІНІТРОФЕНОЛУ**

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ТА ЦИТОКІНИ КРОВІ ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ 2,4 - ДІНІТРОФЕНОЛУ – У дослідках на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16 – 0,20 кг при гіпонатрієвому раціоні харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії за введення 2,4-динітрофенолу встановлено захистний вплив екзогенного мелатоніну на функціональний стан нирок та рівень цитокінів крові, який зменшував втрати іонів натрію та білка з сечею, знижував рівень інтерлейкіну-1 β та підвищував концентрацію інтерлейкіну - 6 в плазмі крові.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК И ЦИТОКИНЫ КРОВИ ПРИ ВВЕДЕНИИ 2,4 - ДИНИТРОФЕНОЛА – В опытах на 40 белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16 – 0,20 кг при гипонатриевом рационе питания через 2 часа моделирования тканевой гипоксии после введения 2,4-динитрофенола показано защитное влияние экзогенного мелатонина на функциональное состояние почек и уровень цитокинов крови, который уменьшал потери ионов натрия и белка с мочей, снижал уровень интерлейкина-1 β и повышал концентрацию интерлейкина-6 в плазме крови.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON KIDNEYS' FUNCTION AND LEVEL OF BLOOD CYTOKINES UNDER THE CONDITIONS OF 2,4-DINITROFENOL INTRODUCTION – The protective influence of exogenous melatonin on the functional state of kidneys and concentration of cytokines in blood plasma, which decreasing of the urinary loss of sodium ions and protein, level of interleukin-1 β in blood plasma and accompanied with a growth of the interleukin – 6 in blood plasma have been shown in experiments on 40 albino nonlinear male rats with the body weight 0,16–0,20 kg under the conditions of hyposodium dietary intake in 2 hours of simulating tissue hypoxia after introduction of 2,4-dinitrofenol.

Ключові слова: 2,4-динітрофенол, нирки, мелатонін, синдром втрати іонів натрію, цитокіни.

Ключевые слова: 2,4-динитрофенол, почки, мелатонин, синдром потери ионов натрия, цитокины.

Key words: 2,4-dinitrofenol, kidneys, melatonin, syndrome of sodium ions loss, cytokines.

ВСТУП Відомо, що введення 2,4-динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії [1, 10, 13] із-за розщеплення процесів окиснення і фосфорилування, що може призвести до розладів функції нирок та супроводжуватися порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію [9]. Такі зміни на початкових етапах пошкодження можуть супроводжуватися розвитком синдрому втрати іонів натрію з сечею [3] та зростанням прозапальних цитокінів у крові. Попереджувати розвиток даних реакцій пошкодження може антиоксидант мелатонін, який є донором електронів, синергістом багатьох антиоксидантів, зв'язує вільні радикали, стимулює активність антиоксидувальних ферментів, захищає ядра клітин від пошкодження. Мелатонін є сильним антиоксидантом і забезпечує захист білкових молекул від окиснювального пошкодження, і є однією із головних молекул в системі захисту організму від окиснювального стресу, і може виявляти протекторні властивості на каналці нирок [12]. Водночас захисна роль

мелатоніну на показники функції нирок та цитокіни крові за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу, досліджена не достатньо.

Метою дослідження стало з'ясування захисної ролі введення екзогенного мелатоніну на показники функції нирок та цитокіни крові за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,20 кг, в яких моделювали гостру тканинну гіпоксію шляхом уведення 0,1 % розчину 2,4-динітрофенолу внутрішньоочеревинно в дозі 3 мг/кг одноразово [10]. Стійкість щурів до гострої гіпоксії оцінювали за часом втрати пози на "висотному плато" гострої гіпобаричної гіпоксії і часом загального перебування тварин від моменту досягнення "висоти" 12000 м до появи другого агонального вдиху (час життя або резервний час), а також за часом відновлення пози з моменту початку спуску. Виділяли три групи тварин: високо-, середньо- і низькостійкі [2]. Усі подальші дослідження проводили на середньостійких щурах.

Екзогенний мелатонін вводили в дозі 3,5 мг/кг одноразово [12].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково, за допомогою металевого зонда, вводили водопровідну воду, підігріту до температури 37 °С в кількості 5 % від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год^m100 г, відносно го діурезу у відсотках. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, в кров збирали в пробірці з гепарином. Швидкість клубочкової фільтрації (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$$

де U_{cr} і P_{cr} – концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Фільтраційну фракцію іонів натрію (FFNa⁺) оцінювали за формулою:

$$FFNa^{+} = C_{cr} \cdot PNa^{+}$$

де PNa⁺ – концентрація іонів натрію в плазмі крові.

Екскрецію іонів натрію (EFNa⁺), калію (EFK⁺), білка (E_{pr}), креатиніну (E_{cr}) розраховували за формулами:

$$EFNa^{+} = V \cdot UNa^{+}$$

$$EFK^{+} = V \cdot UK^{+}$$

$$E_{pr} = V \cdot U_{pr}$$

$$E_{cr} = V \cdot U_{cr}$$

де UNa⁺, UK⁺, U_{pr} – концентрації іонів натрію, калію, білка в сечі. Абсолютну реабсорбцію іонів натрію (RFNa⁺) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+ - V \cdot UNa^+$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$) оцінювали за формулою:

$$RFNa^+ \% = (1 - V \cdot UNa^+ / C_{cr} \cdot PNa^+) \cdot 100 \%$$

Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію (T^pNa^+ , T^dNa^+). Розрахунки проводили за формулами:

$$T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$$

$$T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \cdot V$$

Розраховували кліренси іонів натрію (CNa^+) та безнатрієвої ($C^{H_2O} Na^+$) води за формулами:

$$CNa^+ = V \cdot UNa^+ / PNa^+$$

$$C^{H_2O} Na^+ = V - V \cdot UNa^+ / PNa^+ [11].$$

Фактор некрозу пухлин - α , інтерлейкін - 1β та інтерлейкін - 6 в плазмі крові визначали імуноферментним методом [3, 5, 14].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excell 7.0". Усі експерименти проведені з дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.) та положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі введення екзогенного мелатоніну знижувався рівень інтерлейкіну- 1β , мала місце тенденція до гальмування концентрації фактору некрозу пухлин- α та зростав інтерлейкін- 6 в плазмі крові через 2 год після моделювання тканинної гіпоксії на фоні уведення 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування (рис. 1).

За умов уведення екзогенного мелатоніну при тканинній гіпоксії викликаній 2, 4-динітрофенолом величина сечовиділення, відносний діурез, концентрація та екскреція іонів калію в сечі, клубочкова фільтрація, концентрація креатиніну в плазмі крові, екскреція та концентраційний індекс ендogenousного креатиніну змін не зазнавали. Концентрація і екскреція білка в сечі знижувалися (табл. 1).

Оцінка транспорту іонів натрію за умов уведення екзогенного мелатоніну на фоні тканинної гіпоксії викликаній 2, 4 - динітрофенолом виявила гальмування концентрації та екскреції іонів натрію в сечі. Фільтраційна фракція, абсолютна реабсорбція іонів натрію змін не зазнавали. Відносна реабсорбція іонів натрію зростала. Знижувалися концентраційний індекс та кліренс іонів натрію, не змінювався кліренс вільної від іонів натрію води. Проксимальна і дистальна реабсорбції іонів натрію характеризувалися тенденцією до росту. Концентрація іонів натрію в плазмі крові не змінювалася (табл. 2).

Уведення 2, 4-динітрофенолу зумовлювало зниження рівня АТФ у ниркових канальцях в середньому у 2 рази [10] за рахунок розщеплення окиснення і фосфорилування. Дефіцит АТФ і ймовірно активація перекисного окиснення ліпідів та білків за умов тканинної гіпоксії призводили до порушення головного енергозалежного процесу ниркових канальців – реабсорбції іонів натрію [4], що вик-

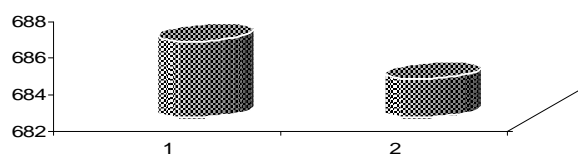
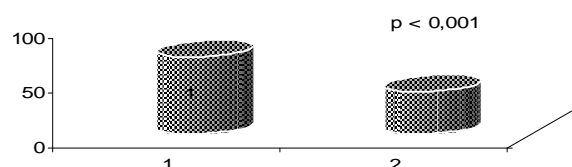
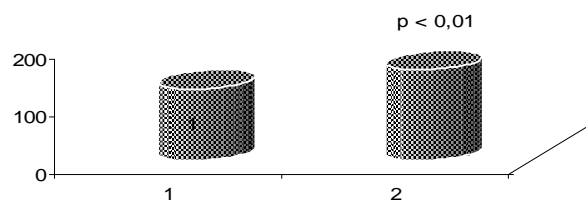
Фактор некрозу пухлин - α (пг/мл)Інтерлейкін - 1β (пг/мл)Інтерлейкін - 6 (пг/мл)

Рис. 1. Вплив уведення екзогенного мелатоніну в дозі 3,5 мг/кг на концентрації в плазмі крові фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну- 1β , інтерлейкіну- 6 через 2 год після введення 2, 4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла. 1 – уведення 2, 4 - динітрофенолу, 2 – уведення 2, 4-динітрофенолу на фоні мелатоніну; p – вірогідність різниць порівняно з уведенням 2, 4-динітрофенолу.

ликало розвиток синдрому втрати досліджуваного катіона. Пошкодження бар'єрів кишечника та печінки на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину з просвіту кишечника в кров [8], який зумовлював зростання концентрації фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну- 1β , інтерлейкіну- 6 [7, 15], які у свою чергу викликали додаткові реакції пошкодження ниркових канальців із підсиленням прояву синдрому втрати іонів натрію.

Такі зміни можна розцінювати як прояв ранніх механізмів розвитку псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу [6].

Мелатонін за рахунок своїх антиоксидантних властивостей виявляв захисні цитопротекторні впливи на канальці нирок, що призводило до покращання відносної реабсорбції іонів натрію із зменшенням прояву втрати даного електроліту з сечею. На що вказувало зниження концентрації, екскреції іонів натрію, концентраційного індексу та кліренсу досліджуваного катіона. Крім того, захис-

Таблиця 1. Вплив уведення екзогенного мелатоніну в дозі 3,5 мг/кг на показники функції нирок через 2 год після введення 2, 4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	2, 4-динітрофенол (n=10)	2, 4-динітрофенол + мелатонін (n=10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	3,72±0,253	3,94±0,216
Відносний діурез, %	74,51±5,069	78,8±4,32
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	26,9±4,39	19,2±1,98
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	90,4±7,99	76,2±8,91
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,41±0,058	1,15±0,013
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год · 100 г	5,13±0,186	4,54±0,254
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	47,10±2,030	43,6±3,52
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	30,6±2,04	28,7±3,25
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	919,1±42,61	938,7±122,72
Концентрація білка в сечі, г/л	0,032±0,0063	0,013±0,0021
Екскреція білка, мг/ 2 год · 100 г	0,105±0,0122	0,050±0,0060
Екскреція білка, мг/100 мкл C_{cr}	0,012±0,0017	0,006±0,0008

Примітки: 1. p – вірогідність різниць порівняно з уведенням 2, 4-динітрофенолу; 2. n – число спостережень.

Таблиця 2. Вплив уведення екзогенного мелатоніну в дозі 3,5 мг/кг на транспорт іонів натрію через 2 год після введення 2, 4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5 % від маси тіла ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	2, 4-динітрофенол (n=10)	2, 4-динітрофенол + мелатонін (n=10)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,76±0,061	0,31±0,038
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, моль/л	136,0±1,675	138,5±2,61
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	125,34±6,932	128,6±15,67
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	2,80±0,293	1,27±0,213
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{cr}	0,305±0,0284	0,144±0,0252
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	125,3±6,93	128,5±15,66
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,981±0,0018	99,991±0,0015
Концентраційний індекс іонів натрію, у. о.	0,006±0,0005	0,002±0,0003
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,021±0,0023	0,009±0,0016
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год · 100 г	3,71±0,252	3,93±0,214
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	503,5±34,73	541,1±26,19
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год · 100 г	14,53±0,811	14,89±1,874
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{cr}	0,457±0,0256	0,525±0,0445
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл C_{cr}	13,14±0,176	13,32±0,250

Примітки: 1. p – вірогідність різниць порівняно з уведенням 2, 4-динітрофенолу; 2. n – число спостережень.

на дія мелатоніну на проксимальний відділ нефрону приводила до покращання реабсорбції білка та зменшення ступеня протеїнурії. Зниження рівня інтерлейкіну-1 β та тенденція до зниження концентрації фактору некрозу пухлин- α на фоні введення екзогенного мелатоніну вказують на протекторні властивості “гормону темряви” щодо прозапальних цитокінів. Водночас, зростання рівня інтерлейкіну-6 на фоні введення мелатоніну, ймовірно сприяє прояву захисних властивостей інтерлейкіну-6, оскільки зазначений цитокін може виявляти не тільки прозапальні, але й протизапальні властивості.

ВИСНОВОК У дослідках на статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях при гіпонатрієвому раціоні харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії за введення 2,4-динітрофенолу встановлено захисний вплив екзогенного мелатоніну на функціональний стан нирок та рівень цитокінів крові, який зменшував втрати іонів натрію та білка з сечею, знижував рівень інтерлейкіну-1 β та підвищував концентрацію інтерлейкіну-6 в плазмі крові.

Перспективи подальших досліджень З'ясування ролі інтерлейкіну-6 у патогенезі псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян Н. А. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов // *Фізіол. ж.* – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 11–16.
2. Березовский В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В. А. Березовский. – К. : Наук. думка, 1978. – 216 с.
3. Білоокій В. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-6,-4 у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // *Шпитальна хірургія.* – 2007. – № 4. – С. 36–39.
4. Гоженко А. І. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // *Одеський мед. ж.* – 2001. – № 5. – С. 16–19.
5. Дікал М. В. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // *Вісн. наукових досліджень.* – 2007. – № 2. – С. 108–111.
6. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // *Рос. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 4–14.
7. Місцевий імунітет травного тракту / [Стасенко А. А., Саєнко В. Ф., Діброва Ю. А. та ін.]. – К. : Три крапки, 2005. – 216 с.
8. Пат. 5601 UA, МПК А61В10/00, G01N33/ 50. Спосіб діагностики синдрому транслокації / Білоокій В. В., Пішак В. П., Роговий Ю. Є. та ін. заявка 20040705910; заявл. 19.07.2004; опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3.
9. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального канальця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–76.
10. Путилина Ф. Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенала на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени и почках / Ф. Е. Путилина, Н. Д. Ещенко // *Вопросы мед. химии.* – 1971. – Т. 17, № 2. – С. 161–165.
11. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посіб. / [В. М. Магальяс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
12. Шинкарьок В. Г. Характеристика показників іонорегулювальної функції нирок у щурів в динаміці розвитку гліцеролової гострої ниркової недостатності за різних умов освітлення на фоні екзогенного введення гормону шишкоподібного тіла мелатоніну / В. Г. Шинкарьок // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2010. – Т. IX, № 2 (32). – С. 122–126.
13. Eckardt K.U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease/ K. U. Eckardt, C. Rosenberger, J.S. Jurgensen [et. al.] // *Blood Purif.* – 2003. – № 21. – P. 253–257.
14. TNF-a-dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion/ Meldrum K. K., Y. Xiao, R. R. Desrosiers, R. Beliveau // *American Journal Physiology.* – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. 540–546.
15. Basic Pathology / [Robbins, Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell]. – [8th ed.]. – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Bsevier Inc. – 2007. – 902 p.

Отримано 21.02.11

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЮВАННЯ КРОВОТОКУ В СУДИНАХ ОКА КРОЛЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОФТАЛЬМОГІПЕРТЕНЗІЇ

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЮВАННЯ КРОВОТОКУ В СУДИНАХ ОКА КРОЛЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОФТАЛЬМОГІПЕРТЕНЗІЇ – В експерименті на кролях з моделюванням адреналініндукованої глаукоми за допомогою методу електронної мікроскопії встановлено значення ендотелію, перицитів і гладком'язових клітин у регулюванні мікроциркуляторного кровотоку ока. Виявлено особливості функціонування регуляторних механізмів залежно від терміну спостереження.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ КРОВОТОКА В СОСУДАХ ГЛАЗА КРОЛЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ – В эксперименте на кролях с моделированием адреналининдуцированной глаукомы при помощи метода электронной микроскопии установлено значение эндотелия, перицитов и гладкомышечных клеток в регулировании микроциркуляторного кровотока глаза. Выявлено особенности функционирования регуляторных механизмов в зависимости от длительности наблюдения.

ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES IN THE BLOOD FLOW REGULATION IN THE RABBIT'S EYE VESSELS AT EXPERIMENTAL OPHTALMOHYPERTENSION – In the experiment on rabbits with modeling of adrenalin induced glaucoma with the help of the electronic microscopy method the meaning of endothelium, pericytes and smooth muscles cells in regulation of eye blood microcirculation was established. The peculiarities of regulation mechanism functioning depending to the observation period was detected.

Ключові слова: капіляр, серицит, ендотелій, офтальмогіпертензія.

Ключевые слова: капилляр, перицит, эндотелий, офтальмогіпертензия.

Key words: capillary, sericite, endotheliocyte, ophthalmohypertension.

ВСТУП Роль судинного чинника в патогенезі й перебігу глаукоми з врахуванням досягнень останніх років проаналізовано в ряді робіт [6, 9]. Проте і надалі залишається ціла низка дискусійних і до кінця не з'ясованих питань. Зокрема це стосується глаукоми без підвищення внутрішньоочного тиску, структурно-функціональних механізмів регулювання кровотоку в тканинах органа зору, а також відсутності чітких даних про особливості ремоделювання судин ока в динаміці розвитку офтальмогіпертензії.

Разом з тим, функціональну морфологію структурних елементів судинних стінок, а також складових частин судинної оболонки і війчастого тіла ока зокрема, доцільно вивчати на ультраструктурному рівні за допомогою методу електронної мікроскопії, що може надати можливість пов'язати особливості функції війчастого тіла в плані продукції ним вологи камер із ступенем і тривалістю офтальмогіпертензії та характером структурних змін у судинах ока. Адже якраз саме метод електронної мікроскопії дозволяє оцінювати взаємозв'язок між ультраструктурною організацією і функціональною активністю органів та тканин з якісно нових позицій [4, 10].

Метою дослідження стало вивчення особливостей будови структур, що регулюють кровобіг ока та встановити їх вплив на формування офтальмогіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 12 кролях віком 2 роки з масою тіла 2,5–3,0 кг. Дев'ятьом з них моделювали експериментальну адреналініндуковану глаукому з розвитком відповідного симптомокомплексу шляхом введення через день у вушну вену по 0,1 мл 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду [1]. Групу контролю склали 3 інтактних тварини. Кожних 5 днів експериментальним тваринам реєстрували внутрішньоочний тиск тонометром Маклакова з використанням грузика масою в 7,5 г. Евтаназію проводили швидким внутрішньовенним введенням великих доз концентрованого розчину тіопенталу натрію (через 1, 2 і 3 місяці від початку експерименту).

Збір матеріалу для електронно-мікроскопічного вивчення компонентів судин очного яблука проводили згідно з загальноприйнятими правилами [7]. Для досліджень вибирали маленькі шматочки із екваторіальної частини склери, а також війчастого тіла біля лімба рогівки. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3–7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга. Фіксований матеріал через 50 – 60 хв переносили у буферний розчин і промивали протягом 20 – 30 хв. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хв, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікроскопах УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю відповідно до методу Рейнольдса [4] та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Застосування методу електронної мікроскопії дозволило виявити ряд специфічних морфофункціональних механізмів регулювання кровотоку в очному яблуці на рівні судин гемомікроциркуляторного русла в нормі та встановити особливості їх функціонування і можливий вплив на підвищення внутрішньоочного тиску в процесі розвитку експериментальної адреналініндукованої глаукоми.

Щодо механізмів регулювання кровотоку, то тут можна виділити два основних компоненти. Перший – функціональний стан ендотелію, який здатний до інтенсивного набухання із збільшенням розмірів клітинних ядер. Це призводить до того чи іншого ступеня звуження просвіту мікросудин. Другим компонентом слід вважати наявність довкола капілярів

та їх складових частин між волокнами базальної мембрани порівняно значної кількості перицитів, які досить часто повним кільцем охоплювали стінку капіляра. Нерідко перицити локалізувалися при впаданні капілярів у венули, утворюючи своєрідні “муфти”.

Регулярне внутрішньовенне введення адреналіну з метою експериментального моделювання глаукоми із синдромом офтальмогіпертензії викликає у кровоносному руслі ока відповідні вазомоторні реакції, включаючи в тому числі і функціональну відповідь елементів гемомікроциркуляторного русла. Причому ці реакції залежно від тривалості спостереження мали різну вираженість та локалізацію у кожному з досліджуваних елементів мікросудинного кровоносного модуля. Регулюючи ступінь судинного опору і швидкість кровотоку через капіляри, вони могли створювати певний градієнт тиску крові з відповідною інтенсивністю продукції і всмоктування тканинами війчастого тіла вологи камери ока, що в свою чергу може безпосередньо впливати на рівень офтальмогіпертензії.

Так, через 1 місяць від початку експерименту більшу функціональну активність проявляли венозні частини капілярів і дрібні венули. При ультраструктурному дослідженні їх просвіт виглядав помітно звуженим порівняно із аналогічним у контрольних тварин. Такий стан вказаних мікросудин виникав в результаті поєднаного набухання клітин ендотелію із збільшенням розмірів їх ядер та додатковим стискуванням просвіту капілярів і венули по усьому периметру набряклими перицитами. Ядра останніх також були збільшеними у розмірах, в цитоплазмі виявлялося наростання кількості органел, посилювався мікропіноцитоз (рис. 1).

Просвіт венозного відділу капілярів при цьому звужувався настільки, що формені елементи крові, зокрема лімфоцити, могли проходити через нього лише завдяки здатності до значної деформації. При

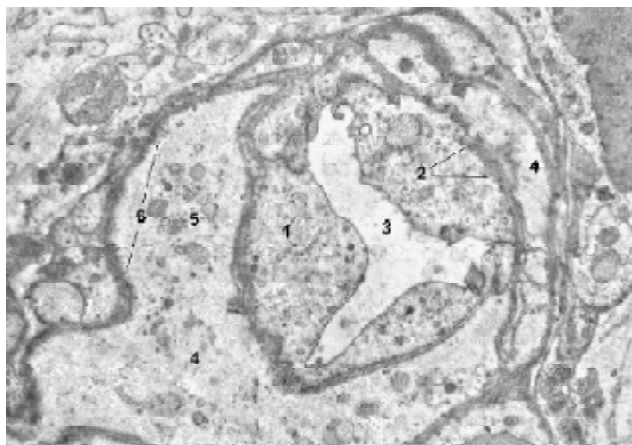


Рис. 1. Венозний відділ капіляра ока кроля через один місяць після експериментального моделювання глаукоми. Набухлі ендотеліоцити – 1, збільшення кількості мікропіноцитозних везикул на базальній поверхні ендотелію – 2, звужений просвіт капіляра – 3, цитоплазма перицита – 4, збільшення кількості органел перицита – 5, збільшення кількості мікропіноцитозних міхурців біля плазмолемі перицита – 6. Фото з електроннограми, x 14000.

цьому їх протоплазма випинала плазмолему у вигляді псевдоподій (рис. 2).

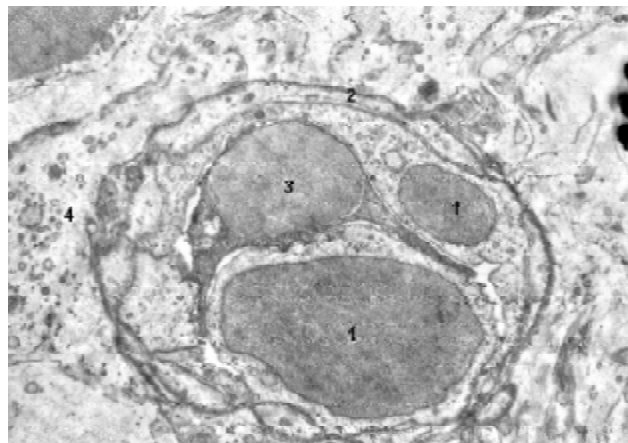


Рис. 2. Лімфоцит в просвіті звуженого капіляра ока кроля через один місяць після експериментального моделювання глаукоми. Ядра набряклих ендотеліоцитів – 1, набрякла базальна мембрана – 2, ядро деформованого просвітом капіляра лейкоцита – 3, перицит – 4. Фото з електроннограми, x 18000.

Артеріальна частина капілярів була також дещо тонізованою, однак просвіт судин продовжував залишатися достатньо широким і співрозмірним до формених елементів крові. Ендотелій при цьому був лише помірно набряклим і відносно сплуженим, його ядра формували інвагінації, в цитоплазмі візуалізувалася звичайна кількість органел.

У двомісячний термін спостереження функціональна активність регуляторних структур зберігалася, однак акцент її локалізації зміщувався з венулярного відділу капілярів на артеріальний, а також на артеріоли. При цьому просвіт венул і впадаючих у них відділів капілярів в результаті спадання набряку ендотеліоцитів збільшувався, наближаючись до вигляду, який спостерігався у інтактних тварин. Базальні мембрани ущільнювалися. Однак як ендотелій, так і навколишні його перицити продовжували перебувати у досить активному стані, про що свідчила наявність достатньої кількості внутрішньоклітинних органел, а також досить виражений мікропіноцитоз. Якщо просвіт венул і спорідненого з ними кінця капілярного русла дещо розширювався і відновлювався, то просвіт артеріол і артеріолярного відділу капілярів був, навпаки, значно звуженим, що могло суттєво обмежувати інтенсивність кровотоку. В результаті вираженого набухання ендотеліоцитів і збільшення розмірів їх ядер, просвіт капілярів набував форми зірчастої щілини. Перицити і відростки ГМК щільно охоплювали стінки капілярів із-зовні. Про підвищення функціональної активності ендотеліоцитів свідчила правильна округла форма їх ядер з гладким вирівнюванням каріолеми, а також активний мікропіноцитоз, гіпертрофія мітохондрій. Контакти між клітинами ущільнювалися і набували вигляду “замка”. Довкола судин відмічалася збільшення кількості пігменту (рис. 3).

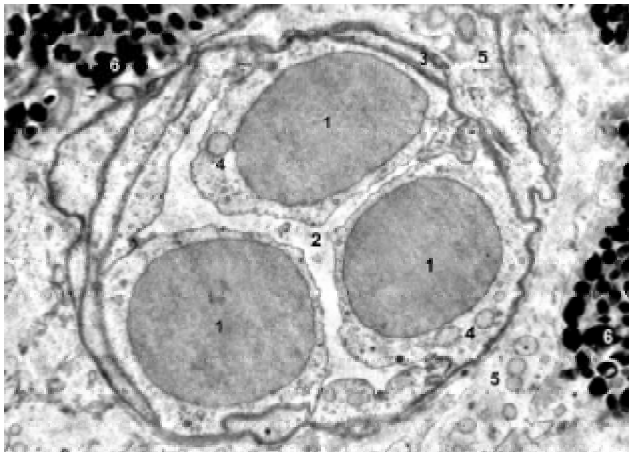


Рис. 3. Набряк ендотелію прекапіляра ока кроля через два місяці після експериментального моделювання глаукоми. Набухлі ядра ендотеліоцитів – 1, просвіт судини – 2, розщеплення базальної мембрани – 3, збільшення кількості органел і гіпертрофія мітохондрій – 4, гіпертрофія мітохондрій у відростках ГМК – 5, збільшення кількості паравазального пігменту – 6. Фото з електроннограми, $\times 14000$.

Щодо артеріол і артеріальних відділів капілярів, то їх просвіт звужувався як за рахунок тиску набухлих перицитів, що локалізувалися в товщі базальної мембрани між її волокнами, так і за рахунок підвищення тону розміщених назовні від базальної мембрани ГМК. Всі вказані клітини, як і клітини ендотелію відзначалися наявністю значної кількості рибосом, великих розмірів мітохондрій, а ГМК мали ущільнену цитоплазму і зменшені розміри (рис. 4).

Третій місяць експериментального спостереження характеризувався ультраструктурними змінами в клітинних елементах мікросудинного русла війчастого тіла ока, які могли бути наслідком тривалого порушення кровопостачання тканин. В першу чергу це стосується змін склеротичного ха-



Рис. 4. Устя артеріальної частини капіляра ока кроля через два місяці після експериментального моделювання глаукоми. Ядро ендотеліоцита – 1, цитоплазма ендотеліоцита із збільшенням кількості мітохондрій і рибосом – 2, просвіт артеріоли – 3, просвіт капіляра – 4, гладком'язові клітини – 5. Фото з електроннограми, $\times 12000$.

рактеру, які проявлялися прогресуючим розростанням сполучної тканини у вигляді виражених пучків колагенових волокон між судинними і гладком'язовими елементами. Іноді, в результаті значного потовщення базальної мембрани капіляри виглядали "замурованими" в пласти сполучної тканини. В результаті цього їх просвіт був значно редукованим, а ендотеліоцити внутрішньої вистілки деформованими з утворенням різноманітних випинань і випинань (рис. 5).

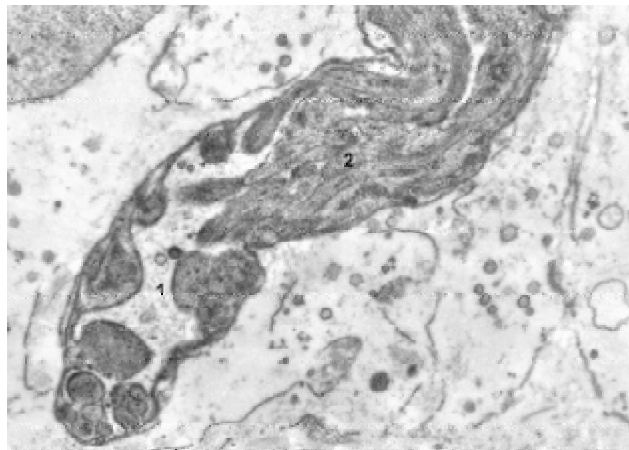


Рис. 5. Звуження і деформація просвіту капіляра (1) ока кроля внаслідок розростання сполучної тканини і потовщення базальної мембрани (2) ока кроля через три місяці після експериментального моделювання глаукоми. Фото з електроннограми, $\times 16000$.

Таким чином, проведені ультраструктурні дослідження дозволили виявити певні структурні механізми регулювання кровотоку в очному яблуці на рівні гемомікроциркуляторного русла у нормі і особливості їх функціонування при моделюванні адреналініндукованої глаукоми на кролях в експерименті. До таких структур належать: ендотелій капілярів, який здатний до інтенсивного набухання і перекриття просвіту мікросудин, порівняно значна кількість перицитів, які нерідко кільцем охоплювали капіляри і від ступеня набухання яких визначалася сила тиску на базальні мембрани, а також гладком'язові клітини. Як гладком'язові клітини, так і перицити нерідко утворювали "муфти" в устях капілярів. Але якщо гладком'язові "муфти" частіше зустрічалися в артеріальних відділах капілярного русла, то аналогічні морфофункціональні структури, утворені перицитами, як правило, локалізувалися у його венозних відділах.

При моделюванні адреналініндукованої глаукоми і її основного прояву офтальмогіпертензії особливість реакції вказаних морфофункціональних механізмів полягала в тому, що першими реагували венозні відділи гемомікроциркуляторного русла. Ці реакції проявлялися зменшенням їх пропускну здатності внаслідок набухання ендотелію і стискання базальних мембран по периметру перицитами. Такий стан вказаних клітинних структур і мікросудин міг сприяти застійним явищам і як наслідок – посиленню фільтрації війчастим тілом во-

логи камер з відповідним підвищенням внутрішньоочною тиску, що й спостерігалось протягом першого місяця експерименту. На другому місяці експериментального спостереження констрикторні реакції з венозного відділу гемомікроциркуляторного русла зміщувалися в сторону його артеріальної частини з одночасним підвищенням тонуусу стінок артеріол. Таким збалансованим співвідношенням функціонального стану елементів гемомікроциркуляторного русла може бути пояснене сповільнення наростання офтальмогіпертензії, яке в цей період спостерігалось у експериментальних тварин. В клініці це цілком може відповідати стану перебігу глаукоми з невисоким, а то й нормальним внутрішньоочним тиском. Тобто такий стан може бути скоріше лише певним етапом у розвитку захворювання. На третьому місяці експерименту на перший план виходили зміни склеротичного характеру, які проявлялися розростанням пучків колагенових волокон в периваскулярних просторах і значним потовщенням базальних мембран, і які можуть бути наслідком зниження кровопостачання на фоні порушення пропускної здатності судин з розвитком гіпоксії, яка, як відомо, є пусковим фактором для проліферації сполучної тканини. Виявлені склеротичні зміни можуть бути причиною порушення резорбції вологи камер ока з повторним наростанням рівня внутрішньоочною тиску, що й спостерігалось у експериментальних тварин на третьому місяці експерименту. Подібні дифузно-дегенеративні зміни сполучної тканини ока при первинній ювенільній глаукомі були відмічені і описані в науковій літературі раніше при дослідженні клінічного матеріалу [5].

Наведені нами гіпотези цілком співпадають і суттєво доповнюють новими аспектами і трактуваннями уже висловлені раніше [8] і підтверджені у наш час погляди [3]. І якщо в дослідженнях П. П. Бакшинського (2006) було виявлено, що у хворих з первинною відкритокутовою глаукомою як з підвищенням, так і нормальним рівнем офтальмотонуусу існує два типи змін мікроциркуляції судин хоріоїдеї і сітківки: гіперемічний (збільшення артеріолярного припливу і зниження веноулярного відтоку) і спастичний (із зниженням припливу крові в мікроциркуляторне русло внутрішніх оболонок ока), то на наш погляд ці два стани є швидше етапами одного і того ж процесу, що знайшло своє відображення у проведених нами ультраструктурних дослідженнях. Стадійність перебігу глаукомі відмічена і у роботі О. Н. Кулешової і співав. (2008), однак дане дослідження стосується переважно лише дренажної системи ока і в ньому описано дегенеративно-деструктивні процеси ендотелію і базальної мембрани лише в шлемовому каналі.

ВИСНОВКИ 1. Значну роль у перерозподілі крововоїгу в органі зору відіграють регуляторні морфофункціональні механізми мікроциркуляторного русла.

2. До структур, що регулюють інтенсивність крововоїгу в судинній оболонці ока можна віднести: ендотелій капілярів, який здатний до інтенсивного набухання і перекриття просвіту мікросудин, порівняно значна кількість перипіцитів, які нерідко кільцем охоплюють капіляри і від ступеня набухання яких визначається сила тиску на базальні мембрани, а також гладком'язові клітини.

3. У перебігу експериментальної адреналіндукованої глаукоми можна виділити декілька стадій:

- гіперемічну, із збільшенням артеріолярного припливу і зниженням веноулярного відтоку та прогресивним наростанням офтальмогіпертензії протягом першого місяця моделювання патології;

- спастичну, із зниженням припливу крові в мікроциркуляторне русло внутрішніх оболонок ока за рахунок зниження пропускної здатності артеріолярного компонента і частковою стабілізацією рівня внутрішньо очного тиску;

- ішемічно-склеротичну, з прогресивним розростанням сполучної тканини і погіршенням дренажної функції ока та повторним прогресуванням офтальмогіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев В. Н. Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме / В. Н. Алексеев, И. А. Самусенко // Глаукома. – 2004. – № 4. – С. 3–7.
2. Бакшинский П. П. Особенности глазной микроциркуляции у больных первичной открытоугольной глаукомой до операции и в раннем послеоперационном периоде / П. П. Бакшинский // Глаукома. – 2006. – № 2. – С. 9.
3. Деев Л. А. Морфология сосудистой оболочки при первичной открытоугольной глаукоме / Л. А. Деев, В. В. Молчанов, А. И. Малахова, О. В. Андреева // Глаукома. – 2010. – № 3. – С. 5–9.
4. Ультраструктурные основы системной организации органов и тканей / К. А. Зуфаров, М. Дворжак, П. Петков и др. // Ташкент: Медицина, 1983. – 472 с.
5. Ультраструктура эндотелия дренажной системы глаза / О. Н. Кулешова, Г. И. Непомнящих, С. В. Айдагулова, Е. В. Шведова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 5. – С. 574–577.
6. Науменко В. И. Вазоспастический синдром в генезе глаукомы с низким внутриглазным давлением / В. И. Науменко, Т. А. Бирич // Здоровоохранение: Орган МЗ Респ. Беларусь. – 1996. – № 7. – С. 29–30.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова – М.: Медицина, 1996. – 362 с.
8. Федоров С. Н. Вопросы патогенеза и лечения глаукомы / С. Н. Федоров, А. И. Ивашина, Г. Д. Михайлова. – М., 1981. – С. 59–63.
9. Якубова Л. В. Вазоспазм при глаукоме: клиника, диагностика, лечение / Л. В. Якубова, М. Н. Ефимова // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: Всерос. научно-практ. конф.: материалы. – М., 1999. – С. 67–71.
10. Яровая И. М. Гемодинамическая перестройка венозных стенок при снижении двигательной активности / И. М. Яровая, С. Д. Михальченко, Ю. Д. Оборотистов // Ультраструктурные основы патологии сердца и сосудов: материалы III конф., 11 – 13 мая. – Тбилиси: Мецниереба, 1985. – С. 254–255.

Отримано 23.03.11

УДК 615.33:617-089.5+615.357]-001.5

©І. Б. Івануса, Т. К. Головата, І. З. Кернична

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АЦЕТАМІНОФЕНУ В КОМБІНАЦІЇ З ПРОГЕСТИНАМИ ТА ЕСТРОГЕНАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АЦЕТАМІНОФЕНУ В КОМБІНАЦІЇ З ПРОГЕСТИНАМИ ТА ЕСТРОГЕНАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – Дослідження проведено на білих статевозрілих щурах-самках. Встановлено, що застосування ацетамінофену, контрацептивів та тіотриазоліну, як коригуючого чинника, призводить до мінімальних структурних зрушень печінки тварин.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИОТРИАЗОЛИНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЦЕТАМИНОФЕНА В КОМБИНАЦИИ С ПРОГЕСТИНОМ И ЭСТРОГЕНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – Исследование проведено на белых половозрелых крысах-самках. Установлено, что применение парацетамола, контрацептивов и тиотриазолина, как корректирующего фактора, приводит к минимальным структурным сдвигам печени животных.

MORPHOLOGICAL RESEARCH OF HEPATOPROTECTIVE EFFICIENCY OF THIOTRIAZOLIN AT APPLICATION OF ACETAMINOPHEN IN COMBINATION WITH PROGESTIN AND ESTROGEN IN EXPERIMENT – The research was conducted on sexually mature white-female rats. It was stated that use of paracetamol, contraceptives and thiotriazolol as corrective factor, leads to minimal structural changes of animals' liver.

Ключові слова: морфологія печінки, тіотриазолін, естрогени, прогестини, ацетамінофен.

Ключевые слова: морфология печени, тиотриазолин, эстрогены, прогестины, ацетаминофен.

Key words: morphology liver of thiotriazolol, estrogen, progestin, acetaminophen.

ВСТУП Оральні контрацептиви належать до числа найбільш вживаних препаратів даної групи. Протизаплідні засоби використовують 60–70 мільйонів жінок у світі [5, 7]. Часто під час тривалого застосування контрацептивів жінки хворіють на застудні захворювання, які супроводжуються підвищенням температури. Як жарознижувальний препарат при цих захворюваннях найчастіше використовують лікарські засоби, до складу яких обов'язково входить 0,5-1,0 г ацетамінофену [6]. Сам ацетамінофен у терапевтичних дозах має порівняно невелику токсичність, однак за умови його комбінації з іншими лікарськими засобами, які є індукторами мікосомальних оксигеназ, його токсичність може значно зростати, що може стати причиною тяжкого ураження печінки [8].

Метою нашого дослідження стало встановлення гепатопротекторної ефективності тіотриазоліну при застосуванні ацетамінофену в комбінації з прогестинами та естрогенами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самках масою 190–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію і вільному доступі води.

Токсичне ураження ацетамінофеном викликали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам суспензії ацетамінофену в 2 % розчині крох-

малю у дозі 55 мг/кг, що відповідає вищій терапевтичній дозі протягом 7 діб. Левоноргестрел тваринам вводили внутрішньошлунково у 2 % розчині крохмалю в дозі 1,17 мг/кг маси тіла та етинілестрадіол – в дозі 0,23 мг/кг маси тіла протягом 40 діб. Корекцію в експерименті проводили за допомогою тіотриазоліну, який вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг.

Піддослідних щурів поділили на шість груп: перша – інтактні (контроль); друга – уражені ацетамінофеном протягом 7 діб, третя – тварини, яким вводили левоноргестрел та етинілестрадіол, четверта – уражені ацетамінофеном протягом 7 діб після введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу, п'ятій групі тварин вводили тіотриазолін та завищену дозу ацетамінофену протягом однієї доби на тлі 41-денного прийому контрацептивів; шоста – уражені ацетамінофеном протягом 7 діб, водночас використовуючи коригуючий чинник після введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу. Тварин виводили з експерименту з моменту припинення ураження шляхом евтаназії за умов тіопенталового наркозу. Всі експерименти на щурах проводили відповідно до "Науково-практичних рекомендацій з утриманням лабораторних тварин та роботи з ними" [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Гістологічне дослідження печінки тварин другої групи, які підлягали впливу терапевтичної дози ацетамінофену протягом семи діб, показало суттєві морфологічні зрушення. Дистрофічні зміни виявлялися на широких полях гепатоцитів. У цитоплазмі спостерігалися білкові зерна, які мали тенденцію до злиття у грудки різного розміру. В багатьох клітинах мала місце вакуолізація цитоплазми. Характерними були холестази.

Межі гепатоцитів стиралися та втрачалася чіткість контурів. Ядра печінкових клітин також зберігали поліморфізм і нерівномірне забарвлення за рахунок нерівномірного розподілу хроматину, який розміщувався переважно біля мембрани. Пікнотичні ядра мали інтенсивне базofilне забарвлення та розпадалися. Виявлялися окремі без'ядерні гепатоцити. Такі зміни супроводжувалися нерівномірною помірно вираженою круглоклітинною, переважно лімфоцитарною, інфільтрацією в портальних трактах і у внутрішньочасточковій стромі.

Структурні зміни печінки експериментальних тварин третьої та четвертої груп дослідження мало відрізнялися з описаними. Проте їх поширеність і частота була різною. Якщо в частині випадків дистрофічні зміни гепатоцитів були слабо чи помірно виражені поряд із незмінними клітинами, то в ряді інших випадків превалювали глибокі дифузні дистрофічні зміни за типом гідропічної дистрофії (рис. 1).

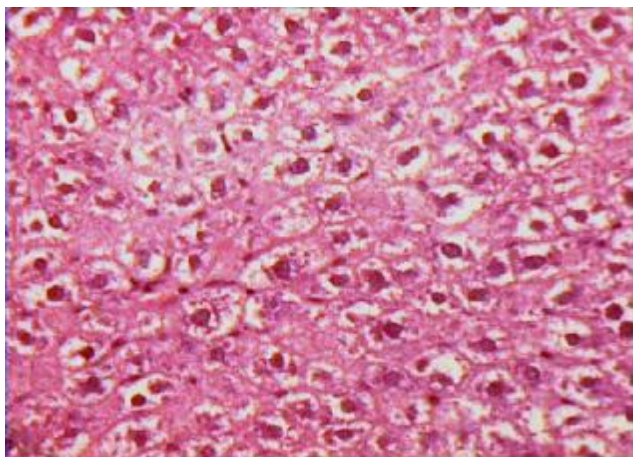


Рис. 1. Гістологічна структура печінки щурів при її ураженні ацетамінофеном протягом 7 діб після введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

Також мало місце порушення характерної балково-радіальної структури печінкових часточок. Клітини були поліморфними і нерівномірно фарбувалися гематоксиліном і еозином, що створювало картину мозаїчності забарвлення: світлі ділянки чергувалися з більш темними. Місцями спостерігалися достатньо широкі зони коліквацийного некрозу. У випадках, де некротичні зміни були відсутні, виявлялися внутрішньоклітинні холестази. Подекуди виявлялися ознаки проліферації жовчних проток "подовженого" типу: протоки з чіткими контурами, що розміщені на межі порталних трактів і паренхіми. Епітелій таких проток високий і часто інфільтрований лейкоцитами.

Загальна характеристика світлооптичних змін судинного русла також в цілому була аналогічною другій групі тварин, які отримували тільки ацетамінофен. Зберігалися ознаки порушення мікроциркуляції у вигляді його нерівномірного кровонаповнення з порушенням реологічних властивостей крові: стаз, перерозподіл формених елементів з утворенням дрібних лейкостазів та сладж-феномен, що сприяло трансудації плазми у перисинусоїдальні простори з розвитком набряку.

Подібні структурні зміни печінки спостерігалися у тварин п'ятої експериментальної групи, які отримували завищену дозу ацетамінофену під прикриттям тіотриазоліну протягом однієї доби, проте прояви цих зрушень були менше вираженими. Зберігалися ознаки порушення мікроциркуляції з порушенням реологічних властивостей крові, поліморфізм та поліхромазія гепатоцитів, подекуди втрачалася балково-радіальна структура печінкових часточок. Дистрофічні зміни гепатоцитів також виявлялися в багатьох полях зору: в цитоплазмі мали місце білкові зерна, грудки різного розміру та вакуолі. Нерідко зустрічалися некробіотичні та некротичні зміни клітин, що супроводжувалися запальною клітинною реакцією. В окремих випадках спостерігалися холестази (рис. 2).

Проте слід вказати, що поряд із описаними змінами, спостерігалося як зменшення інтенсивності й площі некротичних проявів, так і збільшен-

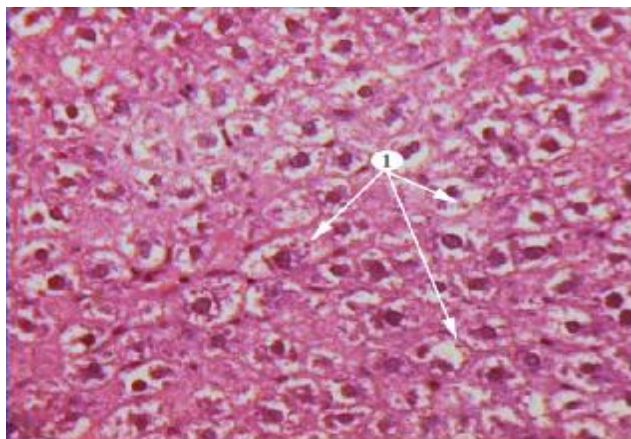


Рис. 2. Внутрішньоклітинні холестази (1) на тлі дистрофічних змін гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 320$.

ня площі інтактних гепатоцитів та виразність компенсаторних процесів.

У печінці щурів, уражених ацетамінофеном з одночасним використанням коригуючого чинника після введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу спостерігалося суттєве послаблення змін, характерних для попередніх етапів, наростання частки інтактних гепатоцитів та компенсаторних явищ.

Передусім була значно меншою поширеність і частота структурних зрушень, ніж у попередніх групах дослідження. В більшості випадків превалювали слабо чи помірно виражені дистрофічні зміни гепатоцитів поряд із незміненими клітинами (рис. 3). Подекуди виявлялися внутрішньоклітинні холестази. Ядра мали переважно округлу форму і чіткі контури. Однак зберігався їх поліморфізм, зустрічалися ознаки пікнозу. Лімфоцитарна інфільтрація була слабо вираженою. Зміни з боку судинного русла проявлялися гіперемією.

В жодному випадку не спостерігалися некрози. Клітини зберігали свої тинкторіальні властивості.

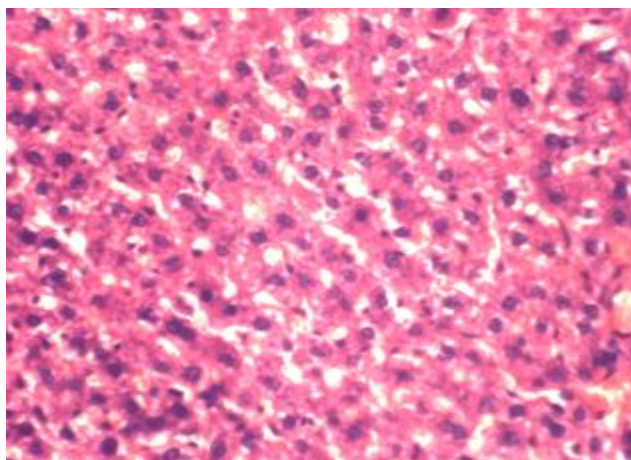


Рис. 3. Гістологічна структура печінки щурів, уражених ацетамінофеном з одночасним використанням коригуючого чинника після введення левоноргестрелу та етинілестрадіолу. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

Переважали гепатоцити із гомогенною рівномірно забарвленою цитоплазмою, хоча гетерогенність самих клітин не була виражена. Виявлялися поля печінкової тканини, ідентичні контрольній групі тварин.

ВИСНОВОК Застосування тіотриазоліну, як коригуючого чинника, приводить до суттєво менших структурних зрушень печінки тварин порівняно з групами дослідження, які отримували ацетамінофен, контрацептиви та їх комбінацію без прикриття гепатопротектора.

Перспективи подальших досліджень Планується вивчити морфологічні зміни печінки тварин при впливі надтерапевтичних доз ацетамінофену на тлі застосування естрогенів, прогестинів та протекторного впливу тіотриазоліну. Дослідження будуть спрямовані на розробку ефективних методів профілактики та корекції структурних змін печінки, зумовлених впливом ацетамінофену в комбінації з протизаплідними засобами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Блюгер А. Ф. Моделирование патологических процессов в печени / А. Ф. Блюгер, О. Я. Карташова; в кн.: Экспериментальная патология печени. – Рига : Зинатне, 1983. – С. 7–16.
2. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский — К. : Здоровья. — 1989. — 167 с.
3. Ксенобиотики и обезвреживающая функция печени / П. П. Загорский, С. П. Калашников, И. А. Рубанова, Е. М. Хватова // Медицинские проблемы экологии. – Нижний Новгород, 1992. – С. 29–37.
4. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
5. Руководство по контрацепции // Русское международное издание. – Bridging The Gap Communications. Inc. Decatur, Georgia, U. S. A., 1994.
6. Cohen S. D. Acetaminophen induced hepatotoxicity / S. D. Cohen, D. J. Hoivik, E. A. Khairallah // Toxicology of the Liver. – Raven Press, New York, 1998. – P. 159–186.
7. Shenfield G. M. Oral Contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? / G. M. Shenfield // Drug. Safety. – 1998. – Vol. 9(1). – P. 21–37.
8. Thomsen M. S. Oxidative metabolism of acetaminophen (paracetamol) to a reactive species: Involved cytochrome P-450 enzymes and target toxicity related to covalent binding / M. S Thomsen // Ugeskr. Laeger. – 1996. – Vol. 158, № 28. – P. 4095–4096.

Отримано 22.03.11

ДО УВАГИ АВТОРІВ

При підготовці матеріалів до журналу “Вісник наукових досліджень” просимо дотримуватись таких вимог:

1. Стаття повинна супроводжуватись відношенням установи, в якій вона написана, з рекомендаціями до друку, висновком експертної комісії, підписами наукового керівника або керівника установи, які завірені печаткою.

Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів із зазначенням, що дана робота раніше не подавалась до друку в інші видавництва.

Подаючи статтю, автор(и) погоджується(ються) з тим, що авторське право (у сфері розповсюдження без порушення інших авторських прав) на неї переходить до видавця, у випадку, якщо приймаються до публікації після отримання позитивної рецензії. Авторські права включають ексклюзивні права на копіювання, розповсюдження (репринти, фотографії, мікроформи чи будь-які інші форми відтворення подібного характеру), а також переклад статті. Про це засвідчують особисті підписи автора(ів) у кінці статті.

Всі надіслані в редакцію статті проходять анонімну рецензію. Редакція залишає за собою право вибору рецензента. Оригінальні статті можуть супроводжуватись коментарями членів редколегії, редакційної ради чи авторитетних спеціалістів у даній сфері.

2. Текст статті треба друкувати на стандартному аркуші (формату А4) через 2 інтервали (28-30 рядків на сторінці). Обсяг оригінальної статті, включаючи рисунки, літературу, резюме, не повинен перевищувати 7-8 сторінок, обсяг огляду літератури, лекцій – 10 сторінок, короткого повідомлення та рецензії – 3-5 сторінок. Стаття надсилається у 2-х примірниках.

3. Матеріал статті обов'язково повинен бути поданим на дискеті 3,5 (або будь-якому іншому електронному носії інформації) за стандартом IBM в кодах ASCII (альтернативний) у редакторі Word у такій (обов'язковій) послідовності:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора(ів);

в) назва статті;

г) назва установи, з якої виходить робота;

д) резюме статті (20-25 рядків) українською, російською та англійською мовами. **В кожному резюме обов'язково вказується назва статті на українській, російській та англійській мовах.**

У резюме повинні бути викладені мета дослідження, основні процедури (вибір об'єктів вивчення чи методи спостереження або аналітичні методи), основні результати (по можливості конкретні дані і їх статистична значимість), основні висновки, а також мають бути виділені нові й важливі аспекти дослідження чи спостереження.

е) ключові слова – українською, російською, англійською мовами.

Від 3 до 10 ключових слів чи коротких фраз, які будуть сприяти правильному перехресному індексуванню статті.

є) текст статті має бути побудований наступним чином:

– постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями (проблемами);

– аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нез'ясованих раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;

– формулювання мети статті (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

ж) перелік використаної літератури (за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) в алфавітному порядку;

з) адреси автора(ів), телефон, електронна пошта.

Окремо необхідно вказати ім'я, по-батькові та прізвище, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора (або одного з авторів), адресу, телефон, факс чи адресу електронної пошти, за якими можна вести листування.

4. Статті в журналі друкуються **тільки** українською мовою.

5. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилати у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 13x18, 9x12, 6x9 см. На звороті кожної ілюстрації потрібно вказати номер, прізвища авторів і відмітки “Верх”, “Низ”. У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення (окуляри, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глясовому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

6. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ): терміни – згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – відповідно до Міжнародної класифікації хвороб.

7. В описі експериментальних досліджень вказувати вид, стать кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх або взяття в них матеріалу для лабораторних досліджень відповідно до правил гуманного ставлення до тварин. Назви фірм і апаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

8. Редакція залишає за собою право виправляти термінологічні та стилістичні помилки, усувати зайві ілюстрації, скорочувати текст.

9. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються.

**Редакція журналу “Вісник наукових досліджень”,
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
Майдан Волі 1, м. Тернопіль, 46001.**