

Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ  
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:** Том 14, Випуск 4 (48) 2014  
**ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

**Зміст**

<b>Всеукраїнська науково практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 21 листопада 2014 року)</b>	
<b>СТОМАТОЛОГІЯ</b>	
<b>Дмитренко М.І., Коровіна Л.Д.</b> .....	<b>5</b>
ЧАСТОТА СКУПЧЕНОСТІ ЗУБІВ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ЗУБОЩЕЛЮПНИХ АНОМАЛІЙ	
<b>Іленко Н.В.</b> .....	<b>7</b>
СИСТЕМНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ	
<b>Курасєдова К.Л.</b> .....	<b>13</b>
ОРТОДОНТИЧНИЙ ПРИЙОМ ЯК СТРЕСОГЕННА СИТУАЦІЯ	
<b>Лабій Ю.А., Мельничук Г.М.</b> .....	<b>16</b>
ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ ГІПОПЛАЗІЮ ЕМАЛІ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РАЙОНАХ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ АНТРОПОГЕННИМ НАВАНТАЖЕННЯМ	
<b>Локес К.П.</b> .....	<b>20</b>
АНАЛІЗ ПРИЧИН НЕЗАДОВІЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЩЕЛЮПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ	
<b>Микитенко А.О.</b> .....	<b>23</b>
НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКА «СИМБІТЕР ОМЕГА» ДЛЯ МОНОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ	
<b>Неспрядько В.П., Черних Н.С., Ботвинко В.В., Гончарук І.Є.</b> .....	<b>26</b>
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ КОНСТРУКЦІЇ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ НА АТАЧМЕНАХ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ЖОРСТКОСТІ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ЧАСТКОВОЮ ВТРАТОЮ ЗУБІВ	
<b>Ніколішина Е.В., Ніколішин І.А.</b> .....	<b>29</b>
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКИЙ ФЛЮОРОЗ ЗУБІВ ПРЯМИМИ ТА НЕПРЯМИМИ ВІНІРАМИ	
<b>Падалка А.І.</b> .....	<b>32</b>
ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ РОЗВИТКУ ТРЕТІХ МОЛЯРІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНАЛІЗУ КОМП'ЮТЕРНИХ ОРТОПАНТОМОГРАМ ПАЦІЄНТІВ М. ПОЛТАВА	
<b>Попович І.Ю., Петрушанко Т.О.</b> .....	<b>35</b>
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЯМОЇ РЕСТАВРАЦІЇ ДЕВІТАЛЬНИХ ФРОНТАЛЬНИХ ЗУБІВ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОКАНАЛЬНИХ ШТИФТІВ	
<b>Поліщук Т.В.</b> .....	<b>37</b>
АНАЛІЗ УРАЖЕНОСТІ КАРІЄСОМ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ М. ПОЛТАВА	
<b>Сідаш Ю.В., Бублій Т.Д.</b> .....	<b>40</b>
ПЕРВИННА ДІАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ПРИЙОМІ	
<b>Череда В.В., Петрушанко Т.О., Мамонтова Т.В.</b> .....	<b>43</b>
ВПЛИВ СЕЗОННОСТІ НА СТАН ІМУНОМІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ	
<b>КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА №1 (терапія, педіатрія, неврологія, психіатрія, інфекційні хвороби, шкірно-венеричні хвороби, загальна гігієна, соціальна медицина)</b>	
<b>Герасименко Л. А.</b> .....	<b>49</b>
ФУНКЦІОНАЛЬНОСТЬ СЕМЬИ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ У ЖЕНЩИН	

<b>Голованова І.А., Хорош М.В.</b> .....	<b>53</b>
ПОШИРЕНІСТЬ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ СЕРЕДМІШКАНЦІВ МІСТА ПОЛТАВА	
<b>Гопко О.Ф., Приходько Н.П.</b> .....	<b>56</b>
ОСОБЛИВОСТІ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУДИН У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	
<b>Грішина О. І., Бабінець О. М., Менкус О. В.</b> .....	<b>60</b>
ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПРОГРЕСУВАННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	
<b>Дубинська Г. М., Прийменко Н. О., Ізюмська О.М., Руденко С.С., Артемьєва О.В.</b> .....	<b>63</b>
ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ В ОСІБ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ TLR-2, TLR-3, TLR-4	
<b>Дубинська Г. М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Байбарза А.А., Марченко О.Г.</b> .....	<b>66</b>
ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ	
<b>Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Волченко Г.В., Шилкіна Л.М., Ткаченко М.В.</b> .....	<b>69</b>
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НІЗП-ГАСТРОПАТІЇ У РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ	
<b>Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В.</b> .....	<b>73</b>
ГІПСІЧНА ОЦІНКА ЕВТРОФІКАЦІЇ ПОВЕРХНЕВИХ ВОДОЙМ УКРАЇНСЬКОГО ПРИДУНАВ'Я	
<b>Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Силенко Г.Я., Кривчун А.М.</b> .....	<b>78</b>
ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ А-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННИХ РАДИКУЛОНАТІЯХ	
<b>Мергель Т.В.</b> .....	<b>83</b>
ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ АМЛОДИПІНУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ТУРБУЛЕНТНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ	
<b>Пац Н.В., Костяхина Г.А., Костяхин Е.А.</b> .....	<b>88</b>
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	
<b>Савченко Л.В., Хайменова Г.С.</b> .....	<b>92</b>
МОДЕРНІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАНІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ	
<b>Сова С.Г.</b> .....	<b>96</b>
ФІЗІОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПРАЦІ СКЛАДАЛЬНИКІВ-КЛЕПАЛЬНИКІВ І СЛЮСАРІВ-СКЛАДАЛЬНИКІВ НА СУЧАСНИХ АВІАПІДПРИЄМСТВАХ	
<b>Ступницька Г.Я.</b> .....	<b>103</b>
ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ	
<b>Тесленко Ю.В.</b> .....	<b>108</b>
ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СУПУТНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ОЖИРІННЯ	
<b>Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю., Хайменова Г.С.</b> .....	<b>112</b>
КОРЕКЦІЯ ТЕРАПІЇ ПОЄДНАНИХ ПАТОЛОГІЙ: ОСТЕОАРТРИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИП, НА ОСНОВІ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ	
<b>Чернюк Н.В.</b> .....	<b>116</b>
МАТЕМАТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	
<b>Фурик О.О., Рябоконь О.В., Онищенко Т.Є., Савельєв В.Г.</b> .....	<b>122</b>
ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ВМІСТУ НІТРИТІВ І L-АРГІНІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В ГЕПАТОТОКСИЧНИХ ДОЗАХ	
<b>Шелевицька А.І., Т.К.Маєропуло, Шелевицька В.А.</b> .....	<b>126</b>
РЕЗУЛЬТАТИ КОМП'ЮТЕРНОГО АНАЛІЗУ СЕРЦЕВИХ ЗВУКІВ У ЗДОРОВИХ ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	
<b>Ясінський Р.М.</b> .....	<b>130</b>
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАРІАНТУ ПЕРЕБІГУ КО-ІНФЕКЦІЇ	
<b>КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА №2 (хірургія, акушерство та гінекологія, урологія, ЛОР хвороби, травматологія, онкологія, офтальмологія)</b>	
<b>Бензар І.М.</b> .....	<b>137</b>
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЛІМФАТИЧНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ	
<b>Запорожан В.М., Анчева І.А., Микитенко Д.О., Євдокимова В.В.</b> .....	<b>142</b>
ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНАЦІЯ АНГІОГЕНЕЗУ ПРИ ФОРМУВАННІ ДЕЦИДУАЛЬНОЇ ТКАНИНИ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ	
<b>Кравців М.І., Сейфі Шейх Мохаммад Лу Мехді, Форгані Сейїд Ехсан</b> .....	<b>146</b>
МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ НАГНОЄННЯ ЛАПАРОТОМНОЇ РАНИ	
<b>Притула В.П.</b> .....	<b>149</b>
ОСОБЛИВОСТІ САНАЦІЇ ТА ДЕЕПІТЕЛІЗАЦІЇ КІСТ ПЕЧІНКИ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ	

<b>Руденко Є.О.</b> .....	155
ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ЕМФІЗЕМИ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ	
<b>Стець М.М.</b> .....	161
СУЧАСНІ ДОКТРИНИ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПРОРИВНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКУ ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ	
<b>Рудник В.Т.</b> .....	165
ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ	
<b>Чайка В.А.</b> .....	170
ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КРАНИОАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ	
<b>Шаповалова Е.И., Грубник В.В., Дюжев А.С.</b> .....	174
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ	
<b>Шейко В.Д., Должковий С.В.</b> .....	177
ДИНАМІКА ВИДОВОГО СПЕКТРУ ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ	
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА МОРФОЛОГІЯ</b>	
<b>Витко Ю.Н., Старченко И.И.</b> .....	180
ОСОБЕННОСТИ НАРУЖНОГО СТРОЕНИЯ ТРОЙНИЧНОГО УЗЛА ЧЕЛОВЕКА ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ.	
<b>Гордієнко Л.П.</b> .....	183
ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС – ПРОВІДНИЙ МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ	
<b>Гринь В.Г., Дейнега Т.Ф., Тарасенко Я.А., Свінцицька Н.Л.</b> .....	186
ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ ТА ГІСТОЛОГІЧНОЇ БУДОВИ ЧЕРВОПОДІБНОГО ВІДРОСТКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ	
<b>Довбня Ю.Н., Пронина Е.Н., Данильченко С.И.</b> .....	189
ТОПОГРАФОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЛОБНЫХ ПАЗУХ ЧЕЛОВЕКА	
<b>Єлінська А.М., Костенко В.О.</b> .....	192
РОЛЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА КВ У МЕХАНІЗМАХ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	
<b>Зупанец І.А., Зимин С.М.</b> .....	196
ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА НА МОДЕЛИ СИСТЕМНОГО СТЕРОИДНОГО АРТРОЗА У КРЫС	
<b>Кузнецова Т.Ю., Соловьева Н.В.</b> .....	201
МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ НА НАНОУРОВНЕ С УЧАСТИЕМ ПЛУТАТИОНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ	
<b>Метешук-Вацеба Л.Р., Дісковський І.С.</b> .....	205
УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ШКІРИ ЩУРІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ОПІОЇДУ	
<b>Підвальна У.Є.</b> .....	209
СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ СУДИННОЇ ОБОЛОЧКИ ОЧНОГО ЯБЛУКА ЗА УМОВ ДОВГОТРИВАЛОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	
<b>Повар М.А., Ткачук О.В.</b> .....	213
СТАН МІКРОБНОЇ ЕКОЛОГІЇ ЗАГАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ТОВСТОЇ КИШКИ В ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	
<b>Рябушко Н.О., Дворник В.М., Баля Г.М.</b> .....	216
ЯСЕНЕВИЙ МІЖЗУБНИЙ СОСОЧОК: ГІСТОЛОГІЧНА БУДОВА В НОРМІ ТА ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ	
<b>Сидоренко А.Г.</b> .....	219
ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ	
<b>Соловйова Н.В.</b> .....	223
ФІЗИКО-ХІМІЧНА ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ЯКОСТІ ЕФЕКТИВНОГО РЕГУЛЯТОРА БАГАТЬОХ ПАТОЛОГІЙ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ	
<b>Сухомлин Т.А., Басараб Я.О.</b> .....	226
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ЛІПІН НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ	
<b>Тимошенко А.В., Дяуленко Д.О., Коптєв М.М.</b> .....	229
МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА СЕРЦЕ ЩУРА	
<b>Тимошенко О.О., Масленко Г.О., Ткач Г.Ф.</b> .....	232
ЗМІНИ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА МІКРОСКОПІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПОСМУГОВАНИХ М'ЯЗІВ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ	
<b>Филенко Б.М.</b> .....	236
ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ З ОРОГОВІННЯМ: МІТОТИЧНИЙ РЕЖИМ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ	
<b>Цубанова Н.А.</b> .....	239
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА МЕЛАТОНІНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ МІОКАРДА РІЗНОГО ҐЕНЕЗУ	

<b>Шатов Д.В., Григорьев П.Е.</b> .....	<b>243</b>
АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАРЕНХИМЫ ЛЁГКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИТРАКОНАЗОЛА И КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ	
<b>Ярмоленко О. С.</b> .....	<b>246</b>
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНОЇ ПЕРЕБУДОВИ МІОКАРДУ ЩУРІВ СТАРЕЧОГО ВІКУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ	
<b>ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ</b>	
<b>Коваленко К. Г.</b> .....	<b>250</b>
КОНВЕРСИЯ ЯК ПРОДУКТИВНИЙ ЗАСІБ СЛОВОТВОРЕННЯ У СУБМОВІ МЕДИЦИНИ (НА МАТЕРІАЛІ АНГЛІЙСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ)	
<b>Kotelevskiy R.A.</b> .....	<b>252</b>
THE USE OF MODERN COMPUTER AND NETWORK TECHNOLOGIES IN TEACHING PROSTHETIC DENTISTRY FOR FOREIGN ENGLISH-SPEAKING STUDENTS	
<b>Лисанець Ю.В.</b> .....	<b>256</b>
ЕНАНТИОСЕМІЯ В АНГЛОМОВНОМУ МЕДИЧНОМУ ДИСКУРСІ	
<b>Ніколасеа Н.М., Мішук К.О., Протоєвєнь О.П.</b> .....	<b>259</b>
СКЛАДОВІ ОСОБИСТІСНОЇ КУЛЬТУРИ СУЧАСНОГО ВИКЛАДАЧА	
<b>Усачова О.В., Пахольчук Т.М., Конакова О.В., Сіліна Є.А.</b> .....	<b>263</b>
ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ЦИКЛУ «ІМУНОПРОФІЛАКТИКА» ДЛЯ ІНТЕРНІВ ПЕДІАТРИЧНОГО ПРОФІЛЮ НА КАФЕДРІ ДИТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙ	
<b>ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ</b>	
<b>Дубина В.О., Силенко Б.Ю., Силенко Г.М.</b> .....	<b>267</b>
УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ	
<b>Луценко Р.В.</b> .....	<b>272</b>
ГАМК-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТА ЇЇ РОЛЬ У АНКСІОГЕНЕЗІ	
<b>Рибалов О.В., Аветіков Д.С., Іваницька О.С.</b> .....	<b>276</b>
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВИНИКНЕННЯ ТА РОЗВИТОК ПЕРИФЕРИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЛИЦЕВОГО НЕРВА	
<b>Романова Ю.Г., Беда А.В.</b> .....	<b>281</b>
АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ	
<b>Шиленко Д.Р., Писаренко О.А.</b> .....	<b>284</b>
ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ НЕЙРОМ'ЯЗЕВОГО ВПЛИВУ НА ЖУВАЛЬНУ СИСТЕМУ З УРАХУВАННЯМ ВІКУ ДИТИНИ	

# Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 21 листопада 2014 року)

## Стоматологія

УДК 616.314.25-007.481+616.716]-007

**Дмитренко М.І., Коровіна Л.Д.**

### **ЧАСТОТА СКУПЧЕНОСТІ ЗУБІВ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ЗУБОЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Проведено епідеміологічне обстеження 434 дітей м. Полтави протягом шести років, у періодах від змінного до постійного прикусу, з метою виявлення частоти скупченості зубів при різних видах зубощелепних аномалій. За результатами дослідження встановлено, що у школярів найпоширенішими є зубощелепні аномалії, ускладнені скупченістю зубів, їх частота від періоду змінного до постійного прикусу зростає в 2 рази ( $P_{\chi^2} < 0,05$ ). Не виявлено статистично достовірної різниці між показниками наявності СЗ при патології прикусу у сагітальному, вертикальному і трансверзальному напрямках ( $P_{\chi^2} > 0,05$ ).*

Ключові слова: скупченість зубів, зубощелепні аномалії, епідеміологічне обстеження.

Публікація пов'язана з ініціативною науково-дослідною роботою ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" «Стан ортодонтичного здоров'я та його корекція у пацієнтів різного віку із дистальним прикусом» (держреєстраційний № 0113U003539).

Скупченість зубів (англ. dental crowding) – аномалія побудови зубного ряду (форми та розмірів), що характеризується тісним розташуванням групи фронтальних зубів, витісненням окремих зубів із зубного ряду через недостатність місця для їх правильного розміщення [1]. В Україні і всьому світі у дітей і дорослих спостерігається висока частота зубощелепних аномалій (ЗЩА), ускладнених скупченістю зубів (СЗ), яка може досягати у період змінного прикусу: 37,37%–37,97% [2, 3], у період постійного прикусу: 54,24%–78,4% [4, 5]. Скупченість зубів ускладнює сагітальні, вертикальні та трансверзальні види ЗЩА [6] і вже на ранніх етапах формування прикусу супроводжується естетичними, функціональними та морфологічними порушеннями [7]. Тому проблема діагностики і лікування пацієнтів, у яких виявлено ЗЩА із СЗ, попри стрімкий розвиток новітніх ортодонтичних технологій залишається досить актуальною.

#### **Мета дослідження**

Провести аналіз частоти скупченості зубів при різних видах зубощелепних аномалій.

#### **Об'єкти та методи**

Ми вивчали ортодонтичний статус 434 дітей м.Полтави протягом шести років у періодах від

змінного до постійного прикусу, із них 246 (56,68%) дівчаток та 188 (43,32%) хлопчиків. Залежно від періоду формування прикусу діти розподілені на групи. У першу групу увійшли школярі, які були обстежені у період змінного прикусу. Другу групу склали результати огляду того ж контингенту дітей через 6 років, тобто в період постійного прикусу. Середній вік дітей першої групи –  $8,3 \pm 0,06$ , другої групи –  $14,34 \pm 0,06$  років. Оцінення патології прикусу проводили за класифікаціями Енгля та Л. П. Григор'євої.

Отримані в ході дослідження дані оброблені за допомогою методів математичної статистики. Для встановлення достовірності різниці дихотомічних показників застосовували тест за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Аналіз взаємозв'язків непараметричних параметрів вивчали розраховуючи коефіцієнт парної кореляції  $\tau$  Кендала.

#### **Результати та їх обговорення**

Дані довготривалого обстеження дітей шкільного віку у період змінного прикусу засвідчили, що 347 (79,96%) із оглянутих мали ортодонтичну патологію. У постійному прикусі показник наявності ЗЩА збільшився до 84,33% (366 осіб), тобто на 4,37%.

Патологія прикусу І класу за Енглем визначена в змінному прикусі у 63,36% (275 осіб). Цей

показник у період постійного прикусу дещо зменшився – 61,75% (268 осіб), але відбулося це за рахунок збільшення частоти патології прикусу II класу за Енглем. Дистальний прикус при огляді школярів спостерігався у першій групі у 14,05 % (61 особа), а у період постійного прикусу патологія прикусу II класу за Енглем була виявлена у 20,27 % (88 осіб)

Порушення прикусу III класу за Енглем спостерігалися у змінному прикусі у 11 осіб (2,53%). У школярів у період постійного прикусу ця патологія визначалася у 2,3 % (10 обстежених).

Суттєво зросла, як показали дослідження, частота глибокого прикусу, який становив у змінному прикусі – 16,35 % (71 особа), а у постійному – 32,72% (142 особи), тобто вдвічі. Найбільш зросла від змінного до постійного прикусу частота перехресного прикусу – в 2,6 рази: у змінному прикусі – 6 (1,38 %) осіб, у постійному

прикусі – 16 (3,69 %) осіб. Відкритий прикус порівняно з іншими патологічними, зустрічався значно рідше: у змінному прикусі – 18 (4,15%) осіб, у постійному прикусі – 17 (3,92 %) осіб.

Найпоширенішою аномалією у школярів, як показали дослідження, є СЗ верхньої і нижньої щелеп, яка ускладнювала порушення прикусу у сагітальній, вертикальній та трансверзальній площинах і мала суттєву тенденцію до зростання з віком. Встановлено, що впродовж шести років частота СЗ зросла в 2 рази ( $P_{\chi^2} < 0,05$ ): змінний прикус – 33,54%, постійний прикус – 68,67%.

За результатами порівняльного аналізу не встановлено статистично достовірної різниці між показниками наявності СЗ при різних видах ЗЩА ( $P_{\chi^2} > 0,05$ ), тобто СЗ ускладнює порушення прикусу у сагітальній, вертикальній і трансверзальних площинах з майже однаковою частотою (табл. 1).

Таблиця 1  
Частота \* (%) СЗ залежно від виду ЗЩА

Вид ЗЩА	Період прикусу			
	змінний		постійний	
	СЗ	Р	СЗ	Р
I клас за Енглем	61,76	$P_{\chi^2} > 0,05$	76,87	$P_{\chi^2} > 0,05$
II клас за Енглем	63,79		65,91	
III клас за Енглем	50,00		70,00	
глибокий	54,41	$P_{\chi^2} > 0,05$	66,18	$P_{\chi^2} > 0,05$
відкритий	58,82		70,59	
перехресний	50,00		77,78	

Примітка: \* – % до загальної кількості обстежених із різними формами ЗЩА (I, II, III клас за Енглем, глибокий, відкритий, перехресний прикус);  
Р – показник достовірної різниці отриманий за методом  $\chi^2$ .

Отримані нами результати узгоджуються із сучасними дослідженнями, Sayin M., Türkkahraman H. [6], які у період постійного прикусу при обстеженні 1356 турецьких школярів (793 дівчинки, 563 хлопчика) з ортодонтичною патологією виявили, що СЗ супроводжує патологію I класу за Енглем у 78,4%, II класу за Енглем – у 68%, III класу за Енглем – у 69,2%.

Таким чином, проведене обстеження одного контингенту дітей підтверджує високу (79,96%) поширеність ЗЩА у змінному прикусі, яка зростає у період постійного прикусу в середньому до 84,33%. Ортодонтична патологія у постійному прикусі набуває більш виражених і тяжких форм. Найпоширенішими є ЗЩА, ускладнені СЗ, їх частота від періоду змінного до постійного прикусу зростає в 2 рази і майже з однаковою частотою ускладнює патологію прикусу у сагітальному, вертикальному і трансверзальному напрямках ( $P_{\chi^2} > 0,05$ ).

## Література

1. Протоколи надання стоматологічної допомоги / ред. головного стоматолога МОЗ України, заслуженого лікаря України,

канд. мед. наук Ю.З. Опанасюка. – Київ : ТОВ Видавничо-інформаційний центр „Світ сучасної стоматології”, 2005. – 507 с.

2. Дмитренко М.І. Корекційне видалення тимчасових зубів у комплексному ортодонтичному лікуванні тісного положення фронтальних зубів в змінному прикусі : дис. канд. мед. наук : 14.01.22 / М.І. Дмитренко ; ВДНЗУ «УМСА» – Полтава, 2005. – 182 с.
3. Семикопенко А.В. Системный анализ морфофункциональных изменений при хроническом периодонтите у детей со скученным положением зубов при воздействии факторов внешней среды : дис. канд. мед. наук : 05.13.01 / Анна Владимировна Семикопенко; ГОУВПО "Тульский государственный университет". – Тула, 2009. – 139 с.
4. Глухова Ю.М. Особенности диагностики, планирования и прогнозирования результатов лечения подростков и взрослых с синдромом тесного положения зубов : дис. докт. мед. наук : 14.01.14 / Юлия Михайловна Глухова; ГОУВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет". – Санкт-Петербург, 2010. – 236 с.
5. Проффит У.Р. Современная ортодонтия : пер. с англ. / У.Р. Проффит ; ред. чл.-корр. РАМН, проф. Л.С. Персин. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 560 с.
6. Sayin M. Malocclusion and crowding in an orthodontically referred Turkish population / M. Sayin, H. Türkkahraman // J. Angle Orthod. – 2004. – V. 74, № 5. – P. 635-639.
7. Алимова М.Я. Особенности диагностики стоматологических заболеваний у больных с нарушением межзубных контактов при нормоокклюзии / М.Я. Алимова, О.Ш. Григорьева // Ортодонтия. – 2012. – № 3 (59). – С. 5-13.

## Реферат

ЧАСТОТА СКУПЧЕННОСТИ ЗУБОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ

Дмитренко М.И., Коровина Л.Д.

Ключевые слова: скученность зубов, зубочелюстные аномалии, эпидемиологическое обследование.

Проведено епидемиологічне дослідження 434 дітей г. Полтави на протязі шести років, в періодах від змінного до постійного прикусу, з метою виявлення частоти скученності зубів при різних видах зубочелюстних аномалій. По результатам дослідження встановлено, що у школярів найбільш розповсюдженими є зубочелюстні аномалії, ускладнені скученністю зубів, їх частота від періода змінного до періоду постійного прикусу зростає в 2 рази ( $P_{\chi^2} < 0,05$ ). Не виявлено статистично достовірної різниці між показателями наявності скученності зубів при патології прикусу в сагітальному, вертикальному і трансверзальному напрямках ( $P_{\chi^2} > 0,05$ ).

## Summary

PREVALECECE RATE OF TEETH CROWDING IN DIFFERENT TYPES OF MALOCCLUSION IN CHILDREN

Dmytrenko M. I., Korovina L.D.

Key words: dental crowding, malocclusion, epidemiological inspection.

An epidemiological survey of 434 children aged 6 year old in Poltava during the period from temporary to permanent dentition was carried out in order to identify the prevalence rate of dental crowding in different types of malocclusion. The study has demonstrated the most common irregularities in schoolchildren are malocclusions complicated with teeth crowding, and their frequency within the period of mixed and permanent dentition is 2-fold increased ( $R_{\chi^2} < 0.05$ ). There are no statistically significant differences between the indicators of teeth crowding in malocclusion in the sagittal, vertical and transversal directions ( $R_{\chi^2} > 0.05$ ).

УДК 616.314.17–002+[616.98:578.828

Іленко Н.В.

## СИСТЕМНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

*Метою нашого дослідження стала систематизація літературних відомостей та результатів власних досліджень для їх узагальнення та створення патогенетичної схеми імовірних механізмів розвитку патологічних процесів в тканинах пародонта ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Було обстежено 94 ВІЛ-інфіковані особи віком 23-49 років, що склали дослідну групу (I). До групи контролю (II) увійшли 35 осіб без статусу ВІЛ віком 21-45 років. Всім пацієнтам проведено стоматологічне клінічне та параклінічне обстеження, вивчення психологічних характеристик особистості, імунологічне, біохімічне, біофізичне дослідження ротової рідини, вивчення бактеріологічних, цитологічних показників стану порожнини рота. В ході проведеного дослідження було вивчено ряд клінічних параметрів стану порожнини рота ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливості індивідуальних психодинамічних властивостей особистості, цитологічні, мікробіологічні показники слизової оболонки порожнини рота, біохімічні, біофізичні та імунологічні параметри ротової рідини. Аналіз отриманих результатів та врахування літературних відомостей з питань патогенезу розвитку ВІЛ-асоційованих змін в організмі в цілому та порожнині рота зокрема дозволив розробити схему імовірних механізмів розвитку патологічних змін в тканинах пародонта ВІЛ-інфікованих. Вона сприяє систематизації відомостей з цього питання та дозволяє відкоригувати лікувально-профілактичний комплекс, що призначається, базуючи його на принципах диференціації та індивідуалізації, а значить покращити результати лікування та якість надання допомоги пацієнтам зі статусом ВІЛ.*

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, запальні захворювання тканин пародонта, патогенетичне обґрунтування, схема патогенезу.

Науково-дослідна робота є фрагментом теми ВДНЗ України «УМСА» «Роль запальних захворювань зубо-щелепного апарату в розвитку хвороб, пов'язаних із системним запаленням» (№ державної реєстрації 0112U001538).

За перші шість місяців 2014 року в Україні за даними Державної служби з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу було зареєстровано 10 759 нових випадків ВІЛ-інфекції (з них майже 2 тис. дітей до 14 років). Наша країна залишається лідером в Європі за масштабами поширення ВІЛ-інфекції. За оцінками експертів UNAIDS в Україні з ВІЛ-інфекцією живе до 270 тисяч осіб. І лише кожний другий знає про свій діагноз [1-3].

Клінічні симптоми ВІЛ-інфекції багаточислен-

ні та різноманітні. Вона може протікати з агресивними вторинними інфекціями і різними новоутвореннями. Висока розповсюдженість стоматологічної патології (до 92%) на фоні ВІЛ/СНІДу робить лікаря-стоматолога обов'язковим учасником мультидисциплінарної плеяди спеціалістів, що працюють на щоденному прийомі в аспекті ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, а також формують умови для високої якості життя пацієнтів зі статусом ВІЛ [4,5].

Достатньо короткий термін існування ВІЛ/СНІДу як нозологічної одиниці, психологічні складнощі в повсякденній та, тим паче, дослідній роботі з контингентом ВІЛ-інфікованих хворих, небезпека інфікування медичного персоналу, мультифакторність впливу ВІЛ-інфекції на організм призводять до недостатньої кількості комплексних та системних досліджень, що дозволили б врахувати поліфакторність механізмів розвитку патологічних змін в порожнині рота при ВІЛ-інфекції.

### Мета роботи

Систематизація літературних відомостей та результатів власних досліджень для їх узагальнення та створення патогенетичної схеми імовірних механізмів розвитку патологічних процесів в тканинах пародонта ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

### Об'єкти та методи досліджень

Результати роботи ґрунтуються на обстеженні 94 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (58 жінок і 36 чоловіків) віком 20-49 років, що перебували на диспансерному обліку в Полтавському обласному Центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Контрольну групу склали 35 осіб відповідного віку та статі, що не мають статусу ВІЛ. Виконано клінічне, стоматологічне, психологічне, лабораторне обстеження учасників дослідження.

Кожен пацієнт був обстежений за єдиною методикою, що включала загальноприйняті клінічні дослідження. Визначали стан твердих тканин зубів, наявність некаріозних уражень зубів, розповсюдженість та інтенсивність карієсу (КПВ), його приріст за період дослідження [6]. Для аналізу емалевої резистентності застосовували ТЕР-тест за В.С.Окушко (1984) [6,7]. Для оцінки стану оральної гігієни порожнини рота Гріна-Вермільйона (OHI-S, Oral Hygiene Index Simplified, Green-Vermillion, 1964) [8,9]. Кількісну оцінку пародонтологічного статусу проводили за допомогою індексу кровоточивості сосочків (PBI) по Saxer та Muhlemann, папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА по Парма, комплексного періодонтального індексу (КПІ) за Леусом та пародонтального індексу (PDI) за Ramfjord [6,10]. Якісна оцінка стану пародонта визначена на основі проби Шиллера-Писарева, а також інтерпретували її в числовому варіанті за Свраковим (1963) [11]. Стан кісткової тканини альвеолярного відростка оцінювали рентгенологічно (ортопантомограма та внутрішньоротові контактні рентгенівські знімки).

З метою виявлення індивідуальних психодинамічних властивостей особистості (екстраверсія, інтроверсія, рівень емоційної стабільності – нестабільності) ВІЛ-інфікованих використовували опитувальник Г. Айзенка [12,13].

Бар'єрну функцію СОПР вивчали шляхом виявлення ступеню її зроговіння на снові індексу кератинізації (ІК) [14]. Оцінювали ризик запальних захворювань пародонта шляхом визначення коефіцієнту сталості (КС) мікрофлори ясенної рідини [15,16]. Проводилася скринінгова оцінка колонізаційної резистентності СОПР за В.В.Череду та співав. (2010), що включає визначення адгезивного числа (АЧ) (середня кількість оральних стрептококів адгезованих на 1 букальному епітеліоциті), адгезивного індексу (АІ) (відсоток букальних епітеліоцитів, що адгезували більше 10 оральних стрептококів) та показника колонізаційної резистентності (ПКР) в балах [17]. Визначали реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) клітинами епітелію СОПР (М.Ф.Данилевський, А.П.Самойлов, Т.А.Беленчук, 1985) [14].

При імунологічному дослідженні ротової рідини вивчали про- та протизапальну відповідь шляхом визначення основних біомаркерів – ФНП-α та ІЛ-10 у відповідності з протоколами фірми виробника за допомогою імуноферментного аналізу (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), рівень концентрації кортизолу – аналогічно на основі імуноферментного аналізу (DRG Instruments GmbH, Germany). Оцінені біохімічні параметри ротової рідини - каталазний показник, рівень концентрації супероксиддисмутази (СОД) та ТБК-активних продуктів до та після інкубації за стандартизованими методиками [18-21]. Вивчали швидкість слиновиділення (П.Н.Шараєв, 1992), буферну ємність ротової рідини, її в'язкість (Т.Л.Рединова, 1986), поверхневий натяг (Т.Л.Рединова, 1989), а також мінералізуючий потенціал (П.А.Леус, 1977) та показник кристалоутворення (Н.В.Курякіна, 2001) [22,23].

Математична обробка отриманих даних проводилася за допомогою стандартного методу варіаційного аналізу на персональному комп'ютері IBM PC Pentium IV. Аналіз результатів дослідження здійснювався з використанням програм "Microsoft Excel 2003", "Statistica for Windows. Version 5.0", "NCSS 2004" та "SPSS for Windows. Release 13.0"

### Результати досліджень та їх обговорення

Поширеність одонтопатології як у пацієнтів дослідної групи, так і групи порівняння, становила 100%, інтенсивність ураження твердих тканин у ВІЛ-інфікованих осіб в 1,7 разів вища порівняно з особами контрольної групи. Характерна наявність у ВІЛ-інфікованих осіб значної кількості зруйнованих зубів, що не підлягають відновленню. Рівень гігієнічного догляду за порожниною рота як у ВІЛ-інфікованих, так і у неінфікованих ВІЛ осіб задовільний, але значення ОНІ-S для осіб дослідної групи в 1,8 разів більше.

Поширеність пародонтопатології в осіб зі ста-

тусом ВІЛ склала 98,94%, а в осіб аналогічного віку неінфікованих ВІЛ - 82,86%. У пацієнтів дослідної групи переважно був виявлений генералізований пародонтит I-III ступеню тяжкості, в меншій кількості випадків – гінгівіт та генералізований пародонтит початкового ступеню тяжкості. Діагноз папіліт та локалізований пародонтит не був встановлений жодному з обстежених ВІЛ-інфікованих. У групі порівняння достовірно частіше був діагностований гінгівіт та генералізований пародонтит I ступеню тяжкості, рідше генералізований пародонтит початкового та II ступеню тяжкості, в поодиноких випадках виявлений папіліт, локалізований пародонтит та генералізований пародонтит III ступеню тяжкості ( $p < 0,05$  порівняно із дослідною групою). В осіб обох груп переважав хронічний перебіг запальних та запально-дистрофічних уражень тканин пародонта.

Аналіз результатів індексної оцінки порожнини рота засвідчив достовірно вищі показники у пацієнтів дослідної групи, як для КПВ та гігієнічного, так і для гінгівальних та пародонтальних індексів, що свідчить про вищу інтенсивність ураження та швидке прогресування одонто- та пародонтопатології в осіб зі статусом ВІЛ. З прогресуванням ВІЛ-інфекції погіршуються індексні показники стану порожнини рота - виявлена тенденція до достовірного підвищення значень гінгівального, пародонтальних індексів та індексу кровоточивості ясен при зниженні кількості лімфоцитів, на плазмолемах яких експресуються кластери диференціації CD4, що може свідчити про прогресування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта при зменшенні кількості CD4-лімфоцитів.

Вивчення типологічних характеристик в обстежених ВІЛ-інфікованих осіб дозволило констатувати, що 49 осіб (52,13%) - інтроверти, а 45 (47,87%) – екстраверти. Слід зазначити, що серед ВІЛ-інфікованих осіб інтроверти мали вищі значення КПВ та показники індексної оцінки стану тканин пародонта, які з високим рівнем імовірності можуть свідчити про інтенсивніше ураження у них твердих тканин зубів та більш тяжкий перебіг пародонтологічних захворювань.

У ВІЛ-інфікованих осіб ІК перевищував аналогічний показник в осіб без статусу ВІЛ майже в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). Очевидно, підвищення ІК у ВІЛ-інфікованих осіб на 40% порівняно з орієнтовною нормою при наявності пародонтопатології у 98,94% обстежених можна пояснити розвитком адаптивних гіперкератотичних змін епітелію ясен у відповідь на вплив мікрофлори порожнини рота, асоційованої з ВІЛ, що узгоджується з отриманою цитологічною картиною. Виявлено стійку тенденцію до підвищення ІК з прогресуванням ВІЛ-інфекції та зі зниженням кількості лімфоцитів, що експресують на плазмолемі кластери диференціації CD4.

Отримане в ході дослідження середнє значення РАМ для ВІЛ-інфікованих та не інфікованих ВІЛ осіб достовірно не відрізнялося. Характерним є те, що при прогресуванні пародонтопатології РАМ знижувалася у хворих групи порівняння, але підвищувалася в осіб дослідної групи. При ВІЛ інфекції підвищення РАМ може бути пов'язано з адаптивними гіперкератотичними змінами епітелію ясен та, відповідно, зі зниженням активності десквамації та порушення нормальних механізмів очищення порожнини рота.

В середньому у групі ВІЛ-інфікованих осіб КС мікрофлори ясенної рідини становив  $2,09 \pm 0,13$  і був достовірно нижчим ( $p < 0,01$ ) порівняно із аналогічним показником у пацієнтів групи порівняння ( $2,98 \pm 0,23$ ). Результати обчислення АІ та АЧ виявили широкий діапазон значень обох показників, що дозволяє припустити їх високу чутливість до сторонніх супутніх факторів та мінливості, а значить недостатнє діагностичне та прогностичне значення для осіб, що мають патологію тканин пародонта на тлі ВІЛ-інфекції. Виявлена тенденція до збільшення значень АЧ при поглибленні імунodefіциту.

У ході дослідження ротової рідини обстежених отримані наступні результати: в осіб дослідної групи середнє значення прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  дорівнювало  $11,15 \pm 1,42$  пг/мл, а у контрольній групі -  $2,41 \pm 0,38$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) проти  $0,8 \pm 0,4$  пг/мл у здорових осіб. Отже, рівень концентрації ФНП- $\alpha$  збільшується в 3 рази на фоні пародонтопатології та в 14 разів при захворюваннях тканин пародонта на фоні ВІЛ-інфекції. Середнє значення концентрації ІЛ-10 в ротовій рідині для ВІЛ-інфікованих осіб склало  $19,36 \pm 7,68$ , а для осіб без статусу ВІЛ –  $23,43 \pm 20,74$  ( $p > 0,05$ ). Необхідно відмітити, що рівень концентрації ІЛ-10 в ротовій рідині змінюється несуттєво, але демонструє великий діапазон отриманих даних, що може бути пов'язано оклюзією імунопатогенетичних механізмів розвитку ВІЛ-інфекції та ко-інфекцій. У ході досліджень концентрації кортизолу в ротовій рідині встановлено, що в обстежених дослідної групи вона склала  $7,71 \pm 0,67$  нг/мл, тоді як у представників контрольної групи вона була на рівні  $5,14 \pm 0,69$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Вивчення початкового рівня ТБК-активних продуктів у ротовій рідині осіб дослідної групи показало достовірно вище його значення порівняно із показником представників групи контролю ( $5,83 \pm 0,11$  мкмоль/мл проти  $3,37 \pm 0,22$  мкмоль/мл,  $p < 0,001$ ). Аналогічні зміни виявлені і щодо приросту концентрації ТБК-активних продуктів у групі ВІЛ-інфікованих осіб ( $12,29 \pm 0,27$  мкмоль/мл проти  $5,68 \pm 0,50$  мкмоль/мл,  $p < 0,001$ ). Слід відмітити, що каталазний показник у ВІЛ-інфікованих осіб склав  $15,6 \pm 0,52$ , а в осіб без статусу ВІЛ –  $10,55 \pm 0,29$  ( $p < 0,001$ ). Оскільки ВІЛ-

інфіковані перебувають у стані постійного стресу важливим було вивчення в ротовій рідині обстежених активності СОД. Виявлено, що в осіб дослідної групи даний показник становив  $0,171 \pm 0,012$  ум.од., тоді як контрольної –  $0,095 \pm 0,025$  ум.од. ( $p < 0,01$ ). Доведено, що при тривалих стресорних впливах, високому емоційному напруженні та депресивних станах відмічається поступове підвищення активності СОД, що співпадає з результатами нашого дослідження. Можливо таким чином можна об'єктивізувати індивідуальну тривалість стресорного впливу, рівень тканинних пошкоджень пародонта.

Аналіз результатів вивчення біофізичних параметрів ротової рідини ВІЛ-інфікованих осіб дозволив встановити, що середній показник в'язкості становить  $5,63 \pm 0,88$  відн. од., що більше ніж в 2 рази перевищує середній показник в'язкості у пацієнтів групи порівняння. Буферна ємність ротової рідини ВІЛ-інфікованих осіб в середньому становила  $6,6 \pm 0,07$ , що достовірно не відрізнялося від середнього значення рН у не інфікованих ВІЛ осіб. Але у 10,8% обстежених осіб зі статусом ВІЛ кислотно-основна рівновага ротової рідини зсунулася в бік ацидозу нижче критичного рівня і склала менше 6,2, що свідчить про втрату ремінералізуючих властивостей слини. МПС в середньому для ВІЛ-позитивних пацієнтів становив  $1,41 \pm 0,18$ , що відповідає низькому рівню. У групі порівняння МПС в середньому становить  $2,75 \pm 0,25$  балів, що відповідає задовільному рівню. Цей показник достовірно перевищує аналогічний для дослідної групи. Показник кристалоутворення у ВІЛ-інфікованих осіб становив в середньому  $0,38 \pm 0,02$  і достовірно не відрізнявся від аналогічного показника у групі не інфікованих ВІЛ. Поверхневий натяг ротової рідини у групі обстежених ВІЛ-інфікованих становив в середньому  $80,46 \pm 3,42$  мН/м проти  $87,4 \pm 5,16$  мН/м у групі осіб без статусу ВІЛ ( $p > 0,05$ ). В той же час отримані результати щодо даного показника в обох групах значно перевищують найбільш сприятливий стан при 50-60 мН/м.

Проведений нами кореляційний аналіз з побудовою плеяд на площині дозволив виявити, що досліджувані показники у ВІЛ-інфікованих осіб знаходяться у динамічному зв'язку лише частково. Це вказує на розбалансування організму ВІЛ-інфікованої людини, як функціональної динамічної системи та на руйнування ряду зв'язків, що існують у пацієнтів не інфікованих ВІЛ. Ключовим параметром, що має найбільшу кількість зв'язків (10) із досліджуваними параметрами виявився каталазний показник ротової рідини пацієнтів зі статусом ВІЛ, що підкреслює вагоме значення процесів ВРО та активності

АОС як у розвитку патологічних змін в тканинах пародонта ВІЛ-інфікованих осіб, так і в функціонуванні захисних та пристосувальних систем організму в цілому та порожнини рота, зокрема. Результати кореляційного аналізу важливо враховувати при розробці патогенетичних схем розвитку ВІЛ-асоційованих патологічних змін в порожнині рота та патогенетично обґрунтованих профілактичних та лікувальних комплексів для цього контингенту пацієнтів.

Беручи до уваги отримані дані в ході нашого дослідження та наявні літературні відомості щодо поширеності захворювань тканин пародонта у ВІЛ-інфікованих осіб та стану окремих компонентів пародонтального комплексу при розвитку імунodefіцитного стану, з метою вдосконалення та поглиблення патогенетичних підходів у лікуванні та профілактиці пародонтопатологій ми застосували системний підхід до обґрунтування лікувальних та профілактичних заходів і розробили патогенетичну схему, що відобразила можливі механізми розвитку патологічних процесів в тканинах пародонта при ВІЛ-інфекції (рис. 1). На даний результат наукового пошуку отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №55406 на літературний письмовий твір наукового характеру «Схема механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта ВІЛ-інфікованих». Ця схема дозволяє об'єктивізувати основні патогенетичні ланки виникнення патологічних змін в пародонтологічному комплексі і індивідуалізувати механізми розвитку захворювання в кожному конкретному випадку.

Виходячи з того, яка ланка даного механізму переважає чи передус у розвитку в кожному конкретному випадку патологічні зміни тканин пародонта у пацієнтів на фоні ВІЛ-інфекції різняться. Індивідуальні механізми патогенезу захворювань пародонта обумовлюють первинність появив в окремих осіб запальних реакцій ясен з тривалим розвитком катарального запалення, в інших – превалювання альтеративних процесів із появою виразково-некротичних уражень комплексу тканин пародонта, можливо одночасно із деструктивними змінами кісткової тканини, рідше – гіперкератотичні прояви, пухлинні процеси, тощо.

Своєчасне виявлення домінантної ланки чи кількох детермінуючих ланок даних механізмів у конкретного пацієнта і вчасний коригуючий вплив дозволить затримати чи попередити розвиток змін в пародонтальному комплексі, а при їх наявності – зменшити тяжкість проявів патологічних процесів. Такий підхід попереджує розвиток вогнищево-обумовленої інфекції у порожнині рота, покращує якість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

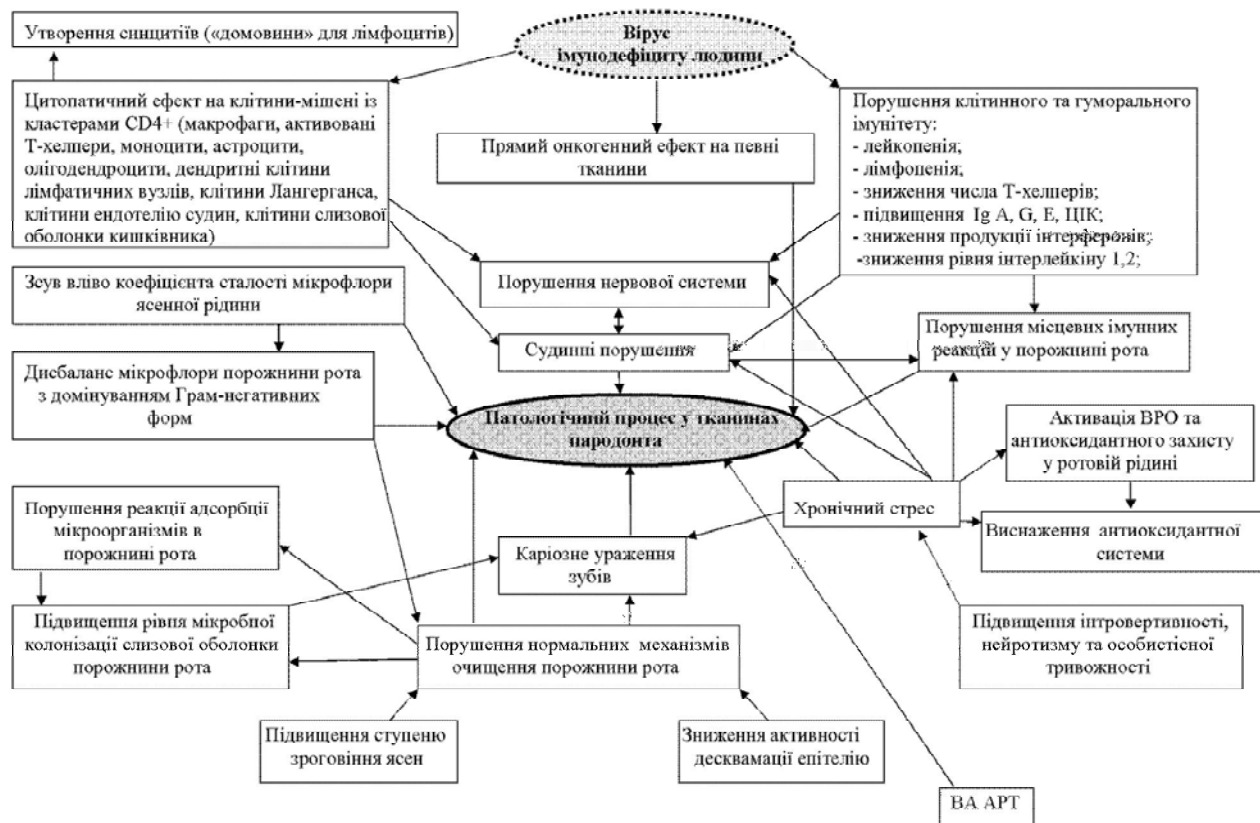


Рис. 1 Схема імовірних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта при ВІЛ-інфекції.

## Висновки

В ході проведеного дослідження було вивчено ряд клінічних параметрів стану порожнини рота ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливості індивідуальних психодинамічних властивостей особистості, цитологічні, мікробіологічні показники слизової оболонки порожнини рота, біохімічні, біофізичні та імунологічні параметри ротової рідини. Аналіз отриманих результатів та врахування літературних відомостей з питань патогенезу розвитку ВІЛ-асоційованих змін в організмі в цілому та порожнині рота зокрема, дозволив розробити схему імовірних механізмів розвитку патологічних змін в тканинах пародонта ВІЛ-інфікованих. Вона сприяє систематизації відомостей з цього питання та полегшує виділення детермінуючої ланки (чи кількох ланок) розвитку патологічних змін у пародонтальному комплексі для кожного конкретного пацієнта. В свою чергу, це дозволяє відкоригувати лікувально-профілактичний комплекс, що призначається, базуючи його на принципах диференціації та індивідуалізації, а значить покращити результати лікування та якість надання допомоги пацієнтам зі статусом ВІЛ.

## Література

1. СПІД в Україні: статистика на 01.07.2014 / Обзори ситуації с ВІЧ/СПІДом в Україні // Фонд Елени Пинчук «АнтиСПІД» [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <http://www.antiaids.org/ru/hiv-aids/ukraine/1421>.

2. Богадельников И.В. ВІЧ/СПІД – сегодня, а завтра? / И.В. Богадельников //Новости медицины и фармации. – 2011. – № 20 (392). – С. 8.
3. Воробець Р.Б. ВІЛ і СНІД у світі демографії України / Р.Б. Воробець // Лікар. вісн. – 2004. – Р. 49, ч. 2. – С. 84-85.
4. Гончаренко А.А. Проявления ВІЧ-инфекции в полости рта. Профилактика СПИДа в стоматологических учреждениях / Украинский медицинский альманах. – Т. 6, № 1. – 2003. – С. 184-185.
5. Суржанський С.К. Особенности стоматологического статуса у ВІЧ-позитивных пациентов / С.К. Суржанський, Е.К. Трофимець, Г.Ю. Агафонова [и др.] // Вісн. стоматології, 2003. – № 3. – С. 15-17.
6. Курякина Н.В., Савельева Н.А. Стоматология профилактическая (руководство по первичной профилактике стоматологических заболеваний). – М. : Мед. книга, Н. Новгород : Изд-во НГМА. – 2005. – 284 с.
7. Окушко В.Р. Клиническая физиология эмали зуба / Окушко В.Р. – 1984. – 64 с.
8. Заболотний Т.Д. Генералізований пародоніт / [Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, А.В. Марков та ін.]. – Львів: ГалДент, 2011. – 240 с.
9. Green I.C. The simplified oral hygien index / I.C. Green, J.P. Vermillion // J. Amer. Dent. Ass. – 1964. – Vol. 68. – P. 7-13.
10. Мюллер Х.П. Пародонтологія / пер. с нем Мюллер Х.П. – Львів: ГалДент. – 2004. – 256 с.
11. Цепов Л.М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / 11. Цепов Л.М., Николаев А.И. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 192 с.
12. Gray J. The psychophysiological nature of introversion-extraversion: a modification of Eysenck's theory / J. Gray // Biological Bases of Individual Behaviour. – N.Y., L. : Acad. Press. – 1972. – P. 182-205.
13. Основы психологии: Практикум / Ред.-сост. Л.Д.Столяренко. – Изд. 2-е, доп. и переработ. – Ростов н/Д : «Феникс», 2001. – 704 с.
14. Данилевський М.Ф. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / Данилевський М.Ф., Несін О.Ф., Рахній Ж.І. ; За ред. М.Ф.Данилевського. – К. : Здоров'я, 1998. – 408 с.
15. Пат. №54041 Україна, МПК (2009) А61В 5/00. Спосіб оцінки ризику запальних захворювань пародонта / В.В. Черда, Т.О. Петрушанко, Г.А. Лобань - № u201001414; Заявл. 23.04.2010; Опубл. 25.10.2010, бюл. № 20.

16. Черда В.В. Спосіб оцінки ризику запальних захворювань пародонта: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Черда В.В., Петрушанко Т.О., Лобань Г.А. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2012. – 3 с.
17. Пат. №51373 Україна МПК G01N33/48 Спосіб скринінгової оцінки колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота / Черда В.В., Петрушанко Т.О., Лобань Г.А.; № u 2010 01414; заявл. 11.02.10; опубл. 12.07.10, Бюл. № 13.
18. Архипова О.Г. Методи дослідження в профпатології (біохімічні) / [Архипова О.Г., Шацька Н.Н., Семенова Л.С. і др.] Под ред. Архипової О.Г. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
19. Брусов О.С. Вплив природних інгібіторів радикальних реакцій на автоокислення адреналіну / О.С. Брусов, А.М. Герасимов, Л.Ф. Панченко // Бюлетень експериментальної біології і медицини. – 1976. – № 1. – С. 33-35.
20. Misra H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – V. 247. – P. 3170-3175.
21. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. – М.: «Наука», 1972. – 252 с.
22. Рединова Т.Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов: методические рекомендации / Рединова Т.Л., Поздеев А.Р. – Ижевск, 1994. – 24 с.
23. Курякина Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста / Курякина Н.В. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 744 с.

## Реферат

СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Иленко Н.В.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, воспалительные заболевания тканей пародонта, патогенетическое обоснование, схема патогенеза.

Целью нашего исследования стала систематизация литературных данных и результатов собственных исследований для их обобщения и создания патогенетической схемы вероятных механизмов развития патологических процессов в тканях пародонта ВИЧ-инфицированных пациентов. Было обследовано 94 ВИЧ-инфицированных пациента в возрасте 23-49 лет, которые составили группу исследования (I). В группу контроля (II) вошли 35 человек без статуса ВИЧ в возрасте 21-45 лет. Всем пациентам проводилось стоматологическое клиническое и параклиническое обследование, изучение психологических характеристик личности, иммунологическое, биохимическое, биофизическое исследование ротовой жидкости, изучение бактериологических, цитологических показателей состояния полости рта. В ходе проведенного исследования было изучено ряд клинических параметров состояния полости рта ВИЧ-инфицированных пациентов, особенности индивидуальных психодинамических свойств личности, цитологические, микробиологические показатели слизистой оболочки полости рта, биохимические, биофизические и иммунологические параметры ротовой жидкости. Анализ полученных результатов с учетом литературных данных по вопросам патогенеза развития ВИЧ-ассоциированных изменений в организме в целом и в полости рта в частности, позволил разработать схему вероятных механизмов развития патологических изменений в тканях пародонта ВИЧ-инфицированных. Она, в свою очередь, способствует систематизации ведомостей по этому вопросу и позволяет откорректировать лечебно-профилактический комплекс, назначаемый пациенту, основывая его на принципах дифференциации и индивидуализации, а значит улучшить результаты лечения и качество оказания помощи пациентам со статусом ВИЧ.

## Summary

SYSTEMIC VIEW ON THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES IN PERIODONTAL TISSUES OF HIV-INFECTED PATIENTS

Ilenko N.V.

Key words: HIV infection, inflammatory diseases of the periodontal tissues, pathogenetic substantiation, scheme of pathogenesis.

This study was aimed to systematize the information reported in specialized literature and the results of our own researches to generalize and work out the pathogenetic scheme of likely mechanisms of pathological processes in periodontal tissues of HIV-infected patients. The study involved 94 HIV-positive patients aged 23-49 who made up the test group (I). The control group (II) included 35 HIV-negative persons aged 21-45. All the patients underwent dental clinical and paraclinical investigations, the testing of psychological personal characteristics, immunological, biochemical, biophysical tests of oral fluid, the study of bacteriological and cytological oral indices. During the study we investigated a number of oral clinical parameters in HIV-positive patients, peculiarities of personal psychodynamic traits, cytological and microbiological parameters of oral mucosa, biochemical, biophysical and immunological parameters of oral fluid. Analysis of the findings in consideration of literature data on the pathogenesis of HIV-associated changes in the body as a whole and in the oral cavity in particular, allowed developing a scheme of likely mechanisms which were responsible for the development of pathological changes in the periodontal tissues of HIV-infected patients. This scheme, in turn, contributes to the systematization of current information on this issue and allows correcting therapeutic and preventive complex, which may be prescribed to a patient. This scheme also provides a patient-centered approach and thus improves the therapeutic results and the quality of health care for HIV-positive patients.

УДК 616.314-089.23-07

Курасдова К.Л.

## ОРТОДОНТИЧНИЙ ПРИЙОМ ЯК СТРЕСОГЕННА СИТУАЦІЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава.

*Коливання артеріального тиску та пульсу до, під час, та після ортодонтичного прийому у дітей першої половини змінного прикусу дає підстави вважати візит до лікаря-ортодонта - стресогенною ситуацією.*

Ключові слова: ортодонтичне лікування, тиск, пульс, стрес, ранній змінний прикус.

*Робота є фрагментом НДР «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами». Шифр НДР: НАМН 089.13 № ДР 0113U000532 від 03.01.2013 р.*

### Вступ

Співпраця лікаря-ортодонта з маленьким пацієнтом триває роками, тому що ортодонтичне лікування складне, потребує високого професіоналізму та великої психологічної віддачі як лікаря, так і пацієнта.

Лікар-ортодонт проводить не тільки медичні маніпуляції, але й змінює естетику обличчя і усмішки, що робить союз лікаря і пацієнта творчим. При роботі раціонально брати до уваги вплив на психіку пацієнта наявної патології для більш успішного спілкування та досягнення результатів. Неприятливий початковий психологічний статус пацієнтів, використання складних ортодонтичних конструкцій в роботі - все це призводить до необхідності особливої спілкування з пацієнтом. Робота в порожнині рота означає втручання в психологічно чутливої зони.

Психологічні особливості статусу пацієнтів в залежності від віку показують, що пацієнти молодшого віку гостріше сприймають лікувальні заходи в порівнянні з пацієнтами старшого віку, проте не схильні до обговорення ситуації і відвертості. З пацієнтами молодшого віку лікар може приділяти більше уваги мотивації пацієнта, подальшим перспективам і пріоритетами в спілкуванні з соціумом після лікування. [1,2]

Кожен візит маленького пацієнта до ортодонта має бути приємним для дитини, і на це має бути позитивно налаштований весь персонал стоматологічного кабінету [3]. Лікар-ортодонт та батьки є союзниками, що допомагають дитині в важкому лікуванні [2,3,5].

Відомо, що візит до стоматолога – це стрес не тільки для дитини, але й для дорослого [1,4,5]. Реакція організму на стрес - це прискорене серцебиття, що є результатом зміни показників артеріального тиску та пульсу.

Нормальними показниками пульсу у дітей 3-6 років вважають 90-100 уд/хв, у 8-12 річних – 75-80 уд/хв, тобто в середньому у 6-9 річних дітей пульс становить 98 уд/хв, у 8-10 річних 80 уд/хв. [6]. Нормальні показники артеріального тиску у дітей 6-9 років становлять 100-122 / 60-78 мм.рт.ст. (Квашніна Л.В., 1999).

### Мета роботи

Метою нашого дослідження стала оцінка ортодонтичного прийому як стресогенної ситуації для пацієнтів 6-9 років.

### Матеріали та методи

Оцінку вегетативної реакції організму ми проводили в 117 соматично здорових ортодонтичних пацієнтів 6-9 років, серед яких було 65 дівчат (55,6%) та 52 хлопців (44,4%), кількість дівчат переважала на 11,2%.

Кожному пацієнту вимірювання пульсу та артеріального тиску проводилось тричі: до початку візиту до лікаря-ортодонта, під час та після закінчення прийому автоматичним тонометром фірми «Microlife RM-100». Середні показники аналізу піддавали статистичній обробці.

Реакцію вегетативної нервової системи оцінювали за індексом Кердо (IK), який заснований на принципі відношення величини частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, який розраховують за формулою:  $IK = (AD - d) / P$  де IK – індекс Кердо; AD – показник систолічного артеріального тиску; d – показник діастолічного артеріального тиску; P – частота серцевих скорочень. В нормі цей показник близький до одиниці. Позитивні значення індексу вказують на перевагу симпатичної регуляції тону судин, від'ємні - вплив парасимпатичної нервової системи на тонус.

### Результати досліджень та їх обговорення

За віковим принципом кількість пацієнтів, що була обстежена на першому відвідуванні лікаря-ортодонта, була такою: 6-річні діти складали 10,53%, 7-річні – 26,91%, 8-річні – 51,48%, 9-річні – 47,97%.

Як у дівчат, так і у хлопців динаміка показників пульсу до та після ортодонтичного прийому має однакову закономірність; так у хлопців в 6 років пульс змінюється з  $101 \pm 5,6$  уд/хв – до  $100,2 \pm 2,3$  уд/хв, в 7 років – з  $90 \pm 4,1$  уд/хв – до  $88,1 \pm 3,9$  уд/хв, в 8 років - з  $87 \pm 2,6$  уд/хв – до  $84,6 \pm 2,5$  уд/хв. У дівчат в 7 років частота пульсу після прийому знижується з  $95,8 \pm 3,7$  уд/хв до  $94 \pm 2,9$  уд/хв, в 8 років – з  $94,7 \pm 2,2$  уд/хв до  $89,8 \pm 2,8$  уд/хв (табл.1).

Таблиця 1.  
Динаміка пульсу до та після ортодонтичного прийому в пацієнтів 6-9 років (уд/хв)

Роки	$\Sigma$	%	Середнє значення		t	Дівчата		t	Хлопці		t
			До (M $\pm$ m)	Після (M $\pm$ m)		До (M $\pm$ m)	Після (M $\pm$ m)		До (M $\pm$ m)	Після (M $\pm$ m)	
6	9	7,69	95 $\pm$ 5,1	94,8 $\pm$ 3,76	0,05*	87,7 $\pm$ 8,5	88 $\pm$ 6,9	0,03*	101 $\pm$ 5,6	100,2 $\pm$ 2,3	0,13**
7	23	19,65	94 $\pm$ 4,6	92,2 $\pm$ 3,8	0,3**	95,8 $\pm$ 3,7	94 $\pm$ 2,9	0,38**	90 $\pm$ 4,1	88,1 $\pm$ 3,9	0,34**
8	44	37,6	91 $\pm$ 1,8	87,3 $\pm$ 1,9	1,4**	94,7 $\pm$ 2,2	89,8 $\pm$ 2,8	1,38**	87 $\pm$ 2,6	84,6 $\pm$ 2,5	0,67**
9	41	35,06	91,4 $\pm$ 2,1	90,9 $\pm$ 1,8	0,18**	94 $\pm$ 2,9	92,9 $\pm$ 2,6	0,28**	88,4 $\pm$ 2,9	88,6 $\pm$ 2,6	0,05*
Всього:	117	100	92,8 $\pm$ 3,4	91,3 $\pm$ 2,81	0,48**	93,05 $\pm$ 4,3	91,1 $\pm$ 3,2	0,51**	91,6 $\pm$ 3,8	90,3 $\pm$ 2,8	0,29**

1 – \* -  $p < 0,05$  між показниками до та після ортодонтичного прийому2 – \*\* -  $p > 0,05$  між показниками до та після ортодонтичного прийому

Винятком в деякій мірі можна вважати показники пульсу 6-ти річних дівчат та 9-ти річних хлопців, що майже не змінювались.

Таким чином, середні значення динаміки пульсу до та після ортодонтичного прийому в пацієнтів 6-9 років мають тенденцію до зниження від першого до другого вимірювання, різниця статистично недостовірна та знаходиться в межах показників норми пульсу для дітей цієї вікової категорії, що з одного боку підтверджує загальний соматичний добрий стан здоров'я дітей, а з другого боку відображає стан психологічної напруги дітей, що налякані невідомістю до початку ортодонтичного прийому та заспокоюються після зустрічі з лікарем-ортодонтом.

Разом з вимірюванням пульсу 117 ортодонтичним пацієнтам 6-9 років до початку та після ортодонтичного прийому був виміряний артеріальний тиск.

Вихідні показники артеріального тиску, що в дівчат, що в хлопців (діти були соматично здоровими) не перевищували показників норми 100-122/60-78 мм.рт.ст.) і в середньому дорівнювали в дівчат в 6 років 102,5 $\pm$ 2,6/62 $\pm$ 6,5 мм.рт.ст., в хлопців в 6 років 104 $\pm$ 10,2/63 $\pm$ 5,9 мм.рт.ст. (табл. 2).

В 7 років показники артеріального тиску в дівчат дорівнювали 110,2 $\pm$ 3,4/75 $\pm$ 3,6 мм.рт.ст., а в хлопців – 106,6 $\pm$ 3,3/74 $\pm$ 1,9 мм.рт.ст. (табл. 2).

Таблиця 2.  
Динаміка артеріального тиску до та після ортодонтичного прийому в пацієнтів 6-9 років

Роки	Тиск	Середнє значення		t	Дівчата		t	Хлопці		t
		До (M $\pm$ m)	Після (M $\pm$ m)		До (M $\pm$ m)	Після (M $\pm$ m)		До (M $\pm$ m)	Після (M $\pm$ m)	
6	AD	103 $\pm$ 5,5	102,8 $\pm$ 6	0,02	102,5 $\pm$ 2,6	105,5 $\pm$ 7,2	0,39	104 $\pm$ 10,2	100,6 $\pm$ 9,8	0,24
	d	62 $\pm$ 4,1	64,3 $\pm$ 4,6	0,37	62 $\pm$ 6,5	59,75 $\pm$ 10	0,19	63 $\pm$ 5,9	68 $\pm$ 2,7	0,77
7	AD	109 $\pm$ 4	104,5 $\pm$ 5,7	0,65	110,2 $\pm$ 3,4	104,7 $\pm$ 4,3	1	106,6 $\pm$ 3,3	104 $\pm$ 7	0,34
	d	75 $\pm$ 4	69,09 $\pm$ 4,2	1,02	75 $\pm$ 3,6	70,81 $\pm$ 3	0,89	74 $\pm$ 1,9	65,14 $\pm$ 5	1,66
8	AD	110,6 $\pm$ 1,9	109,4 $\pm$ 1,3	0,52	113,1 $\pm$ 2,2	108,1 $\pm$ 1,8	1,76	108 $\pm$ 3,2	110,8 $\pm$ 2	0,74
	d	73 $\pm$ 1,6	72,1 $\pm$ 1,6	0,4	74 $\pm$ 1,6	70,43 $\pm$ 2,8	1,11	72 $\pm$ 2,9	73,95 $\pm$ 1,5	0,69
9	AD	120 $\pm$ 2,4	116 $\pm$ 2	1,34	124,2 $\pm$ 3,6	118,9 $\pm$ 2,6	1,64	115,6 $\pm$ 2,8	112,7 $\pm$ 3,1	0,69
	d	78 $\pm$ 1,7	73,7 $\pm$ 2	1,64	79 $\pm$ 2,6	74,45 $\pm$ 3,1	1,12	77 $\pm$ 2	72,84 $\pm$ 2,9	1,18
Всього:	AD	110,7 $\pm$ 3,45	107,9 $\pm$ 3,75	1,06	112,5 $\pm$ 3,45	108,5 $\pm$ 3,75	1,01	108,6 $\pm$ 4,8	107,2	0,7
	d	72 $\pm$ 3,1	69,8 $\pm$ 3,1		72,5 $\pm$ 3,1	68,86 $\pm$ 4,7		71,5 $\pm$ 3,1	69,9	

В 8 років систолічний та діастолічний тиск у дівчат складає 113,1 $\pm$ 2,2/74 $\pm$ 1,6 мм.рт.ст., а в хлопців 108 $\pm$ 3,5/72 $\pm$ 2,9 мм.рт.ст. В 9 років показники артеріального тиску в дівчат становили 124,2 $\pm$ 3,6 мм.рт.ст. на 79 $\pm$ 2,6 мм.рт.ст., а в хлопців 115,6 $\pm$ 2,8 мм.рт.ст. на 77 $\pm$ 2 мм.рт.ст.

Після візиту до лікаря-ортодонта у 75% дівчат систолічні та діастолічні показники мали тенденцію до зниження при повторному вимірюванні, у 62,5% хлопців була визначена така ж закономірність. Якщо в середньому артеріальний тиск, як показник емоційного стану дитини, у дівчат становив до початку ортодонтичного прийому 112,5 $\pm$ 3,45/72 $\pm$ 3,1 мм.рт.ст. то після його закінчення показники знижувались і дорівнювали в середньому 108,5 $\pm$ 3,75/60,86 $\pm$ 4,7 мм.рт.ст., то в хлопців показники змінювались відповідно від 108,6 $\pm$ 4,8/71,5 $\pm$ 3,1 мм.рт.ст. до 107,2 $\pm$ 6,9/69,9 $\pm$ 3,0 мм.рт.ст. (табл. 2).

Середні значення показників артеріального

тиску в дівчат та хлопців 6-9 років, що звернулись на прийом до лікаря-ортодонта дорівнюють 110,7 $\pm$ 3,45/72 $\pm$ 3,1 мм.рт.ст. до початку візиту та стають нижчими (статистично недостовірно) і відповідають показнику 107,9 $\pm$ 3,75/69,8 $\pm$ 3,1.

Таким чином, в межах нормальних показників артеріального тиску в дітей 6-9 років перед початком ортодонтичного втручання та після відвідування лікаря-ортодонта відмічається тенденція до зниження показників систолічного та діастолічного тиску. Отримані дані свідчать про стресову ситуацію в дитячій психіці до початку ортодонтичного прийому та її деяку корекцію після його закінчення.

ІК за середніми показниками у дітей 6 років мав тенденцію щодо деякого зниження, а саме: з показника 0,44 $\pm$ 0,05 до початку ортодонтичного втручання він знизився до 0,35 $\pm$ 0,03 під час прийому та після прийому майже повернувся до вихідних значень 0,42 $\pm$ 0,08 (табл. 3).

Таблиця 3.  
Динаміка середніх значень індексу Кердо (ІК) до, під час та після ортодонтичного прийому в пацієнтів 6-9 років

Роки	$\Sigma$ (117)	Середнє значення індексу Кердо (М± m)				t
		до прийому	під час прийому	t	після прийому	
6	9	0,43±0,04	0,35 ±0,03	1,6	0,41 ±0,07	0,25
7	23	0,37±0,03	0,41±0,03	1	0,38±0,02	0,33
8	44	0,42±0,02	0,42± 0,02	0	0,44±0,02	0,37
9	41	0,48±0,03	0,47±0,02	0,3	0,47±0,02	0,3

У дітей 7 років (табл.3) показники ІК коливались від  $0,38 \pm 0,03$  до  $0,41 \pm 0,04$  та майже сягали початкових показників після закінчення ортодонтичного втручання –  $0,39 \pm 0,03$ . Різниця була статистично недостовірною.

У пацієнтів 8 та 9 років мала місце схожа тенденція: після закінчення спілкування з лікарем-ортодонтом та виконання звичайного ортодонтичного (безболісного) втручання (зняття відбитків, здача та корекція знімних ортодонтичних апаратів) показники ІК майже вертались до вихідних даних або декілька збільшувались в обох групах дітей: в 8 років ІК дорівнює  $0,44 \pm 0,03$ , в 9 років  $0,47 \pm 0,03$ . Різниця між показниками до та після ортодонтичного прийому в групах дітей 8 та 9 років була статистично недостовірною.

В цілому, різниця показника ІК до та після ортодонтичного прийому для дітей 6-9 років не має статистичної достовірності і є в межах фізіологічної норми, але демонструє відображення стресогенної ситуації для дитини, якою є відвідування лікаря-стоматолога, навіть ортодонта, як результату вегетативної відповіді дитячого організму.

### Висновки

Вегетативна реакція (артеріального тиску, пульсу, ІК) дитячого організму в 6-9 років на ор-

тодонтичний прийом дає підстави вважати візит до лікаря-ортодонта для дітей першої половини змінного прикусу стресогенною ситуацією. В соматично здорових дітей показники, що вивчались мали статистично недостовірну тенденцію до підвищення їх перед прийомом та зниженням після нього до фізіологічної норми. Саме тому дружня атмосфера для дитини в ортодонтичному кабінеті є першою запорукою успіху в лікуванні.

### Література

1. Таклас Н. Психологический статус пациентов с зубочелюстными аномалиями / Н. Таклас, А.Б. Слабковская, Л.С. Персин // Ортодонтия. – 2012. – № 1 (57). – С. 9-14.
2. Куроедова В.Д. Современный взгляд на болезнь «Зубочелюстная система» / Куроедова В.Д., Седых К.В. – Полтава : ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2014. – 263 с.
3. Каплеева Л.В. Некоторые особенности детского приема (философские размышления) / Л.В. Каплеева // Стоматолог. – 2006. – № 5. – С. 20–21.
4. Bondt B. de Referral patients of Dutch general dental practitioners to specialist orthodontists / B. de Bondt, I. Aartman, A. Zentner // Final Programme Abstract Book 84<sup>th</sup> Congress of the European Orthodontic Society, EOS — 10–14 June 2008. Lisbon-Portugal — Department of Orthodontics, Academic Centre of Dentistry Amsterdam (ACTA), Netherlands — № 252.
5. Экермен М.Б. Ортодонтическое лечение. Теория и практика / Марк Бернгард Экермен; [пер. с англ.]. — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 160 с.
6. Демин А.В. Независимые ритмы реактивности вегетативной нервной системы человека / А.В. Демин, А.И. Иванов, А.В. Малый [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. — № 2. — 2011. — С. 13–18.

### Реферат

ОРТОДОНТИЧЕСКИЙ ПРИЕМ КАК СТРЕССОГЕННАЯ СИТУАЦИЯ

Куроедова К.Л.

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, давление, пульс, стресс, ранний сменный прикус.

Колебания артериального давления и пульса до, во время, и после ортодонтического приема у детей первой половины сменного прикуса дает основания считать визит к врачу-ортодонту стрессогенной ситуацией.

### Summary

VISITING ORTHODONTIST AS STRESSFUL SITUATION

Kuroyedova K.L.

Key words: orthodontic correction, blood pressure, pulse rate, stress, early mixed dentitions.

Fluctuations in arterial blood pressure and heart rate before, during, and after visiting orthodontist in the children with first half of mixed dentition suggests such visits as stressful situations.

УДК 612.392.63 + 612.441 + 612.447 + 613.955 + 616.314.13-007.23 + 504.75.05

Лабій Ю.А., Мельничук Г.М.

**ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ ГІПОПЛАЗІЮ ЕМАЛІ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РАЙОНАХ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ АНТРОПОГЕННИМ НАВАНТАЖЕННЯМ**

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

Зростання поширеності системної гіпоплазії емалі (СГЕ) у дітей тісно пов'язане з порушенням мінерального обміну і дисфункцією залоз внутрішньої секреції, які його регулюють. Ці зміни виникають через підвищення кількості і комбінування різних за характером шкідливих чинників навколишнього середовища та впливу ксенобіотиків на здоров'я населення. У зв'язку з цим дослідження показників кальцію і фосфору та рівня гормонів щитоподібної і паращитоподібних залоз у дітей, хворих на СГЕ, є актуальним. Обстежено 133 школярів, хворих на СГЕ, які мешкають у різних за характером забруднення районах Івано-Франківської області. В якості контрольних використовувалися дані 63 здорових дітей, які проживають в умовно чистому районі області. Вивчали вміст кальцію і фосфору у плазмі крові і добовій сечі та рівень гормонів щитоподібної і паращитоподібних залоз у сироватці крові. Встановлено достовірні зміни вивчених показників, зокрема, зниження вмісту кальцію в плазмі крові, і підвищенні його рівня в добовій сечі. Зворотні результати отримані щодо вмісту фосфору. Виявлено вірогідне зниження рівня гормонів кальцитоніну, паратгормону, загальних трийодтироніну і тетраодтироніну у всіх хворих на СГЕ. Особливо вираженими такі зміни були у дітей, які проживають в Снятинському районі, що пояснюється комбінованим хімічно-радіаційним навантаженням. Таким чином, ксенобіотики незалежно від їх походження суттєво впливають на формування організму дітей з екологічно забруднених регіонів, сприяючи дисбалансу у кістковому обміні та гормональному гомеостазі, який спричиняє виснаження цих систем організму.

Ключові слова: діти, системна гіпоплазія емалі, мінеральний обмін, гормони, ксенобіотики.

Дослідження є фрагментом НДР кафедри дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей зі стоматологічною патологією в сучасних екологічних умовах» (державний реєстраційний номер 0108U010993, шифр АМН 7199.4).

Зростання рівня поширеності некаріозних уражень твердих тканин зубів до 81,2-82,4% більшість дослідників пов'язує з погіршенням умов навколишнього середовища [7]. Шкідливі чинники довкілля суттєво впливають на мінеральний обмін, зокрема на вміст кальцію і фосфору (які мають найбільшу частку в будові кристала емалі) та роботу залоз внутрішньої секреції (які регулюють цей обмін завдяки впливу на щільність кісткової тканини) [8]. На будь-яке зовнішнє втручання організм відповідає сукупністю адаптаційних реакцій, що зумовлюють зрівноваження організму з особливостями середовища, які поступово змінюються [5]. Клініко-експериментальні дані науковців підтверджують, що хронічне надходження в організм ксенобіотиків і радіонуклідів ініціює складний ланцюг біохімічних зсувів з утворенням у щитоподібній залозі мікровогнищ максимального впливу комплексу радіаційно-токсичних факторів [3]. Концентрація накопичення ендотоксинів в організмі дитини залежить від форми захворювання, комбінації гастро- і нефропатій із системною гіпоплазією емалі (СГЕ) та функціональної активності щитоподібної і паращитоподібних залоз [6].

Отже, вивчення впливу екопатогенів на мінеральний обмін у дітей, хворих на СГЕ, є актуальним.

**Мета дослідженн**

Метою нашої роботи було вивчення стану мінерального обміну за показниками вмісту кальцію і фосфору та за рівнем гормонів щитоподібної і паращитоподібних залоз у дітей, хворих на

СГЕ, жителів антропогенно забруднених районів Івано-Франківської області.

**Матеріали і методи дослідження**

Для встановлення особливостей мінерального обміну у дітей, хворих на СГЕ постійних зубів, з екологічно забруднених регіонів Івано-Франківської області вивчали вміст кальцію і фосфору в плазмі крові і добовій сечі колориметричним методом та рівень гормонів щитоподібної і паращитоподібних залоз – паратгормону, кальцитоніну, трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) і тетраодтироніну (Т<sub>4</sub>) у сироватці – імунорадіометричним [4]. Мінеральну щільність кісткової тканини п'яткової кістки вивчали за допомогою ультразвукової денситометрії із використанням апарата „Achilles Express GE Lunar” (США). Серед обстежених дітей було: 27 школярів с. Задністряньське Галицького району, які страждають від сильного забруднення повітря, зумовленого значною мірою викидами в атмосферу продуктів спалювання вугілля на Бурштинській теплоелектростанції; 26 дітей с. Верхня Калуського району, які проживають на території, забрудненій продуктами хімічної промисловості органічних високомолекулярних сполук від діяльності заводу-гіганту „Карпатнафтохім-Лукор”; 36 дітей с. Яворів Долинського району, що є місцевістю з інтенсивним забрудненням питної води шкідливими речовинами нафтогазовидобувного комплексу [2]; 44 дітей с. Стецева Снятинського району, яке, згідно Постанови Кабінету Міністрів України №106 від 23 липня 1991 року, віднесене до зони посиленого радіаційного контролю (IV

зони радіаційного забруднення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС) [9]. У цьому селі та на прилеглих територіях, де ведуться інтенсивні сільськогосподарські роботи із використанням гербіцидів і мінеральних добрив, виявлені плями радіаційного забруднення до 5 Кюрі/км<sup>2</sup>. В якості контрольних показників було використано дані 63 практично здорових дітей з умовно чистого Городенківського району. Вік дітей коливався в межах від 6 до 15 років.

### Результати та їх обговорення

Вивчення рівня макроелементів кальцію і фосфору в плазмі крові і добовій сечі дітей (табл.1), показало, що в плазмі крові вміст кальцію у дітей, хворих на СГЕ, із кожного екологічно забрудненого району був достовірно нижчим, ніж з умовно чистого району. Найнижчим виявився цей показник у дітей Снятинського району –  $1,62 \pm 0,09$  ммоль/л, що було в 1,38 раза менше ( $p_1 < 0,001$ ), ніж у мешканців умовно чистого Городенківського району. Достовірної різниці між цими показниками з різних за характером забруднення районів не виявлено ( $p_2 - p_7 > 0,05$ ).

Зворотна закономірність спостерігалася щодо вмісту кальцію в добовій сечі. Перевищення рівня загальноприйнятих допустимих значень та достовірна відмінність цього показника від даних здорових дітей ( $p_1 < 0,001$ ) спостерігалася у всіх жителів екологічно забруднених районів. Найбі-

льший рівень виділення кальцію встановлений у дітей, хворих на СГЕ, Снятинського району, який дорівнював  $2,86 \pm 0,18$  ммоль/добу, що у 1,43 рази більше від такого у жителів Галицького ( $p_4 < 0,01$ ) і у 1,29 раза – Долинського ( $p_6 < 0,05$ ) районів. У мешканців Калуського району показники виведення кальцію із сечею перевищували такі ж у дітей Галицького у 1,4 раза ( $p_3 < 0,05$ ).

Більшим від даних у здорових і від загальноприйнятої норми був також показник рівня фосфору в плазмі крові. Найвищим він був у дітей Снятинського району ( $2,53 \pm 0,06$  ммоль/л) і переважав такий у Городенківському – у 1,35 раза ( $p_1 < 0,001$ ) та у Галицькому – у 1,18 раза ( $p_4 < 0,05$ ) районах, де кількість кальцію у плазмі крові знаходилася в межах загальноприйнятої норми і становила  $2,14 \pm 0,14$  ммоль/л.

Виділення фосфору із сечею у дітей, хворих на СГЕ, з усіх екозабруднених районів було нижчим від загальноприйнятої норми. Так, у Снятинському і Галицькому районах різниця даних із показниками групи здорових дітей була найнижчою і становила 2,12 і 2,10 раза ( $p < 0,001$ ) відповідно. У Снятинському районі вірогідне зниження рівня фосфору в добовій сечі відмічалось також і по відношенню до цих показників у мешканців Долинського і Калуського районів ( $p_6 < 0,05$  і  $p_7 < 0,05$ ).

Таблиця 1.

Показники мінерального обміну у здорових і хворих на системну гіпоплазію емалі дітей, які проживають у різних за екологічним забрудненням районах Івано-Франківської області ( $M \pm m$ )

Показники	Здорові	Хворі на СГЕ			
	Городенківський р-н, n=63	Галицький р-н, n=27	Долинський р-н, n=36	Калуський р-н, n=26	Снятинський р-н, n=44
Кальцій плазми крові, ммоль/л	$2,24 \pm 0,05$	$1,72 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$1,78 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$1,64 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	$1,62 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$ $p_4 > 0,05$ $p_6 > 0,05$ $p_7 > 0,05$
Кальцій добової сечі, ммоль/добу	$1,19 \pm 0,07$	$2,00 \pm 0,22$ $p_1 < 0,001$	$2,21 \pm 0,23$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$2,79 \pm 0,23$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_5 > 0,05$	$2,86 \pm 0,18$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,01$ $p_6 < 0,05$ $p_7 > 0,05$
Фосфор плазми крові, ммоль/л	$1,88 \pm 0,06$	$2,14 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$	$2,40 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$2,46 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	$2,53 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,05$ $p_6 > 0,05$ $p_7 > 0,05$
Фосфор добової сечі, ммоль/добу	$17,45 \pm 1,02$	$8,31 \pm 0,63$ $p_1 < 0,001$	$9,71 \pm 0,71$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$9,41 \pm 0,52$ $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	$8,23 \pm 0,20$ $p_1 < 0,001$ $p_4 > 0,05$ $p_6 > 0,05$ $p_7 < 0,05$
Мінеральна щільність кісткової тканини, %	$84,86 \pm 2,08$	$86,74 \pm 2,73$ $p_1 > 0,05$	$82,94 \pm 3,23$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$89,15 \pm 2,87$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	$90,15 \pm 2,84$ $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_6 > 0,05$ $p_7 > 0,05$

Примітка. Вказана вірогідність різниці показників:  $p_1$  – всіх районів до величини здорових Городенківського;  $p_2$  – Галицького до величини Долинського;  $p_3$  – Галицького до величини Калуського;  $p_4$  – Галицького до величини Снятинського;  $p_5$  – Долинського до величини Калуського;  $p_6$  – Долинського до величини Снятинського;  $p_7$  – Калуського до величини Снятинського районів.

На тлі цих даних привертають увагу показники проведеного нами ультразвукового дослідження мінеральної щільності кісткової тканини. Так, денситометрія п'яткової кістки показала, що у дітей усіх досліджуваних районів рівень щільності кісткової тканини знаходився в межах вікової норми.

Отримані дані дозволили зробити припущення, що встановлені нами порушення деяких показників мінерального обміну, які виникли у дітей, хворих на СГЕ, мешканців антропогенно забруднених територій, ймовірно пов'язані з токсичним впливом ксенобіотиків на роботу залоз внутрішньої секреції, насамперед, щитоподібної. Саме зміни в роботі цієї залози, як відомо, при-

зводять до порушення мінералізації матриці емалі зубів і виникненню в ній гіопластичних дефектів [1]. При цьому збій у роботі залоз внутрішньої секреції поки що є компенсованим, про що свідчать дані щодо мінеральної щільності кісткової тканини п'яткової кістки, який співпадає з віковою нормою у дітей усіх досліджуваних районів.

Для підтвердження цієї гіпотези нами було проведено дослідження функції щитоподібної і паращитоподібних залоз за вмістом у сироватці крові гормонів паратгормону, кальцитоніну,  $T_3$  і  $T_4$ , що впливають на мінеральний обмін, у мешканців кожного з досліджуваних районів (табл. 2).

Таблиця 2.

Показники рівня гормонів щитоподібної і паращитоподібних залоз у сироватці крові здорових і хворих на системну гіпоплазію емалі дітей, які проживають у різних за екологічним забрудненням районах Івано-Франківської області ( $M \pm m$ )

Показники	Здорові	Хворі на СГЕ			
		Галицький р-н, n=27	Долинський р-н, n=36	Калуський р-н, n=26	Снятинський р-н, n=44
Паратгормон, нг/л	9,68±0,68	7,00±0,44 $p_1 < 0,01$	9,29±1,10 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	7,22±0,54 $p_1 < 0,01$ $p_3 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	5,47±0,75 $p_1 < 0,001$ $p_4 > 0,05$ $p_6 < 0,01$ $p_7 > 0,05$
Кальцитонін, нмоль/л	3,83±0,23	4,51±0,48 $p_1 > 0,05$	2,85±0,29 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	4,23±0,81 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_5 > 0,05$	3,36±0,25 $p_1 > 0,05$ $p_4 < 0,01$ $p_6 > 0,05$ $p_7 > 0,05$
Трийодтиронін, нмоль/л	2,69±0,16	1,64±0,13 $p_1 < 0,001$	2,23±0,20 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,73±0,17 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_5 > 0,05$	1,33±0,10 $p_1 < 0,001$ $p_4 > 0,05$ $p_6 < 0,001$ $p_7 < 0,001$
Тетрайодтиронін, нмоль/л	123,54±3,73	110,07±7,24 $p_1 > 0,05$	151,06±5,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	88,65±2,08 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_5 < 0,001$	86,82±3,37 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,01$ $p_6 < 0,001$ $p_7 > 0,05$

Примітка. Вказана вірогідність різниці показників:  $p_1$  – всіх районів до величини здорових Городенківського;  $p_2$  – Галицького до величини Долинського;  $p_3$  – Галицького до величини Калуського;  $p_4$  – Галицького до величини Снятинського;  $p_5$  – Долинського до величини Калуського;  $p_6$  – Долинського до величини Снятинського;  $p_7$  – Калуського до величини Снятинського районів.

Як видно з наведених даних, уміст паратгормону у дітей Снятинського району, хворих на СГЕ, порівняно з показниками у здорових дітей Городенківського району різко знижений – у 1,76 раза ( $p_1 < 0,001$ ), а у хворих на СГЕ дітей Калуського і Галицького районів – у 1,34 і 1,38 раза відповідно ( $p_1 < 0,01$ ). Виявлена також достовірна різниця між рівнями паратгормону Долинського і Снятинського районів ( $p_6 < 0,01$ ).

При аналізі кількості кальцитоніну у сироватці крові дітей, хворих на СГЕ, із різних районів Івано-Франківської області встановлена вірогідна різниця між показниками хворих із Долинського і здорових із Городенківського ( $p_1 < 0,05$ ) районів, хворих із Галицького і Долинського ( $p_2 < 0,01$ ) та Галицького і Снятинського ( $p_4 < 0,01$ ) районів у бік зменшення.

Суттєво нижчий вміст гормону  $T_3$  у сироватці крові хворих на СГЕ дітей виявлений у Галицькому (в 1,64 раза;  $p_1 < 0,001$ ) і Снятинському (в

2,02 раза;  $p_1 < 0,001$ ) районах порівняно з даними у здорових дітей Городенківського району. Значна різниця між показниками кількості гормону  $T_3$  спостерігалася у хворих Галицького і Долинського ( $p_2 < 0,05$ ), Галицького і Калуського ( $p_3 < 0,001$ ), Долинського і Калуського районів порівняно з даними Снятинського району ( $p_6$  і  $p_7 < 0,001$ ).

Аналіз рівня гормону  $T_4$  у сироватці крові показав достовірне зниження його у хворих дітей Калуського і Снятинського районів порівняно зі здоровими пацієнтами Городенківського району ( $p_1 < 0,001$ ). Спостерігалася збільшення вмісту  $T_4$  у хворих на СГЕ дітей Долинського району стосовно його кількості у всіх районах ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_5$  і  $p_6 < 0,001$ ), а також Галицького порівняно з даними Калуського ( $p_3 < 0,01$ ) і Снятинського ( $p_4 < 0,01$ ) районів.

Результати проведених нами досліджень дозволяють стверджувати, що у дітей, які проживають на екологічно забруднених територіях, рі-

вень усіх гормонів, які впливають на мінеральний обмін, знижений. Особливо це стосується мешканців Снятинського району, які отримують комбіноване радіаційно-хімічне навантаження. Вказані зміни призводять до порушень пристосувальних механізмів організму дитини, спричиняючи важкі хронічні захворювання, у т.ч. і розвиток СГЕ.

### Висновки

1. Встановлено суттєве зменшення рівня кальцію у плазмі крові та збільшення виділення кальцію з добовою сечею у дітей, хворих на СГЕ, із кожного вивченого нами екологічно забрудненого району порівняно з даними у дітей з умовно чистого Городенківського району. Найбільшими відхилення цих показників були у дітей Снятинського району, які зазнають комбінованого радіаційно-хімічного навантаження.

2. У жителів екологічно забруднених районів виявлений вірогідно підвищений вміст фосфору в плазмі крові та знижений рівень фосфору в добовій сечі, особливо у дітей Снятинського району.

3. Кількість паратгормону у сироватці крові дітей, уражених СГЕ, Галицького, Калуського і, особливо, Снятинського районів значно знижена.

4. Виявлено достовірно нижчі показники рівня кальцитоніну у сироватці крові дітей із різних районів Івано-Франківської області: виявлено у хворих на СГЕ Долинського порівняно зі здоровими Городенківського і хворими Галицького районів та у дітей Снятинського порівняно з даними Галицького району.

5. Досліджено, що вміст гормону  $T_3$  у сироватці крові дітей, хворих на СГЕ, Галицького і Снятинського районів, а гормону  $T_4$  – у дітей Калуського і Снятинського районів порівняно з даними інших районів значно знижений.

6. Ксенобіотики незалежно від їх походження

суттєво впливають на формування організму дітей з екологічно забруднених регіонів, сприяючи дисбалансу у кістковому обміні та гормональному гомеостазі, який спричиняє виснаження цих систем організму.

### Перспективи подальших досліджень

Встановлені закономірності дозволять розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, який би впливав на виявлені порушення та справляв профілактичний і лікувальний вплив для попередження виникнення і розвитку дефектів формування емалі зубів, які виникають до їх прорізування.

### Література

1. Балаболкин М.И. Эндокринология / Балаболкин М.И. – М. : Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
2. Довкілля Івано-Франківщини у 2010 році: статистичний збірник / Державний комітет статистики України, Головне управління статистики в Івано-Франківській області; [за ред. Л.О. Зброй]. – Івано-Франківськ. – 2011. – 151 с.
3. Курец Н.И. Экологические факторы и гипоплазия тиреоидная система / Н.И. Курец // Медицинские новости. – 2003. – № 4. – С. 8-15.
4. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотникова Р.П. [и др.]. – под ред. Меньшикова В.В. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
5. Прусакова А.В. Особенности состояния здоровья детей при диффузном увеличении щитовидной железы в условиях антропогенного загрязнения / А.В. Прусакова, Н.И. Маторова, В.М. Прусаков // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1. – С. 40-43.
6. Чайковська Г.С. Синдром ендогенної інтоксикації у дітей з гіпоплазією емалі зубів, що проживають на території, забрудненій генотоксичними чинниками / Г.С. Чайковська, О.З. Гнатейко, О.В. Єзерська, О.З. Чала-Масна // Вісн. стоматології. – 2008. – № 3. – С. 59-62.
7. Федоров Ю.А. Некоторые особенности распространенности и клинического проявления некариозных поражений зубов, развившихся в период их формирования (до прорезывания) / Ю.А. Федоров, И.А. Киброцашвили // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2007. – № 1. – С. 47-52.
8. Хоменко Л.О. Мінеральний склад емалі при гіпертиреозі на етапі первинної мінералізації / Л.О. Хоменко, Б.В. Антонішин, В.І. Шматко // Вісн. стоматології. – 2002. – № 4 (45). – С. 11-14.
9. Кіряк О.П. Чорнобильські наслідки на Івано-Франківщині / О.П. Кіряк, В.В. Пантасі, В.В. Мурзов [та ін.] // Гигиена населенных мест. – К. : Полімед. – 2001. – Т. 2. – С. 168-169.

### Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭМАЛИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ, С ПОВЫШЕННОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

Лабий Ю. А., Мельничук Г. М.

Ключевые слова: дети, системная гипоплазия эмали, минеральный обмен, гормоны, ксенобиотики.

Рост распространенности системной гипоплазии эмали (СГЭ) у детей тесно связан с нарушением минерального обмена и дисфункцией регулирующих его желез внутренней секреции. Эти изменения возникают из-за повышения количества и комбинирования различных по характеру вредных факторов окружающей среды, а также влияния ксенобиотиков на здоровье населения. В связи с этим исследование показателей кальция и фосфора и уровня гормонов щитовидной и паращитовидных желез у детей, болеющих СГЭ, является актуальным. Обследовано 133 больных СГЭ, проживающих в различных по характеру загрязнения районах Ивано-Франковской области. В качестве контрольных использовались данные 63 здоровых детей, проживающих в условно чистом районе области. Изучали содержание кальция и фосфора в плазме крови и суточной моче, а также уровень гормонов щитовидной и паращитовидных желез в сыворотке крови. Установлены достоверные изменения изученных показателей, в частности, снижение содержания кальция в плазме крови и повышение его уровня в суточной моче. Обратные результаты получены касательно содержания фосфора. Выведено достоверное снижение уровня гормонов кальцитонина, паратгормона, общих трийодтиронина и тетрайодтиронина у всех больных СГЭ детей. Особенно выраженными такие изменения были у детей, проживающих в Снятинском районе, что объясняется комбинированными химически-радиационными нагрузками. Таким образом, ксенобиотики, независимо от их происхождения, существенно влияют на формирование организма детей из экологически загрязненных регионов, способствуя дисбалансу в костном обмене и гормональном гомеостазе, приводящему к истощению этих систем организма.

### Summary

INDICATORS OF MINERAL METABOLISM IN CHILDREN WITH SYSTEMIC ENAMEL HYPOPLASIA DWELLING IN IVANO-FRANKIVSK REGION WITH INCREASED ANTHROPOGENIC LOAD

Labi Yu. A., Melnychuk G.M.

Key words: children, systemic hypoplasia of enamel, mineral metabolism, hormones, xenobiotics.

The increased prevalence of systemic enamel hypoplasia (SEH) in children is closely related to the disturbances of mineral metabolism and dysfunction of endocrine glands which are responsible for its regulation. These changes arise from the constantly growing harmful environmental factors which being different by their nature may combine in various ways. Xenobiotics also deteriorate the general health of the population. In this context the study of calcium and phosphorus indices and the level of thyroid parathyroid hormones in children suffering from SEH seems to be relevant. The study involved 133 patients with SEH dwelling in the districts of Ivano-Frankivsk region which are different by the nature of their environmental pollution. The control group was formed by 63 healthy children dwelling in relatively clean districts of the region. We studied the calcium and phosphorus contents in the blood plasma and in daily urine, as well as the level of thyroid and parathyroid hormones in the blood serum. There have been reliable changes in the parameters studied, and, in particular, the reduction of calcium in the blood plasma, and its elevation in the daily urine. Inverse results were obtained regarding the phosphorus content. There is reliable decrease in calcitonin, a parathyroid hormone, total  $T_3$  and  $T_4$  hormones in all the patients SEH. These changes were especially pronounced in the children who dwell in Snyatyn district due to the combined chemical and radiation loads. Thus, xenobiotics, regardless of their origin, significantly influence the development of children who dwell in polluted regions, contributing to an imbalance in bone metabolism and hormonal homeostasis and leading to the depletion of these body's systems.

УДК 616.716+52]-002.3-08

Локес К.П.

### АНАЛІЗ ПРИЧИН НЕЗАДОВІЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У даній статті приведений аналіз незадовільного лікування пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої локалізації, виділені основні причини пізнього звернення за медичною допомогою. Пізнє звернення пацієнтів за медичною допомогою та некоректно проведене лікування може призвести до тяжких ускладнень гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки таких, як розповсюдження запального процесу на суміжні топографо-анатомічні ділянки, захворювання ЛОР-органів, медіастеніт, тромбоз кавернозного синусу, сепсис, втрата зору (внаслідок ретробульбарного абсцесу). Визначена лікарська тактика, яка може сприяти покращенню медичної допомоги таким пацієнтам та, в свою чергу, зменшенням термінів лікування, часу непрацездатності хворих, а також запобігти розвитку ускладнень гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Для покращення результатів лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої локалізації необхідно ретельно роз'яснювати пацієнтам схеми запропонованого лікування, можливі наслідки та ускладнення при порушенні лікарських призначень. Лікар також повинен дотримуватися принципів медичної етики та деонтології, пропагандувати обов'язкове виконання санітарно-гігієнічних заходів. Лікар повинен зосереджувати свою увагу не тільки на локальному патологічному процесі, але й на загальному стані організму, що допоможе використовувати усі його можливості, тобто необхідна тісна співпраця між лікарями суміжних спеціальностей, оскільки дуже часто клінічна картина захворювання виходить за компетенцію щелепно-лицевого хірурга або хірурга-стоматолога

Ключові слова: запальні захворювання щелепно-лицевої локалізації, причини незадовільних результатів лікування.

Робота є фрагментом загальнонафедральної ініціативної теми «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування», номер держреєстрації - 0111 U 006301.

### Вступ

Захворюваність на гнійно-запальні процеси щелепно-лицевої ділянки є доволі актуальною та важливою проблемою сучасної медицини. Дані захворювання спричинюють тяжкий вплив на організм в цілому, призводять до довготривалої втрати працездатності та, подеколи, до інвалідизації пацієнтів.

Пізнє звернення пацієнтів за медичною до-

помогою та, подекуди, і некоректно проведене лікування (як хірургічне, так і медикаментозне) може призвести до тяжких ускладнень гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки таких, як розповсюдження запального процесу на суміжні топографо-анатомічні ділянки, захворювання ЛОР-органів, медіастеніт, тромбоз кавернозного синусу, сепсис, втрата зору (внаслідок ретробульбарного абсцесу) [2, 6, 7, 9].

### Мета роботи

Провести аналіз причин пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою та, відповідно, незадовільних результатів лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

### Об'єкт та методи дослідження

Був проведений аналіз історій хвороб та анкетування пацієнтів щелепно-лицевого відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Серед пацієнтів, госпіталізованих до щелепно-лицевого відділення Полтавської обласної клінічної лікарні протягом 2010-2013 років, кількість пацієнтів із запальними захворюваннями щелепно-лицевої локалізації складала близько 54,7% від загальної кількості хворих, що відповідає даним літератури [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Велику роль у ефективності лікування займають соціально-економічні та психологічні аспекти, можливість отримання пацієнтами своєчасної, адекватної та висококваліфікованої медичної допомоги.

Пізнє звернення пацієнтів до лікаря, невиконання лікарських призначень та неадекватно призначена терапія призводять до збільшення частоти рецидивів захворювань, їх тривалого перебігу, виникнення тяжких гнійно-септичних ускладнень. У результаті цього хворі на тривалий час втрачають працездатність [1, 3, 4].

Серед причин незадовільних результатів лікування пацієнтів із запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки можна виділити наступні:

1. Неспроможність пацієнтів здійснювати призначене лікування у зв'язку із фінансовими складнощами;

2. Некритичне ставлення хворих до стану свого здоров'я, що обумовлене низьким загальнокультурним та медичним рівнем знань населення. Пацієнти часто звертаються за медичною допомогою на 3-5 добу від початку захворювання у пізніх стадіях запального процесу. Про це свідчить те, що до 30% пацієнтів госпіталізуються у щелепно-лицеве відділення із направленням на госпіталізацію 2-3 добової давності.

3. Незадовільна організація стоматологічних профілактичних заходів призводить до несвоечасної санації пацієнтів, що призводить до розвитку одонтогенної інфекції, а отже і до розвитку одонтогенних гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації;

4. Хворі часто самостійно замінюють медикаменти, які призначені лікарем, на методи нетрадиційної медицини або фітотерапії: використовують спиртово-оцтові, зігріваючі масляні компреси, уринотерапію, продукти харчування, які використовуються не за призначеннями (часник на передпліччя);

5. Пацієнти часто звертаються до екстрасен-

сів, намагаються «заговорити» уражену ділянку;

6. Недостатня інформованість хворих про стан свого здоров'я, а таким чином можливе не своєчасне проведення корекції загальносоматичного стану пацієнтів, що також уповільнює загоєння;

7. Доволі часто поліклінічні лікарі недостатньо володіють знаннями щодо етіології, закономірностей клінічного перебігу, особливостей діагностики та лікування запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації;

8. На амбулаторному прийомі при лікуванні запальних захворювань часто неконтрольовано призначаються теплові процедури, а така тактика призводить до розповсюдження процесу та розвитку різноманітних ускладнень;

9. Часто після звернення до поліклінічного лікаря пацієнти не проходять повний курс лікування і повертаються до роботи;

10. Загальнодоступність лікарських засобів у аптечній мережі, довіра пацієнтів рекламі, що часто обумовлює самостійне та неконтрольоване використання пацієнтами невідповідних препаратів, що в свою чергу призводить до стертої клінічної симптоматики й атипізму перебігу запального процесу;

11. Також на негативні результати лікування пацієнтів із гнійно-запальними процесами впливає зниження якості життя населення, погіршення харчування, зниження рівня та якості особистої гігієни, що в свою чергу сприяє зниженню загальної резистентності та неспецифічного імунітету.

### Висновок

Для покращення результатів лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої локалізації необхідно ретельно роз'яснювати пацієнтам схеми запропонованого лікування, можливі наслідки та ускладнення при порушенні лікарських призначень. Лікар також повинен дотримуватися принципів медичної етики та деонтології, пропагандувати обов'язкове виконання санітарно-гігієнічних заходів. Лікар повинен зосереджувати свою увагу не тільки на локальному патологічному процесі, але й на загальному стані організму, що допоможе використовувати усі його можливості, тобто необхідна тісна співпраця між лікарями суміжних спеціальностей, оскільки дуже часто клінічна картина захворювання виходить за компетенцію щелепно-лицевого хірурга або хірурга-стоматолога [3, 4, 8]. Така лікарська тактика допоможе покращити ефективність лікування хворих, зменшити частоту рецидивів захворювання та розвитку ускладнень, що в свою чергу призведе до зменшення часу непрацездатності пацієнта та швидшого одужання.

### Література

1. Дубровіна Л.В. Аналіз виконання пацієнтами призначень після хірургічних стоматологічних втручань / Л.В. Дубровіна, С.Г. Сидорчук // Укр. стомат. альманах. – 2004. – № 5-6. – С. 35-41.

2. Крюков А.И. Смертность больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов и своевременность обращения за квалифицированной медицинской помощью / А.И. Крюков, И.А. Волошина // Лечебное дело. – 2009. – № 4. – С. 26-29.
3. Мустафаев М.Ш. Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / М.Ш. Мустафаев, Б.С. Нароев, А.Р. Шогенова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2 – С. 78-79
4. Скикевич М.Г. Лечебный комплаенс у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / М.Г. Скикевич, Е.П. Локес, С.Б. Кравченко // Вопросы экспериментальной и клин. стоматологии. – 2005. – № 9. – С. 127-129.
5. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи / А.Г. Шаргородский. : Уч. пособие. – М. : ВУНМЦ МЗ РФ – 2001. – 273 с.
6. Nikitin A.A. Mediastinitis – a severe complication of acute odontogenic inflammatory processes of the maxillofacial area / A.A. Nikitin, M.N. Kosiakov, A.N. Nevrov [et al.] // Stomatologija. – 1996. – № 5. – P. 70-71.
7. Masipa J.N. Orbital abscess as a complication of odontogenic infection. A case report and review of the literature / J.N. Masipa, M. Bouckaert, C. Masureik [et al.] // SADJ. – 2007. – № 62 (7). – P. 318-319.
8. Mubarakova L.N. Diagnostic algorithm of a lesion of jaws bone tissues in purulent inflammatory diseases of maxillofacial region / L.N. Mubarakova // Stomatologija. – 2008. – № 87 (3). – P. 52-54.
9. Vijayan A. Orbital abscess arising from an odontogenic infection / A. Vijayan, V.P. Sreejith, R. Surendran [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. – 2012. – № 13 (5). – P. 740-743.

## Реферат

### АНАЛИЗ ПРИЧИН НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Локес Е.П.

Ключевые слова: воспалительные заболевания челюстно-лицевой локализации, причины неудовлетворительных результатов лечения.

В данной статье приведен анализ неудовлетворительных результатов лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой локализации, выделены основные причины позднего обращения за медицинской помощью. Позднее обращение пациентов за медицинской помощью и некорректно проведенное лечение может привести к тяжелым осложнениям, таким как распространение воспалительного процесса на соседние топографо-анатомические области, заболевания ЛОР-органов, медиастенты, тромбоз кавернозного синуса, сепсис, потеря зрения (в следствии ретробульбарного абсцесса). Определена врачебная тактика, которая может способствовать улучшению медицинской помощи и, в свою очередь, уменьшению сроков лечения, времени нетрудоспособности больных и предупредить развитие осложнений гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Для улучшения результатов лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области необходимо тщательно объяснять пациентам схемы предложенного лечения, возможные последствия и осложнения при нарушении врачебных рекомендаций. Врач должен придерживаться принципов медицинской этики и деонтологии, пропагандировать обязательное выполнение санитарно-гигиенических мероприятий. Врач должен акцентировать внимание не только на локальном патологическом процессе, но и на общем состоянии организма, что поможет использовать все его возможности, то есть необходимо тесное сотрудничество между врачами смежных специальностей, поскольку очень часто клиническая картина выходит за компетенцию челюстно-лицевого хирурга или хирурга-стоматолога.

## Summary

### FAILURE CAUSES ANALYSIS OF THERAPEUTIC OUTCOMES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY PROCESSES IN MAXILLOFACIAL AREA.

Lokes K. P.

Key words: inflammatory diseases, maxillofacial area, causes of unsatisfactory outcomes.

This article is devoted to a failure cause analysis of the therapy of inflammatory processes in maxillofacial area. Special attention is paid to detailed investigation of the main reasons for delays in seeking medical attention. Late medical care and improper treatment may lead to serious complications, such as the spread of the inflammatory process in the adjacent topographic anatomical areas, ENT diseases, mediastenty, cavernous sinus thrombosis, sepsis, loss of vision (due to retrobulbar abscess). We have defined a medical tactics which might help improve health care and, in turn, decrease the terms of treatment, temporary disability of patients and prevent the development of complications associated with inflammatory processes of the maxillofacial region. The healthcare professionals should always follow the principles of medical ethics and deontology; promote the implementation of mandatory sanitary measures. They should focus not only on the local pathological process, but on the general health condition, which may help to use all its potential, enhance close cooperation between specialists of related branches of medicine, as the clinical picture is often beyond the competence of the maxillofacial surgeon or dentists.

УДК: 616.314.17-002.2-085.242

Микитенко А.О.

## НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКА «СИМБІТЕР ОМЕГА» ДЛЯ МОНОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

*На підставі клінічного дослідження та біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості доведена клінічна ефективність використання нового виду мультипробіотика «Симбітер омега».*

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, мультипробіотик.

НДР: Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція (державний реєстраційний номер 0113U005913).

Сьогодні запальні захворювання пародонта є складною проблемою для суспільства. Це пов'язано перш за все з високою поширеністю та інтенсивністю ураження тканин пародонта. Високий рівень захворюваності пародонтитом, тяжкість протікання деяких форм патології пародонта, втрата зубів і як результат значні зміни в зубо-щелепній системі, зменшення працездатності, зниження якості життя населення – все це дозволяє вважати захворювання пародонта не тільки серйозною медичною, але й важливою соціальною проблемою [6].

Мікрофлорі порожнини рота належить особлива роль в мікробіоценозі всіх біотопів людини. Хронічний пародонтит руйнує сполучну тканину пародонта, зв'язки періодонта і альвеолярні відростки щелеп, перманентно поставляючи в травну і дихальні системи організму патогенну мікрофлору і продукти її життєдіяльності.

Основним субстратом патогенезу, з чого починається запальний процес в пародонті, є мікробіота зубного нальоту, яка локалізована в специфічних локусах: на поверхні коронкових частин зубів, ямках і фіссурах, а також на апроксимальних поверхнях: від клінічних шийок зубів до контактних пунктів. Крім того, багато зубного нальоту відкладається в ділянках зубоясеневого з'єднання sulcus gingivae (SG).

Мікрофлора порожнини рота - це високочутлива індикаторна система мікробіоти, що реагує якісними і кількісними зрушеннями у відповідь на патологічні зміни в органах і системах організму людини.

Клінічна картина запалення в тканинах пародонта характеризується гіперемією, набряком і кровоточивістю. На молекулярному і клітинному рівнях запальний процес характеризується виникненням клітинних інфільтратів і вивільненням цитокінів, провідних факторів запалення, що поєднуються з факторами комплементу. Продукти запалення – молекули ліпополісахаридів запускають ланцюгові імунологічні реакції місцевого і загального рівнів, які в свою чергу, проявляються деструктивними процесами в тканинах пародонта, утворюючи класичний circulus vitiosus [4].

Порожнина рота - відкритий біотоп, який володіє властивостями своєрідного біологічного

термостата-інкубатора. Постійна температура, вологість, сприятливі показники рН, аерація, наявність подрібненої їжі, пункти ретенції, створюють сприятливі умови для колонізації, розмноження та постачанням не тільки мікробними асоціаціями, а й продуктами їх життєдіяльності.

В нормі в ротовій порожнині домінує резидентна симбіонтна мікрофлора, яка забезпечує колонізаційну резистентність даного біотопу. Але при зниженні місцевого імунітету і неспецифічних факторів захисту розвивається дизбіоз ротової порожнини, який характеризується різким збільшенням кількості облігантно-анаеробних пародонтопатогенних симбіонтних бактерій на тлі значного зниження питомої ваги представників резидентної мікрофлори, що призводить до формування зубних бляшок.

Утворенню зубної бляшки обов'язково передують формування біоплівки із мікроколоній факультативно-анаеробних симбіонтних бактерій ротової порожнини. Їх діяльність різко знижує окисно-відновний потенціал біоплівки, що сприяє зростанню і розмноженню строгих анаеробів. При цьому в біоплівці утворюються продукти метаболізму стрептококів і актиноміцетів, які легко проникають через епітелій ясен і викликають деструкцію до сполучної тканини.

Надалі біоплівка перетворюється на зубну бляшку, всередині якої наростає кількість облігантно-анаеробних мікроорганізмів, які активують імунну відповідь організму.

Найбільше значення у розвитку деструктивних процесів в тканинах пародонта мають наступні облігантно-анаеробні симбіонтні бактерії ротової порожнини: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, які є «маркерними» мікроорганізмами пародонтиту. Особливості їх метаболізму і патогенні властивості відносно тканин пародонта можуть надавати істотний вплив на перебіг запального процесу.

### Мета дослідження

Метою дослідження було клінічне обґрунтування ефективності використання мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту.

## Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом клінічного дослідження були 36 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом I–II ступеня тяжкості у період ремісії. Середній вік хворих – 35–42 року. Усім пацієнтам проводили професійну гігієну порожнини рота.

Мультипробіотик «Симбітер® омега» розроблений науково-виробничою компанією «О.Д. Пролісок» і є новим видом мультипробіотиків групи «Симбітер®». У його склад входять 18 штамів пробіотичних бактерій, що належать до родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* та *Acetobacter*, і знаходяться у формі стійкого мутуалістичного симбіозу. Додатково у склад препарату входять високоочищений гель бентоніту та олії льону й паростків пшениці, які є цінним джерелом омега-3 та омега-6 полієнових незамінних жирних кислот. Пробіотична активність препарату обумовлена високою антагоністичною активністю відносно широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, синтезом вітамінів, коротколанцюгових жирних кислот, екзополісахаридів, глікопептидів тощо. Мультипробіотик «Симбітер® омега» містить в одній дозі ( $10\text{ см}^3$ ) не менше  $2 \cdot 10^{10}$  живих клітин пробіотичних бактерій і показаний дітям віком старше 3-х років і дорослим. У склад однієї дози «Симбітер® омега» ( $10\text{ см}^3$ ) входить концентрована біомаса живих клітин симбіозу мікроорганізмів, КУО/см<sup>3</sup>, не менше: лактобацили та лактококи –  $1,0 \cdot 10^{10}$ , пропіоновокислі бактерії –  $1,0 \cdot 10^9$ , біфідобактерії –  $1,0 \cdot 10^{10}$ , оцтовокислі бактерії –  $1,0 \cdot 10^6$ .

Для ефективного використання мультипробіотика, який має антагоністичну дію на більшість умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, використовували індивідуальні денто-альвеолярні капи, які мали резервуари у пришийковій ділянці зубів для безпосереднього контакту симбіотичної мікрофлори препарату з біоплівкою ротової порожнини. Денто-альвеолярні капи, в які вносили мультипробіотик «Симбітер омега» на ніч упродовж 20-ти діб, виробляли за допомогою стоматологічного вакуумного формувача «Ultraform» з поліетилену.

Для біохімічного дослідження в пацієнтів збирали нестимульовану ротову рідину натщесерце, в якій визначали ступінь ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси [3] та активацію вільно-радикального окислення за інтегральним показником вмісту окисно-модифікованих протеїнів [7].

Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то достовірність їх різниці при порівнянні середньоарифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Вітні.

## Результати дослідження та їх обговорення

Загальною закономірністю некробіозу є посилення вільно-радикального окислення на фоні зниження активності антиоксидантної системи організму. Одна з основних причин активації вільно-радикального окислення при різних патологічних процесах – гіпоксія, що виникає внаслідок порушення здатності тканин поглинати кисень з крові або у зв'язку із зменшенням ефективності ферментативного окислення [9]. Утилізація кисню тканинами може утруднятися в результаті пригнічення біологічного окислення різними інгібіторами, в тому числі і екзотоксинами пародонтопатогенних мікроорганізмів, порушення синтезу ферментів або пошкодження структур клітини [5,7].

Активация процесів вільно-радикального окислення призводить до ендогенної інтоксикації та до збільшення вмісту молекул середньої маси [2]. Відмічається, що ендотоксемія різного генезу супроводжується підвищенням концентрації МСМ, при цьому рівень МСМ корелює з тяжкістю захворювання [1,8].

В результаті біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом I–II ст. тяжкості в усіх хворих можемо констатувати інтенсифікацію вільно-радикального окислення в ротовій рідині, на підставі вірогідного підвищення вмісту окисно-модифікованих протеїнів. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» сприяло вірогідному зменшенню в ротовій рідині вмісту окисно-модифікованих білків у порівнянні з цими показниками до лікування (табл. 1).

Таблиця 1.

Процеси вільнорадикального окислення ротової рідини у хворих на хронічний генералізований пародонтит I–II ступеня тяжкості у період ремісії до та після профілактичного лікування мультипробіотиком «Симбітер омега»,  $M \pm m$

№ п/п	Показник	До лікування (n=36)	Після лікування (n=36)	
1.	Вміст окисно модифікованих білків, у.о.	$0,12 \pm 0,0047$	$0,06 \pm 0,0021$	$P < 0,05$
2.	Вміст молекул середньої маси, у.о.	$0,20 \pm 0,0064$	$0,11 \pm 0,0054$	$P < 0,05$

Примітка: n – кількість пацієнтів

Також встановлено, що у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом в ротовій рідині вірогідно підвищується вміст молекул середньої маси. У пацієнтів, в яких застосовували мультипробіотик «Симбітер омега», у ротовій рідині вміст молекул середньої маси вірогідно зменшився в порівнянні із цим показником до лікування (табл. 1).

## Висновки

На підставі проведених клінічних досліджень можна стверджувати про можливість застосування мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту. Використання мультипробіотика «Симбітер

омега» в денто-альвеолярних індивідуальних капах на ніч є ефективним способом лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом, про що свідчить пригнічення активації вільно-радикального окислення та розвитку ендотоксикозу. Дані наших досліджень свідчать про те, що мультипробіотик «Симбітер омега» можливо застосовувати для монотерапії хронічного генералізованого пародонтиту з курсами профілактичного лікування.

### Література

1. Бобров В.М. Молекулы средней массы - показатель интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов / В.М. Бобров, С.А. Шишкин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 1. – С. 33-34.
2. Владыка А.С. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка, Э.Р. Левицкий, Л.П. Поддубная [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 1987. – № 2. – С. 17-19.
3. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
4. Гришанин Г.Г. Иммунологические аспекты болезней пародонта и внутренних органов: патогенез, профилактика, лечение / Г.Г. Гришанин, И.А. Перешивайло, Е.В. Холодная [и др.] // Иммунология та алергологія: наука і практика. – 2010. – № 3-4. – С. 15-24.
5. Дмитриева Л.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов как средств патогенетической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) / Л.А. Дмитриева, Е.П. Просвирина, В.В. Яснецов // Стоматологический форум. – 2003. – № 2 (31) – С. 9-15.
6. Романенко И.Г. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития / И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков // Кримський терапевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 60-67.
7. Микитенко А.О. Возможности использования мультипробіотика «Симбітер-омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтита / А.О. Микитенко, А.М. Манько, К.С. Непорада // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1 (102), № 3. – С. 122-125.
8. Сухомлін А.А. Активність протеолітичних та вільно радикальних процесів в тканинах слинних залоз щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлін, К.С. Непорада // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 63-67.
9. Козовий Р.В. Оцінка значущості впливу чинників різного генезу на тривалість життя і довголіття / Р.В. Козовий, Л.Є. Ковальчук // Вісник УМКА Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, № 2 (46). – С. 136-139.

### Реферат

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКА «СИМБИТЕР ОМЕГА» ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Микитенко А.О.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, мультипробиотик.

На основании клинического исследования и биохимических показателей ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести доказана клиническая эффективность использования нового вида мультипробиотика «Симбитер омега».

### Summary

NEW OPPORTUNITIES OF MULTIPROBIOTIC "SYMBITER OMEGA" IN MONOTHERAPY OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Mykytenko A.O.

Key words: chronic generalized periodontitis, multiprobiotic.

Based on the clinical trials and studying biochemical indices of oral fluid taken from the patients with I-II stage chronic generalized periodontitis the clinical effectiveness of a new type of multiprobiotic as "Symbiter omega" has been proven.

Удк 616.314-77:612.311:611.732.7

Неспрядько В.П., Черних Н.С., Ботвинко В.В., Гончарук І.Є.

## **ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ КОНСТРУКЦІЇ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ НА АТАЧМЕНАХ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ЖОРСТКОСТІ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ЧАСТКОВОЮ ВТРАТОЮ ЗУБІВ**

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

*У статті проаналізовано результат дослідження, яке дозволило простежити вплив бюгельного протезу на атачменах шляхом дослідження функціонального стану жувальної мускулатури пацієнтів після протезування. Ми дослідили залежність сили розподілу навантаження часткового знімного протезу на опорні зуби та форми анатомічної будови беззубої ділянки альвеолярного гребеня, а також порівняли ефективність замкових кріплень з різним ступенем жорсткості. Встановлено, що погіршення функціонального стану жувальної мускулатури пацієнтів, запротезованих частковими знімними протезами на атачменах, ми виявили тільки в одній підгрупі. Пацієнти цієї підгрупи запротезовані частковими знімними протезами з лабільною системою фіксації. Особливістю пацієнтів цієї групи була анатомічна будова беззубої ділянки альвеолярного гребеня - 2,3 тип за Ельбрехтом.*

Ключові слова: електроміографія м'язів, функціональний стан, жувальна мускулатура, лабільне замкове кріплення, жорсткий замок.

### **Вступ**

За джерелами науково-медичної інформації, від часткової втрати зубів страждає майже 70% населення України, що обумовлює значну потребу у протезуванні пацієнтів частковими знімними протезами. Серед них значна частина - пацієнти з кінцевими дефектами зубних рядів, які становлять складність при виборі фіксації часткових знімних протезів. Потреба в ортопедичному лікуванні пацієнтів з частковою втратою зубів знімними протезами дорівнює 35 - 65 відсотків.[1,2,3,4]

Дослідження багатьох вітчизняних та іноземних авторів довели, що при втраті зубів розвиваються функціональні зміни зубощелепного апарату [5,6,7]. Щодо фіксації бюгельних протезів з атачменами написано дуже багато робіт, запропонована методика побудови математичної моделі бюгельного протезу з метою визначення оптимальних засобів фіксації протеза, залежно від фіксуючого елементу, що забезпечує надійну фіксацію протеза, а також ступінь навантаження на опорні зуби.[8]

Однак, недостатньо викладена комплексна діагностика, яка буде направлена на дослідження змін функціонального стану жувальної мускулатури, що виникають у пацієнтів, запротезованих частковими знімними протезами з різним ступенем жорсткості кріплень, а також порівняння ефективності цих методів.

Визначення оптимальних, з біомеханічної точки зору, методів лікування має базуватися на показниках індивідуальної величини жувальних навантажень і характеру їх розподілу, притаманних пацієнту.[9,10,11,] Немає чітких показань до використання різних типів атачменів при протезуванні кінцевих дефектів зубних рядів.[12]

Ми вирішили дослідити та проаналізувати функціональний стан жувальної мускулатури пацієнтів з різними видами кріплень часткових

знімних протезів до та після протезування [13]. Для цього обрали найбільш об'єктивний метод дослідження – поверхневу глобальну електроміографію жувальних м'язів.

### **Мета даного дослідження**

Метою дослідження було вивчення та аналіз функціонального стану жувальної мускулатури у пацієнтів після протезування частковими знімними протезами на атачменах, а також дослідження залежності сили розподілу навантаження часткового знімного протезу на опорні зуби від анатомічної будови беззубої ділянки альвеолярного гребеня та порівняння ефективності замкових кріплень з різним ступенем жорсткості.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом нашого дослідження був репрезентативний контингент пацієнтів із застосуванням бюгельних протезів з жорсткими (19 чол.) та лабільними (16 чол.) замковими кріпленнями. Клінічне обстеження пацієнтів відповідно до поставленої мети та завдань дослідження проводилося у віковому інтервалі від 23 до 35 років. Окрім вікового діапазону, одним з основних критеріїв відбору пацієнтів була також обов'язкова відсутність суб'єктивних проявів та органічних змін в структурі скронево-нижньощелепного суглобу, що підтверджувалося рентгенологічно. Нами було обстежено 35 пацієнтів (23 жінки та 12 чоловіків). Для виявлення змін в роботі жувальних м'язів ми застосовували методику оцінки функціонального стану жувальної мускулатури шляхом проведення поверхневої електроміографії та аналізу отриманих даних.

Дослідження проводилося за допомогою восьмиканального електроміографа "BioEMGIII" компанії "BioResearch" (США). Для збільшення ефективності проведення дослідження та зменшення впливу психо-емоційного стану пацієнта, що може суттєво вплинути на показники, перед

реєстрацією даних з пацієнтами проводилась бесіда щодо безпечності процедури та надавався час для повного розслаблення.

Для визначення показників біоелектричної активності жувальних м'язів було використано метод поверхневої глобальної електроміографії. Вивченню підлягали поверхнева частина власне жувальних, передній пучок скроневих м'язів з обох боків.

Методика дослідження полягає у розміщенні на попередньо знежирену шкіру одноразових електродів, що вже мають електропровідний гель (BioFLEX, США) в проекції моторних точок досліджуваних м'язів. Нейтральний заземлюючий електрод розміщувався на шкіру плеча пацієнта праворуч. Моторні точки визначалися пальпаторно при максимальній функції м'язу, в місці їх найбільшого вип'ячування. Дослідження проводилося сидячи у стоматологічному кріслі, пацієнт мав розслабитися перед реєстрацією показників. Дослідження проводилося з використанням 3-х функціональних проб: фізіологічного спокою, заданого стискання щелеп при максимальному фісурно-бугорковому контакті зубів (або звичний прикус), довільного жування. В якості тестового продукту використовували лісовий горіх середнього розміру (3 г).

Отримані результати оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення (BioPACK, BioRESEARCH Ass. Inc., США), що дає можливість одразу і швидко візуалізувати та зберегти у базі пацієнтів отримані дані. Програма працює в операційній системі Windows та надає можливість використовувати базу досліджень надалі в будь-який час. Отримані електроміограми піддавалися аналізу з урахуванням якісних та кількіс-

них показників.

Якісний аналіз полягав у вивченні зображень електроміограм у стані спокою, при стисканні щелеп та жуванні. Основну увагу приділяли наявності спонтанної чи підвищеної (більше 2 мкВ) біоелектричної активності у стані фізіологічного спокою, формі наростання та спаду патернів активності при заданому стисканні та довільному жуванні, наявності фрагментацій у жувальному циклі, його тривалість, синхронність і злагодженість роботи м'язів.

Для кількісного аналізу використовували числові дані, що були отримані, підсилені та вираховані програмою. Це показники часу початку активності при стисканні щелеп, тривалості жувального циклу (ms), періоду біологічної активності та біологічного спокою (ms), коефіцієнт К – відношення величини періоду біологічної активності до періоду біологічного спокою, показники амплітуди (мкВ), балансу правої та лівої сторін.

Для порівняння даних було сформовано контрольну групу досліджуваних, яку склали 20 осіб (15 чоловіків, 5 жінок) з інтактним зубним рядом та фізіологічним прикусом, без скарг з боку зубощелепної системи. Контрольній групі обстеження проводили в такому ж порядку, що і досліджуваним. За порівнянням результатів контрольної групи та на етапах протезування робилися висновки щодо його ефективності.

### Результати та їх обговорення

Згідно таблиці 1 наше дослідження ми почали з того, що поділили пацієнтів на групи, ознаками яких були показання до вибору конструкції замкових кріплень часткових знімних протезів з різним ступенем жорсткості.

Таблиця 1.  
Розподіл пацієнтів за групами.

Групи пацієнтів (в залежності від замкового кріплення)	Підгрупи (в залежності від стану беззубої ділянки альвеолярної частини за Elbrecht Hl)	
1 група (Лабільне замкове кріплення)	Підгрупа I і IV форма	Підгрупа II і III форма
2 група (Жорстке замкове кріплення)	Підгрупа I і IV форма	Підгрупа II і III форма

До першої групи були віднесені пацієнти, за протезовані частковими знімними протезами з лабільним замковим кріпленнями. Перша підгрупа - пацієнти з формою альвеолярного гребеня I і IV тип за Ельбрехтом. Друга підгрупа – пацієнти з формою альвеолярного гребеня II і III тип за Ельбрехтом.

До другої групи були віднесені пацієнти, за протезовані частковими знімними протезами з жорстким замковим кріпленнями. Перша підгрупа - пацієнти з формою альвеолярного гребеня I і IV тип за Ельбрехтом. Друга підгрупа – пацієнти з формою альвеолярного гребеня II і III тип за Ельбрехтом.

При дослідженні контрольної групи пацієнтів не виявлено порушень синхронності скорочення парних жувальних м'язів. Середня амплітуда ЕМГ активності власне жувальних м'язів у паціє-

нтів контрольної групи при стисненні щелеп у звичній оклюзії праворуч - 50,7 мкВ, зліва - 55,4 мкВ. Середня амплітуда ЕМГ активності скроневих м'язів у пацієнтів контрольної групи при стисненні щелеп у звичній оклюзії праворуч - 52,2 мкВ, зліва - 57,9 мкВ. Аналіз даних електроміографічних досліджень власне жувальних і скроневих м'язів ліворуч та праворуч у пацієнтів з частковою втратою зубів свідчить, що показники біопотенціалів у фазі біоелектричної активності правого і лівого м'язів суттєво не відрізняються. У 4 ( 11%) пацієнтів 1 групи 2 підгрупи було виявлено спонтанну біоелектричну активність жувальних м'язів при пробі спокою (рис.1.) У 31 (89%) пацієнта електроміограма мала вигляд прямої лінії без ознак спонтанної активності, що відповідало загальноприйнятій нормі.

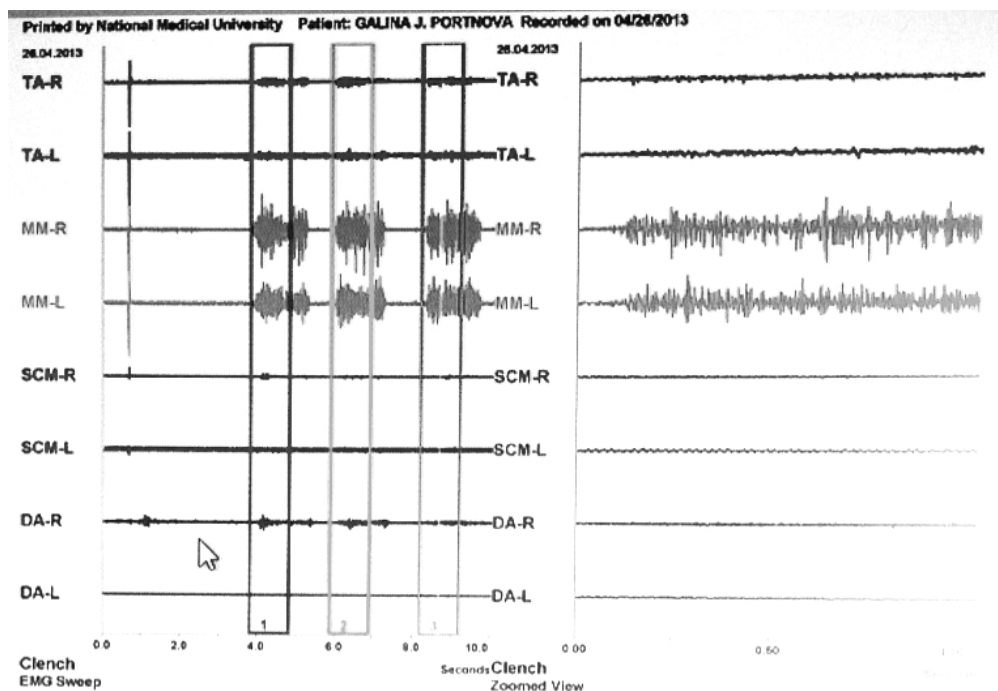


Рис. 1. Результат ЕМГ дослідження 1 групи 2 підгрупи.

Таблиця 2.  
Результати електроміографічного дослідження

Середні показники	1 гр 1 підгрупа	1 гр 2 підгрупа	2 гр 1 підгрупа	2 гр 2 підгрупа	Контрольна група
TR, мкВ	15,7	3,7	63,4	46,3	52,5
TL, мкВ	14,8	4,8	60,5	43,7	57,9
MR, мкВ	67,7	34,5	53,1	38,6	50,7
ML, мкВ	47,3	26,6	50,4	32,9	55,4
K	0,6	0,5	0,6	0,5	0,8

Враховуючи вищезазначені дані аналізу, слід зауважити, що спонтанну біоелектричну активність жувальних м'язів при пробі спокою у пацієнтів, запротезованих частковими знімними протезами на атакменах, ми виявили тільки в одній підгрупі. Пацієнти цієї підгрупи запротезовані частковими знімними протезами з лабільною системою фіксації. Особливістю пацієнтів цієї групи була анатомічна будова беззубої ділянки альвеолярного гребеня - 2,3 тип за Ельбрехтом.

### Висновки:

Встановлено, що погіршення функціонального стану жувальної мускулатури пацієнтів, за протезованих частковими знімними протезами на атакменах, ми виявили тільки в одній підгрупі. Пацієнти цієї підгрупи запротезовані частковими знімними протезами з лабільною системою фіксації. Особливістю пацієнтів цієї групи була анатомічна будова беззубої ділянки альвеолярного гребеня - 2,3 тип за Ельбрехтом.

### Література

- Адамчик, А.А. Эффективность современных методов комплексного лечения пациентов с дефектами зубных дуг в боковых сегментах: автореф. дис. докт. мед. наук / Адамчик А.А. – Волгоград, 2009. – 33 с.
- Тлустенко В.П. Анализ результатов протезирования больных с концевыми дефектами зубных рядов по данным стоматологических учреждений г.о. Самара / В.П. Тлустенко, М.И. Са-

- дыков, В.П. Потапов [и др.] // Современная ортопедическая стоматология. – 2010. – № 13. – С. 32-35.
- Гажва, С.И. Об ошибках применения бюгельного и микропротеза с применением замковых креплений (аттачментами) / С.И. Гажва, Е.С. Тучик, Р.К. Собир // Актуальные аспекты судебной медицины и экспертной практики (выпуск 1). – под ред. проф. Е.С. Тучика. – М., – 2008. – С. 181-184.
- Гажва С.И. Ошибки при протезировании с использованием замковых креплений бюгельных и микропротезов / С.И. Гажва, Р.К. Собир // Нижегородский медицинский журнал. – Н. Новгород, – 2008. – № 2. – С. 145-146.
- Копейкин, В.Н. Применение аттачментов для фиксации съемных зубных протезов / В.Н. Копейкин, И.Б. Долбнев, В.С. Сируняц // Стоматология. – 1994. – № 2. – С. 58-60.
- Король, М.Д. Разработка и обоснование конструкции частичного съемного протеза в зависимости от условий фиксации: автореф. дис. канд. мед. наук / М.Д. Король; Полт. мед. инст-т. – Полтава, 1991. – 21 с.
- Kurber K. Zahnärztliche Prothetik/ Kurber K. – Stuttgart, 1975. – Bd. 1. – 278 p.
- Riedy S.J. The precision attachment removable partial denture / S.J. Riedy // J. Tenn. Dent. Assoc. – 1997. – Apr. – Vol. 77, № 2. – P. 36-39.
- Емельянов В.Н. Клиническая картина и протезирование больных с концевыми изъянами зубных рядов: дис. канд. мед. наук. / В.Н. Емельянов. – Калинин, 1988. – 142 с.
- Бронников В.В. Моделирование напряжений в пародонте опорных зубов под влиянием съемных протезов с литым базисом / В.В. Бронников // Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии: Тез. докл. – М., 1987. – ТЛ-СЛ23-125.
- Березовский С.С. Обоснование конструкций бюгельных протезов при различных дефектах зубных рядов: дис. канд. мед. наук / С.С. Березовский. – Одесса, 1977. – 176 с.
- Третьяков А.В. Планирование ортопедического лечения пациентов дугowymi протезами на замковых креплениях: дис. канд. мед. наук / А.В. Третьяков. – Тверь, 2004. – 60 с.
- Матрос-Таранец И.Н. Электромиография в стоматологии / Матрос-Таранец И.Н. – Донецк, 1997. – 170 с.

### Реферат

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КОНСТРУКЦИИ ЧАСТИЧНЫХ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ НА АТАЧМЕНАХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЖЕСТКОСТИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ  
Неспрядько В.П., Черных Н.С., Ботвинко В.В., Горчарук И.Е.

Ключевые слова: электромиография мышц, функциональное состояние, жевательная мускулатура, лабильное замковое крепление, жесткий замок.

В статье проанализированы результаты исследования, которое позволило проследить влияние бюгельного протеза на аттачменах путем изучения функционального состояния жевательной мускулатуры после протезирования. Установлено, что ухудшение функционального состояния жевательной мускулатуры запротезированных пациентов частичными съёмными протезами на аттачменах мы обнаружили только в одной подгруппе. Пациенты этой подгруппы запротезированы частичными съёмными протезами с лабильной системой фиксации. Особенностью пациентов этой подгруппы было анатомическое строение беззубого участка альвеолярного отростка - 2,3 тип по Эльбрехту.

### Summary

THE FUNCTIONAL STATE OF MASTICATORY MUSCLES UNDER THE INFLUENCE OF CLASP DENTAL PROSTHESIS FIXED WITH ATTACHMENTS OF VARIOUS RIGIDITY DURING DENTAL PROSTHETIC CARE FOR PARTIALLY ADENTULOUS PATIENTS  
Nespryadko V.P., Chernykh N.S., Botvinko V.V., Horcharuk I.Ye.

Key words: muscle electromyography, functional status, chewing musculature, labile locking mount, rigid locking.

This paper presents the analysis of findings obtained by studying the effects produced by clasp denture fixed by attachments on the functional status of chewing musculature which might occur after the denture has been fitted. It has been found out the deterioration of the functional state of the masticatory musculature in the patients with partial removable dentures fixed with attachments is observed in one subgroup only. The patients of this subgroup had the partial dentures fixed with labile locking system. A special feature typical for this subgroup was a specific anatomical structure of a toothless portion of the alveolar process type 2.3 by Elbrecht.

УДК 616.314-003

**Ніколішина Е.В., Ніколішин І.А.**

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНІСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКИЙ ФЛЮОРОЗ ЗУБІВ ПРЯМИМИ ТА НЕПРЯМИМИ ВІНІРАМИ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Зуби за тяжких проявів флюорозу, які забарвлені в коричневий колір на фоні деструкції емалі, значно погіршують життєвий стан людини. Емаль зубів при флюорозі відрізняється від нормальної (інтактної) емалі своєю структурою, складом і властивостями. Тому під час лікування доцільно використовувати науково обґрунтовані методики відновлення зубів, уражених флюорозом. Ефективність запропонованих нами способів лікування флюорозу зубів апробовано в клініці. Для клінічного спостереження 50 хворих на тяжкий флюороз зубів були розподілені на дві групи. Пацієнтам першої групи зуби відновлені прямими вінірами. В другій групі – виготовлені непрямі керамічні вініри. Отримані результати дослідження дозволили впровадити розроблені способи лікування в стоматологічну практику.*

Ключові слова: флюороз, лікування.

Зміни зовнішнього вигляду зубів за тяжких проявів флюорозу, які забарвлені в коричневий колір на фоні деструкції емалі, значно погіршують життєвий стан людини.

Застосування сучасних технологій в стоматологічній практиці, а саме: розвиток хімії полімерів, новітніх адгезивних систем, удосконалення композитних матеріалів та керамічних мас, дозволяють розв'язати цю проблему за допомогою виготовлення прямих, непрямих чи комбінованих вінірів (А.В. Борисенко, В.П. Неспрядько, 2001; С.В. Радлінский, 2002; Алан Гилмор, 2004) [1,2,3].

Однак, з літературних джерел також відомо, що емаль зубів при флюорозі відрізняється від нормальної (інтактної) емалі своєю структурою, складом і властивостями (А.К. Ніколішин, 1999) [4].

Тому для отримання гарного та довготривалого результату лікування доцільно використовувати науково обґрунтовані методики відновлення зубів, уражених флюорозом.

### Мета дослідження

Проаналізувати ефективність лікування хворих на тяжкий флюороз зубів, що відновлені прямими та непрямими вінірами за запропонованими нами методиками.

### Матеріали та методи дослідження

Для клінічного спостереження були відібрані 50 хворих на тяжкий флюороз зубів віком від 17 до 34 років. Хворі були розподілені на дві групи.

Перед проведенням лікування всім пацієнтам проводили комплексне стоматологічне обстеження, яке передбачало загальноклінічні методи

дослідження (опитування, огляд) та спеціальні, а саме: визначення індексу КПВ, гігієнічного індексу за Федоровим - Володкіною, інтенсивності забарвлення емалі (ІЗ), показників омичного електричного опору (ОЕО) та порога збудженості пульпи. в динаміці обстеження та лікування за допомогою ЕОМ-2. Стан тканин пародонта оцінювали за допомогою проби Шіллера - Писарева. Оцінку проявів флюорозу зубів проводили за класифікацією, рекомендованою ВООЗ.

Пацієнтам першої групи - 28 хворих, 188 зубів були відновлені прямими вінірами. Для проведення реставрації ми використовували мікрогібридний композиційний матеріал світлового затвердіння Spectrum TPH фірми Dentsply та адгезивну систему Prime & Bond 2,0, яка не містить у своєму складі фтору.

За запропонованою нами методикою структурно змінений шар емалі зішліфоували на глибину 0,5-0,6 мм, проводили кондиціювання протягом 30 секунд, а кількість разів нанесення адгезиву збільшували (3-4 шари) до утворення на поверхні емалі плівки, інгібованої киснем («Спосіб лікування тяжких форм флюорозу зубів» деклараційний патент України на винахід №99063611 від 25.06.1999р.).

Таким чином, розроблений нами алгоритм дозволив отримати щільний та міцний контакт композиційного матеріалу зі структурно зміненою емаллю при тяжкому флюорозі.

Найближчі та віддалені результати лікування хворих першої групи оцінювали за загальноприйнятими клінічними критеріями оцінки реставрації USPHS (J. F. Cvar, C. Ryge, 1971) [5].

За даними критеріями "гарними" вважалися реставрації, в яких відновлена форма зуба, рельєф поверхні, колір отримали високу оцінку та не змінювалися протягом часу (показник "А"). "Задовільними" вважалися реставрації, при огляді яких виявляли незначні дефекти у вигляді потьмарення поверхні, шорсткості, змін кольору, які не потребували переробки і були усунені шляхом додаткової фінішної обробки (показник "В"). До "незадовільних" відносили ті реставрації, при оцінці яких відмічалися сколи композиційного матеріалу або глибокі дефекти на поверхні, порушення крайової прилеглості, зміни кольору, які потребували повторного відновлення (показник "С").

В другій групі спостережень - 32 пацієнти, було зафіксовано 205 непрямих вінірів, виготовлених із керамічної маси In-Ceram фірми Vita.

На противагу традиційному способу ми запропонували при препаруванні апроксимальних поверхонь зуба межу вініра виводити на оральну поверхню коронки. У пришийковій ділянці формувати уступ, а різальний край зуба препарувати з урахуванням зони центрального співвідношення та перекривати його на 2-3 мм «Спосіб препарування зубів, уражених тяжким флюорозом під керамічні вініри» деклараційний патент

України на корисну модель №15880 А від 06.02.2006р).

Таким чином були підвищені міцність і ретенція вініра, унеможливлене відколювання тонкої емалі по апроксимальних поверхнях та оклюзійному краю. Крім цього, така методика препарування дозволила контролювати зону контакту «зуб-вінір» з оральною поверхню.

Якість протезування керамічними вінірами оцінювали за запропонованими нами клінічними критеріями косметичного незнімного протезування, які відповідають вимогам клініки ортопедичної стоматології, а саме: анатомічна форма поверхні вініра, анатомічна форма краю вініра, крайове прилягання, крайове забарвлення, структура поверхні, кольоростабільність, оклюзія. На дані критерії отримано авторське право на твір (свідоцтво про реєстрацію №21349 від 23.07.2007р.). Критерії наведені в таблиці 1.

Для кожного тесту було виділено 3 ступені оцінки: «А» – «відмінно», «В» – «задовільно», «С» – «незадовільно», де показники «А» і «В» означали придатність вініра до експлуатації, а «С» – необхідність його заміни.

#### Результати та їх обговорення.

Під час первинного огляду пацієнтів першої групи "гарні" (показник А) результати спостерігали у 185 (98,4%) реставраціях зубів. У 3 (1,6%) зубах колір реставрації підібрати було дуже важко у зв'язку з ускладненнями раніше проведеного ендодонтичного лікування та аномалією положення окремих зубів. У цих випадках отримані результати були оцінені нами як "задовільні" (показник "В"). Показник «С» не зафіксовано.

Через рік оцінено 152 реставрації зубів. "Гарні" результати реставрації були відмічені в 140 (92,1%) випадках. "Задовільними" за критерієм крайової прилеглості були 7 (4,6%) реставрацій. У даних випадках під час інструментального огляду у пришийковій ділянці в декількох пунктах визначали затримку зонда та наявність хронічного локалізованого катарального гінгівіту. За критерієм шорсткості поверхні "задовільні" результати відмічені у 12 (7,9%) зубах. "Незадовільних" реставрацій, які відповідають показнику "С", не було.

В другій групі спостережень усі 205 вінірів, виготовлених непрямим способом, відразу та через тиждень після фіксації за всіма критеріями відповідали оцінці «А» - відмінно".

Через рік у другій групі хворих оцінено 193 керамічних вініри. Оцінці відмінно" за всіма клінічними критеріями відповідали 181 (94,5%) вінір. Оцінка „В” – задовільно” була в 12 (5,83%) випадках за критерієм крайового забарвлення. Неодоліки були виявлені по лінії контакту зуб – цемент – вінір у вигляді світложовтого крайового забарвлення. Незадовільних результатів, що відповідали показнику «С», не встановлено.

Таблиця 1  
Критерії косметичного незнімного протезування

Оцінка анатомічної форми поверхні Візуальне обстеження з використанням зонда, дзеркала і флоса (для оцінки контактної точки)	A	Анатомічна форма збережена повністю, відповідає груповій належності зуба, антропологічному типу, віку й індивідуальним особливостям. Наявність контактної точки
	B	Незначна невідповідність анатомічної форми чи контактної точки
	C	Значна невідповідність анатомічної форми чи порушення контактної точки, що призвели до травми пародонта
Оцінка анатомічної форми краю вініра Візуальне обстеження з використанням зонда, дзеркала (зонд пересувають від ясенної борозни через край вініра в напрямку до екватора)	A	Край вініра стає продовженням наявної анатомічної форми зуба, лінія переходу
	B	Наявні недостатність чи надлишок товщини краю вініра по вертикалі
	C	Наявні недостатність (уступ) чи надлишок (нависання) товщини краю вініра по горизонталі
Оцінка крайового прилягання вініра Візуальне обстеження з використанням зонда, дзеркала (зонд пересувають через край вініра вгору і вниз, визначають наявність чи відсутність щілини)	A	Межа переходу на візуальному та інструментальному огляді відсутня
	B	При зондуванні межа переходу відчувається, щілина відсутня
	C	При зондуванні визначається щілина, в якій фіксується зонд
Оцінка крайового забарвлення Візуальне обстеження з використанням зонда, дзеркала	A	Крайове забарвлення відсутнє
	B	Визначаються незначне світло-жовте забарвлення
	C	Визначається пігментація жовтого або коричневого кольору
Оцінка структури поверхні Візуальне обстеження з використанням зонда, дзеркала	A	Поверхня вініра гладенька, блискуча, мікрорельєфна
	B	Поверхня вініра шорстка, сприяє відкладанню зубного нальоту
	C	Поверхня вініра тріснута чи відколота
Оцінка кольороустійливості Візуальне обстеження з відстані 45–50 см	A	Колір відповідає кольорним та індивідуальним ознакам
	B	Наявна невідповідність тону кольору, яка задовольняє пацієнта
	C	Наявна невідповідність тону кольору, яка не задовольняє пацієнта і потребує переробки
Оцінка оклюзії Візуальне обстеження з використанням артикуляційного паперу і дзеркала	A	Порушень оклюзії немає
	B	Окклюзія порушена, піддається корекції в порожнині рота
	C	Окклюзія порушена, може призвести до розвитку травматичної і не піддається корекції в порожнині рота

Таким чином, запропоновані нами методики естетичного відновлення зубів, уражених тяжким флюорозом, достатньо ефективні. Необхідно зазначити, що обидва способи лікування потребують високого професіоналізму лікаря-стоматолога та матеріально-технічної бази стоматологічної установи.

Якщо оцінювати переваги та недоліки самих методик, можна зазначити наступне. Переваги першої методики це - відновлення ураженої поверхні зубів в один сеанс (за 6-8 годин) та відносна дешевизна. До недоліків необхідно віднести погіршення багатьох клінічних показників з часом, що пов'язано з властивостями майже всіх композиційних матеріалів (пористість, стирання, проникливість), що потребує періодичного (1-2 рази на рік) полірування поверхні реставрації. Крім цього, лінія з'єднання «зуб-вінір», що знаходиться на контактній поверхні з сусіднім зубом, обмежена для своєчасного візуального та інструментального контролю.

Перевагами другої методики є ідеальна естетика протягом всього терміну використання керамічного вініру. Недоліками можна вважати ви-

готовлення вінірів в декілька етапів, які потребують певного часу на технічну роботу (5-7 днів) та відповідні відвідування лікаря, а також, що конструкція достатньо дорого коштує.

### Висновки

Отже, прямі та непрямі вініри - це високоестетичний вид реставрації, щадний для тканин зуба і пародонта. Запропоновані способи лікування хворих на тяжкий флюороз зубів мають високу ефективність, а вибір методики залежить від можливостей як лікаря, так і пацієнта.

### Література

1. Борисенко А.В. Композиционные пломбировочные и облицовочные материалы в стоматологии / А.В. Борисенко, В.П. Неспрыдако. – К.: Книга плюс, 2001. – 200 с.
2. Радлинский С.В. Металлокерамика или композит? / С.В. Радлинский // Новости Dentsply. – 2002. – № 7. – С. 3-11.
3. Гилмор А. Эстетическая стоматология в Великобритании: керамика и композиты / А. Гилмор // Дент Арт. – 2004. – № 2. – С. 61-67.
4. Ніколішин А.К. Флюороз зубів / А.К. Ніколішин. – Полтава, 1999. – 135 с.
5. Cvar J.F. (USPHS) Criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials / J.F.Cvar, C. Ryge. – Washington DC: US Department of health, Education and Welfare, 1971. – 35 p.

### Резюме

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ФЛЮОРОЗОМ ЗУБОВ ПРЯМЫМИ И НЕПРЯМЫМИ ВИНИРАМИ  
Николишина Э.В., Николишин И.А.

Ключевые слова: флюороз, лечение.

Зубы с тяжелыми проявлениями флюороза, которые окрашены в коричневый цвет на фоне деструкции эмали, существенно ухудшают жизнь человека. Эмаль зубов при флюорозе отличается от нормальной (интактной) эмали своей структурой, составом и свойствами. Во время лечения необходимо использовать научно обоснованные методики восстановления зубов, пораженных флюорозом. Эффективность предложенных способов лечения флюороза зубов апробирована в клинике. Для клинического наблюдения 50 пациентов с проявлениями тяжелого флюороза зубов разделили на две

группы. Пациентам первой группы зубы восстановили прямыми винирами. Во второй группе изготовлены непрямые керамические виниры. Полученные результаты исследования позволили внедрить разработанные способы лечения в практическую стоматологию.

### Summary

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF DIRECT AND INDIRECT VENEERS IN CORRECTION OF SEVERE DENTAL FLUOROSIS

Nikolishyn E.V., Nikolishyn I.A.

Key words: dental fluorosis, veneers, enamel destruction.

Teeth with severe manifestations of dental fluorosis are of brown color due to the enamel destruction. This condition significantly affects person's life quality. Enamel affected with fluorosis is different from the normal (intact) enamel by its structure, composition and properties. The restoration of teeth affected by fluorosis requires the latest evidence-based techniques. The effectiveness of the methods suggested was tested in clinical practice. This study involved 50 patients with symptoms of severe dental fluorosis who were divided into two groups. The patients of the first group were subjected to direct teeth restoration with veneers. The patients of the second group were subjected to the indirect teeth restoration with ceramic veneers. The results obtained may recommend the introduction of the techniques studied into the dental practice.

УДК 616.314.8-053.4/.71-074(477.53)

Падалка А.І.

## ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ РОЗВИТКУ ТРЕТІХ МОЛЯРІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНАЛІЗУ КОМП'ЮТЕРНИХ ОРТОПАНТОМОГРАМ ПАЦІЄНТІВ М. ПОЛТАВА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Вступ. Дослідження закономірностей розвитку третіх молярів донині складає складну і далеко не вирішену проблему, що надзвичайно важливо для раннього виявлення ознак ускладнених форм прорізування і визначення лікувальної тактики. Мета роботи. Вивчити закономірності формування та розвитку третіх молярів за результатами аналізу комп'ютерних ортопантомограм. Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз 350 комп'ютерних ортопантомограм пацієнтів віком від 6 до 30 років, взятих із архіву рентгенологічного кабінету МДКСП м. Полтава за 2009-2010 роки. Аналізували розмір, форму та контури коронкової частини зуба, ступінь формування кореня, стан верхівки кореня. Результати дослідження. Після аналізу наявних у нас ортопантомограм ми виділили вісім стадій розвитку і формування для ТМ. Слід відзначити, що у деяких пацієнтів стадії розвитку ТМ відбуваються пізніше в порівнянні зі строками, наведеними в літературних джерелах. Висновок. У розвитку і формуванні ТМ існують такі ж стадії й терміни, як і в інших зубах. Отримані дані співпадають з дослідженнями інших авторів. Є всі підстави вважати, що мінералізація емалі зубів мудрості перед прорізуванням, а також дозрівання емалі після їх прорізування відбувається аналогічно з іншими зубами.*

Ключові слова: третій моляр, ортопантомограма, коронка зуба, корінь зуба.

*Робота є фрагментом комплексної НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація» (номер державної реєстрації 0111U006300).*

### Вступ

Дослідження закономірностей розвитку третіх молярів (ТМ) або зубів мудрості донині складає складну і далеко не вирішену проблему, що надзвичайно важливо для раннього виявлення ознак ускладнених форм прорізування і визначення лікувальної тактики [1]. Аналіз етапів розвитку та формування ТМ не менш важливий і для можливості використання ТМ, як *in situ*, так і після їх видалення за медичними показаннями для вивчення патогенезу і профілактики карієсу зубів, у тому числі й для тестування ефективності засобів захисту емалі від ушкодження карієсогенними агентами. Однак ці питання ще недостатньо опрацьовані.

На думку більшості дослідників середнім терміном початку формування зачатків ТМ слід вважати вік 6 років [2, 5], тоді як Н.П.Стадницька зі співавторами (2003) не виявили таких випадків у віковій групі молодше 7 років. Вони вважають, що при дотриманні загальних закономірностей розвитку, зачатки ТМ мають деякі особливості. До них відносяться, наприклад, терміни початку формування цих зубів. За їхніми даними, вони варіюють від 7 до 12 років. Зачатки зубів мудрості, що знаходяться на першій стадії розвитку, в більш ранні або більш пізні терміни виявлені в поодиноких випадках. Стадії формування і розвитку цих зубів у однієї і тієї ж людини також можуть мати значні відмінності [3].

Зачаток третього моляру формується в 5 років, у 8 років починається заплунування його жувальної поверхні, у 12 років закінчується внутрішньощелепне формування коронки. Період формування і росту їх коренів і періодонту настає після прорізування постійних зубів. Він триває близько 3,5-5 років, в залежності від групової належності зубів [4, 6].

Вивчення закономірностей розвитку ТМ дозволить з'ясувати чи ідентичні етапи формування та розвитку зубів мудрості іншим постійним молярам та обґрунтувати можливість використання ТМ в якості природної моделі для дослідження та профілактики карієсу зубів, як *in situ*, так і *in vitro*.

### Мета роботи

Вивчити закономірності формування та розвитку третіх молярів за результатами аналізу комп'ютерних ортопантомограм.

### Результати та їх обговорення

Проведено аналіз 350 комп'ютерних ортопантомограм пацієнтів віком від 6 до 30 років, взятих із архіву рентгенологічного кабінету МДКСП м. Полтава за 2009-2010 роки. За віковими групами пацієнти розподілені наступним чином:

- від 6 до 12 років – 93,
- від 12 до 18 років – 86,
- від 18 до 21 року – 65,
- від 21 до 30 років – 106.

Аналіз проводили за наступним алгоритмом.

1. Оцінка якості рентгенограми (контрастність, різкість, проєкційні спотворення – подовження, вкорочення зубів, повнота охоплення досліджуваної ділянки, зміни форми і розмірів щелеп).

2. Дослідження зуба:

- коронкова частина (розмір, форма, контури);
- корінь зуба (ступінь формування кореня, стан верхівки кореня).

Після аналізу наявних у нас ортопантомограм ми виділили вісім стадій розвитку і формування для ТМ.

Приклади архівних ортопантомограм наведені на рисунках 1 – 8.

1-ша стадія – формування фолікула зуба. Характеризується появою на рентгенограмі чітко обумовленого вогнища розрідження кісткової тканини округлої форми, оточеного тонким обідком (рис. 1).

2-га стадія – початок формування коронки зуба. Поява перших ознак мінералізації в області горбків. Контури горбків можуть зливатися або розташовуватися окремо один від одного (рис. 2).

3-тя стадія – коронка зуба сформована на  $1/2$  (рис. 3).

4-та стадія – коронка зуба сформована повні-

стю. На рентгенограмі визначається інтенсивна тінь емалі зуба, що облямовує дентин (рис. 4).

5-та стадія розвитку зуба – початок формування коренів. На цій стадії простежується добре мінералізована ділянка біфуркації коренів (рис. 5).

6-та стадія – корені зуба сформовані на  $1/2$  (рис. 6).

7-а стадія – формування коренів зуба на  $2/3$  довжини, верхівки не сформовані (рис. 7).

8-а стадія – завершення формування зуба, закриті верхівки коренів (рис. 8).

На наш погляд третю і четверту стадії розвитку ТМ варто об'єднати (корені зуба сформовані на  $1/2$  і на  $2/3$ ), тому що через невеликий розмір коронок зубів мудрості ці стадії часто досить складно розмежувати між собою. Але в той же час у сьомій стадії варто виділити стадію, коли верхівки коренів не закриті. Це виділення необхідне для орієнтації на ступінь дозрівання емалі ТМ і вибору методу лікування пульпіту й періодонтиту в цих зубах, а також як орієнтир закінчення активності прорізування цих зубів і можливість ретенції, їх затримці в альвеолярному відростку, як причина розвитку хронічного перикоронариту і, як сигнал до видалення. Слід відзначити, що у деяких пацієнтів стадії розвитку ТМ відбуваються пізніше в порівнянні зі строками, наведеними в літературних джерелах.

### Висновки

Таким чином, у розвитку і формуванні ТМ існують такі ж стадії й терміни, як і в інших зубах. Отримані дані співпадають з дослідженнями Т.А. Точиліної, Н.П. Стадницької, В.В. Рогинського та М.А. Стебелькової. Тому є всі підстави вважати, що мінералізація емалі зубів мудрості перед прорізуванням, а також дозрівання емалі після їх прорізування відбувається аналогічно з іншими зубами.

### Література

1. Андреищев А.Р. Взаимосвязь прорезывания и формирования корней боковых зубов нижней челюсти / А.Р. Андреищев, И.Г. Волков // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2002. – № 1-2. – С. 28-30.
2. Магид Е.А. Затруднённое прорезывание нижнего зуба мудрости и связанные с ним осложнения : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.А. Магид. – М., 1963. – 16 с.
3. Стадницкая Н.П. Особенности формирования и развития зачатков третьих моляров / Н.П. Стадницкая, В.В. Рогинский, М.А. Стебелькова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2003. – № 3-4. – С. 83-86.
4. Терапевтическая стоматология детского возраста / Ред. Л.А. Хоменко. – К., Книга плюс, 2007. – 816 с.
5. Точилина Т.А. План и прогноз ортодонтического лечения в зависимости от особенностей закладки и формирования постоянных зубов : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Т.А. Точилина. – М., 1985. – 23 с.
6. Хоменко Л.А. Клинико-рентгенологическая диагностика заболеваний зубов и пародонта у детей и подростков / Л.А. Хоменко, Е.И. Остапко, Н.В. Биденко. – К. : Книга плюс, 2004. – 200 с.



Рис. 1. Ортопантомограма пацієнта Б. – 7 років. Стадія формування фолікула зуба.



Рис. 2. Ортопантомограма пацієнта Н. – 10 років. Початок формування коронки зуба.



Рис. 3. Ортопантомограма пацієнта К. – 13 років. Коронка зуба сформована на  $\frac{1}{2}$ .



Рис. 4. Ортопантомограма пацієнта Г. – 15 років. Коронка зуба сформована повністю.



Рис. 5. Ортопантомограма пацієнта К. – 16 років. Початок формування коренів.



Рис. 6. Ортопантомограма пацієнта Д. – 17 років. Корені зуба сформовані на  $\frac{1}{2}$ .



Рис. 7. Ортопантомограма пацієнта П. – 19 років. Формування коренів зуба на  $\frac{2}{3}$  довжини, верхівки не сформовані.



Рис. 8. Ортопантомограма пацієнта В. – 22 роки. Завершення формування зуба, закриті верхівки коренів.

### Реферат

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНЫХ ОРТОПАНТОМОГРАМ ПАЦИЕНТОВ г. ПОЛТАВА

Падалка А.И.

Ключевые слова: третий моляр, ортопантомограмма, коронка зуба, корень зуба.

Исследование закономерностей развития третьих моляров по сей день составляет сложную и далеко не решенную проблему, что чрезвычайно важно для раннего выявления признаков осложненных форм прорезывания и определения лечебной тактики. Цель работы. Изучить закономерности форми-

рования и развития третьих моляров по результатам анализа компьютерных ортопантомограмм. Материал и методы исследования. Проведен анализ 350 компьютерных ортопантомограмм пациентов в возрасте от 6 до 30 лет, взятых из архива рентгенологического кабинета ГДКСП г. Полтава за 2009-2010 годы. Анализировали размер, форму и контуры коронковой части зуба, степень формирования корня, состояние верхушки корня. Результаты исследования. После анализа имеющихся у нас ортопантомограмм, мы выделили восемь стадий развития и формирования для ТМ. Следует отметить, что у некоторых пациентов стадии развития ТМ происходят позже по сравнению со сроками, приведенными в литературных источниках. Вывод. В развитии и формировании ТМ существуют такие же стадии и сроки как и в других зубах. Полученные данные совпадают с исследованиями других авторов. Есть все основания считать, что минерализация эмали зубов мудрости перед прорезыванием, а также созревание эмали после их прорезывания происходит аналогично с другими зубами.

### Summary

STUDY OF DEVELOPMENTAL PATTERNS OF THIRD MOLARS BASED ON ANALYSIS OF COMPUTER ORTHOPANTOMOGRAMS TAKEN FROM PATIENTS OF POLTAVA

Padalka A. I.

Key words: third molar, orthopantomogram, dental crown, root of the tooth.

**Introduction.** Studies of the regularities of third molars' development is still remaining a complicated and unresolved problem, which is essential for early detection of signs showing complicated eruption and for the definition of proper medical tactics. The purpose of the work is to study the patterns of formation and development of the third molars based on the analysis of computer orthopantomograms. **Material and methods.** The analysis of 350 computer orthopantomograms of patients aged 6 – 30 years, taken from the archives of the X-ray office of Poltava Municipal Pediatric Dental Policlinic for the period 2009-2010. The size, shape and contours of the tooth crown, the degree of formation of the root, and the state of the root apex were under careful study. **Results.** Having analyzed the orthopantomograms, we identified eight stages in the development and formation of third molars. It should be noted that in some patients the developmental stages of third molars occur later in comparison with the time fixed in the special literature. **Conclusions.** The stages in the formation and development of third molars correspond to the identical stages and time periods for other types of teeth. The findings coincide with studies of other authors. There is every reason to believe that the mineralization of the enamel before the eruption of wisdom teeth, as well as the maturation of enamel after eruption, is similar to other teeth.

УДК 616.314.3/4-74085.46

Попович І.Ю., Петрушанко Т.О.

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЯМОЇ РЕСТАВРАЦІЇ ДЕВІТАЛЬНИХ ФРОНТАЛЬНИХ ЗУБІВ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОКАНАЛЬНИХ ШТИФТІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В статті наведені результати клінічної оцінки відновлення зруйнованої коронкової частини девітальних різців з використанням різних способів прямого відновлення. Одержані дані показують, що максимальна клінічна ефективність виконаної прямої реставрації спостерігалась у пацієнтів, яким була проведена реставрація за допомогою скловолоконних та склопластикових штифтів. Використання вітчизняних склопластикових штифтів є більш пріоритетним за показником собівартості.*

Ключові слова: пряма реставрація, внутрішньоканальний штифт, фіксуючий цемент, девітальні різці.

Поширеність ускладненого карієсу в осіб різного віку продовжує залишатись високою. Прогноз лікування девітальних зубів значною мірою залежить від якості відновлення коронкової частини зуба, особливо в тих випадках, коли зруйновано понад ½ її величини. Реставрацію анатомічної форми коронки девітального зуба можливо здійснити прямим та непрямим способами [1]. Непряме відновлення базується на виготовленні покривної коронки на зуб після фіксації в ньому внутрішньоканального штифта або кукової вкладки [2,3]. Проведені клінічні дослідження реставрації зубів з використанням металевих внутрішньоканальних конструкцій із подальшим виготовленням покривної коронки виявили низку

недоліків таких конструкцій: нетривалі терміни функціонування; труднощі при заміні коронки; жорстке з'єднання коронкової частини з штифтом [4]. Використання кукових вкладок із подальшим покриттям їх штучною коронкою теж має недолік: наявність щілини між литою конструкцією та тканинами протезного ложа, що через деякий час може призводити до розцементування і конструкції, і розвитку вторинного карієсу. Також при цьому методі відновлення коронки зуба є висока ймовірність виникнення гальванічних явищ у порожнині рота [5]. Досить складним є видалення литої конструкції з кореня зуба без його ушкодження за необхідності повторного ендодонтичного лікування [6,7].

Прямий спосіб відновлення коронкової частини зруйнованого зуба позбавлений таких недоліків. Він передбачає реставрацію зуба сучасними композитними матеріалами із застосуванням внутрішньоканальних штифтів.

В останні роки великою популярністю користуються еластичні (скловолоконні) штифти, які на відміну від металевих забезпечують максимальну ретенцію філера в кореновому каналі зуба; не призводять до переломів кореня; мають модуль еластичності аналогічний модулю еластичності твердих тканин зуба, рівномірно розподіляють оклюзійне навантаження по всій довжині кореня та забезпечують гарний естетичний результат, особливості при реставрації зубів фронтальної групи [8,9].

#### Мета дослідження

Порівняння клінічної ефективності різних видів прямої реставрації зруйнованої коронкової частини девітальних фронтальних зубів у найближчі та віддалені терміни спостережень.

#### Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети нами виконана пряма реставрація зубів трьома способами із використанням різних типів внутрішньоканальних штифтів зруйнованої коронкової частини девітальних різців. Було сформовано три клінічні групи пацієнтів. В осіб першої групи (12 пацієнтів, 12 зубів) пряма реставрація зруйнованих коронок девітальних різців здійснена із використанням металевих анкерних титанових штифтів, які фіксували на склоізомерний цемент, модифікований композитом «Fuji plus» (GS, Японія), та фотополімерного матеріалу «Esthet X» («Dentsply» Великобританія). У другій групі пацієнтів (19 осіб, 26 зубів) зруйновану коронкову частину різців відновлювали за допомогою склопластикових штифтів «ПАСС» фірми «Еста» (Україна), зафіксованих на цемент адгезивний подвійної полімеризації «ЦАПО» («Еста», Україна), та фотополімерного матеріалу «Еста – 3» («Еста», Україна). У третій клінічній групі було 14 пацієнтів (16 зубів). Пряму реставрацію девітальних різців проводили в них за допомогою скловолоконних штифтів «J-dental», які фіксували на естетичний цемент подвійної полімеризації «Calibra» («Dentsply», Великобританія), та фотополімерного матеріалу «Esthet X» («Dentsply», Великобританія). Послідовність реставрації в першій групі пацієнтів відповідала загальноприйнятим положенням реставрації та фіксації штифтів і рекомендаціям фірм-виробників. У другій та третій групах реставрацію і фіксацію склопластикових і скловолоконних штифтів проводили за власним алгоритмом реставрації (патент на корисну модель №25206).

Клінічну оцінку реставраційних конструкцій девітальних різців проводили безпосередньо після реставрації, через 6 місяців, 1, 2 та 3 роки на основі загальноприйнятих рекомендацій (Чи-

каго 1994). Оцінку проводили за наступними клінічними критеріями: анатомічна форма, крайова адаптація, крайове забарвлення, шорсткість поверхні, контактний пункт, вторинний карієс. Критерій чутливості зубів до різних видів подразників не використовувався, оскільки відновлювались девітальні зуби.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Безпосередньо після реставрації зуби, які відновлювали за допомогою металевих анкерних штифтів (1 група), склопластикових «ПАСС» штифтів фірми «Еста» (2 група) та скловолоконних штифтів фірми «J-dental» (3 група), мали показник «Alfa» за такими критеріями реставрації: анатомічна форма, крайова адаптація, крайове забарвлення, шорсткість поверхні, контактний пункт та вторинний карієс. За колірною відповідністю пацієнти 1 групи мали показник «Bravo», а пацієнти 2 та 3 груп – «Oskar».

Через 6 і 12 місяців функціонування реставрацій змін критеріїв у 2 та 3 групах не відбулося. У першій групі через 6 місяців 8% (1 зуб) пацієнтів мали показник колірної відповідності «Charlie». Через 12 місяців після виконаних реставрацій цей показник у першій групі становив 16% (2 зуби). 25% пацієнтів через 6 місяців мали показник крайової адаптації та крайового забарвлення «Bravo», а через 12 місяців цей показник становив 32%.

Через 24 місяці після виконання реставрацій були одержані нижче наведені результати. Анатомічна форма, крайова адаптація, крайове забарвлення, вторинний карієс та контактний пункт у всіх трьох клінічних групах зубів мали показник «Alfa». Показник колірної відповідності в 1 групі пацієнтів становив «Bravo», у 2 і 3 групах – «Oskar». Критерій шорсткості поверхні в 1 групі склав 16% «Bravo» та 84% «Alfa», в 2 групі – 8% «Bravo» та 92% «Alfa», в 3 - 12% «Bravo» та 88% «Alfa».

Через 3 роки після виконання реставрацій були одержані наступні результати. Анатомічна форма, крайова адаптація, вторинний карієс та контактний пункт у всіх трьох клінічних групах зубів мали показник «Alfa». Показник крайового забарвлення у першій групі пацієнтів становив 16% «Bravo» та 84% «Alfa», в 2 – 8% «Bravo» та 92% «Alfa», в 3-й групі – 12% «Bravo» та 88% «Alfa». Критерій шорсткості поверхні в 1 групі становив 24% «Bravo» та 76% «Alfa», в 2 групі – 16% «Bravo» та 84% «Alfa», в 3 групі – 18% «Bravo» та 82% «Alfa».

#### Висновки

Найближчі та віддалені результати клінічної оцінки реставрації девітальних різців свідчать про доцільність використання склопластикових та скловолоконних штифтів для відновлення коронкової частини девітальних різців. Використання вітчизняних «ПАСС» штифтів, силеру «Еста» та композиту «Еста-3» пріоритетніше за

показником собівартості. Виконана за розробленим власним запатентованим алгоритмом реставраційна конструкція девітальних різців відповідає вимогам не тільки естетичним, а й біомеханічним законам, оскільки дозволяє раціонально розподілити жувальний тиск на зубощелепний сегмент та забезпечити тривале повноцінне фізіологічне функціонування зубопародонтального комплексу, особливо у віддалені терміни клінічних спостережень.

### Література

1. Полевая Н.П. Сравнительная характеристика методов прямой реставрации твердых тканей зубов / Н.П. Полевая // Стоматолог. – 2007. – № 9. – С. 5-13.
2. Капотина Т.Н. Математическое обоснование к использованию культовой штифтовой вкладки с «воротничком» при разрушении корней зубов ниже уровня десны / Т.Н. Капотина, В.М. Семенов, К.К. Яковлев // Вестник Омского университета. – 1996. – Вып. 2. – С. 17-19.

3. Копейкин В.Н. Восстановление разрушенной коронки многокорневых зубов / В.Н. Копейкин, М.В. Малик, В.И. Салиев // Стоматология. – 1987. – № 4. – С. 56-57.
4. Прохоров С.Л. Экспериментальное исследование функциональных свойств литых коронково-корневых вкладок / С.Л. Прохоров // Современная стоматология. – 2006. – № 4. – С. 125-130.
5. Morgano S.M. Clinical success of cast metal posts and cores / S.M. Morgano, P. Milot // J. Prosth. Dent. – 1993. – № 70. – P. 11-16.
6. Макеев В.Ф. Литые культовые вкладки и стандартные штифтовые конструкции в сравнительном аспекте / В.Ф. Макеев, В.А. Годованый, А.И. Годована // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 144-149.
7. Ермилов Д.А. Канал запломбирован. Что делать дальше? / Д.А. Ермилов // Клиническая эндодонтия. – 2007. – Т. 1, № 1-2. – С. 80-90.
8. Terry D.A. Изготовление реставраций на основе корневых штифтов // D.A. Terry // Новое в стоматологии. – 2006. – № 4. – С. 16-25.
9. Агеенко А.М. Применение внутрикорневых штифтовых конструкций в практике врача-стоматолога / А.М. Агеенко // Стоматолог. – 2006. – № 1. – С. 19-27.

### Реферат

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЯМОЙ РЕСТАВРАЦИИ ДЕВИТАЛЬНЫХ ФРОНТАЛЬНЫХ ЗУБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИКАНАЛЬНЫХ ШТИФТОВ

Попович И.Ю., Петрушанко Т.А.

Ключевые слова: прямая реставрация, внутриканальный штифт, фиксирующий цемент, девитальные резцы.

В статье приведены результаты клинической оценки восстановления разрушенной коронковой части девитальных резцов с использованием различных способов прямого восстановления. Полученные данные показывают, что максимальная клиническая эффективность проделанной прямой реставрации наблюдалась у пациентов, которым была проведена реставрация с помощью стекловолоконных и стеклопластиковых штифтов. Использование отечественных стеклопластиковых штифтов является более приоритетным по показателю себестоимости.

### Summary

CLINICAL EFFICIENCY OF DIRECT RESTORATION OF NON-VITAL ANTERIOR TEETH BY DIFFERENT TYPES OF NARROW-CANAL PINS.

Popovich I.Yu., Petrushanko T.A.

Key words: direct restoration, intracanal files, fixing cement, devitalized incisors.

The paper presents the results of clinical evaluation of the restoration of destroyed crowns of devitalized incisors by applying different methods of direct restoration. The data obtained show that the maximum clinical efficacy of direct restoration is observed in patients whose crowns were subjected resorted by fiber-glass and glass-plastic files. Application of homegrown glass-plastic pins is more priority in terms of prime cost.

УДК 616.314-002.4-053.4/.5

**Поліщук Т.В.**

## АНАЛІЗ УРАЖЕНОСТІ КАРІЄСОМ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ М. ПОЛТАВА

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Вивчено стоматологічну захворюваність дітей в дошкільних закладах та школах в м. Полтава. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей 12 років різко зростає у порівнянні із 6-річними і складає  $63\% \pm 4,7$ , а його інтенсивність –  $1,5 \pm 0,14$  зуба на одного обстеженого. За визначеннями нами показниками згідно рекомендаціям ВООЗ, 1989, така ураженість відповідає низькому рівню захворюваності карієсом. У підлітків 15 років нами визначено достовірне зростання поширеності карієсу зубів до  $81 \pm 3,8\%$  та його інтенсивності – до  $2,8 \pm 0,25$  зуба на одного обстеженого ( $p < 0,05$ ). Проведене нами обстеження дітей 6-ти, 12-ти, 15-ти років м. Полтава свідчить про зростання рівня ураженості карієсом, що відбулося за останні 20 років, а збільшення кількості дітей, що потребують санації, вимагає застосування активних профілактичних заходів та посилення санітарно-освітньої роботи із батьками та дітьми.*

Ключові слова: діти, поширеність карієсу, інтенсивність карієсу.

Ураженість карієсом дитячого населення залежить від комплексу факторів: рівня організації первинної профілактики, якості харчування, зокрема, від культури споживання вуглеводів, екологічних та біохімічних особливостей навколишнього середовища, соціально-економічного рівня

життя населення [1,2,3]. Негативні зміни екологічних та соціально-економічних умов, в яких відбувається формування дитячого організму, призводить до збільшення кількості стоматологічних захворювань.

Саме тому періодичні стоматологічні обстеження надають основу для оцінки існуючого стану захворюваності та змін, що відбуваються за певний період, а також потреби у стоматологічній допомозі на найближчий час. Проведені в попередні роки обстеження характеризують ураженість карієсом зубів дітей м. Полтава як таку, що відповідає дуже низькому рівню захворюваності за критеріями ВООЗ, 1989[4]. Тому оцінка змін показників карієсу тимчасових та постійних зубів у дітей, що відбулися за останні роки, надасть можливість внести корекцію у програми профілактичних заходів.

#### Мета дослідження

Вивчити показники карієсу зубів у дітей та підлітків м. Полтава, оцінити їх рівень у порівнянні із попередніми роками та визначити потребу в санації.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами було проведено стоматологічне обстеження дітей дитячого садка № 83, спеціалізованої школи № 3, загальноосвітньої школи № 19 м. Полтава. Обстеження проводили за методикою ВООЗ, 1989, результати фіксували в картах об-

стеження. У всіх обстежених визначали наступні показники: поширеність карієсу тимчасових та постійних зубів, інтенсивність карієсу за індексами кп, КПВ+кп, КПВ, ступінь активності карієсу, потребу в санації. Отримані при стоматологічному обстеженні дані були співставлені із даними щодо поширеності та інтенсивності карієсу в дітей м. Полтава за 1994-1995 рр. [4]. Для проведення порівняння із усього оглянутого контингенту шляхом випадкового відбору нами було сформовано 3 групи по 105 дітей 6-ти, 12-ти та 15-ти річного віку. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики [5].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено (табл.1), що поширеність карієсу тимчасових зубів у 6-річних дітей складала 60%. Середня його інтенсивність дорівнювала  $2,0 \pm 0,22$  зуба на одного обстеженого. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей 6 років складала  $3 \pm 1,7\%$ , а інтенсивність карієсу дорівнювала  $0,05 \pm 0,03$  зуба.

Таблиця 1  
Захворюваність карієсом тимчасових та постійних зубів у дітей м. Полтава

Вік (років)	Поширеність карієсу, %			Інтенсивність карієсу, зуби		
	кп	КПВ+кп	КПВ	кп	КПВ+кп	КПВ
6	$60,0 \pm 4,8$	$61,0 \pm 4,8$	$3,0 \pm 1,7$	$2,0 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,22$	$0,05 \pm 0,03$
12	$45,0 \pm 4,9$	$79,0 \pm 7,8$	$63,0 \pm 4,7$	$1,0 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,21$	$1,5 \pm 0,14$
15	—	—	$81,0 \pm 3,8$	—	—	$2,8 \pm 0,25$

Поширеність карієсу тимчасових зубів у 12-річних дітей вірогідно знижується у порівнянні із 6-річними і складає  $45 \pm 4,9\%$ , а інтенсивність знизилась до  $1,0 \pm 0,13$  зуба на одного обстеженого. Така динаміка пов'язана із фізіологічною зміною каріозних тимчасових молярів премоларів. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей 12 років різко зростає у порівнянні із 6-річними і складає  $63 \pm 4,7\%$ , а його інтенсивність –  $1,5 \pm 0,14$  на одного обстеженого. За визначеними нами показниками згідно рекомендаціям ВООЗ, 1989, така ураженість відповідає низькому рівню захворюваності карієсом.

У підлітків третьої вікової групи (15 років) нами визначено достовірне зростання поширеності постійних карієсу зубів до  $81 \pm 3,8\%$  та його інтенсивності – до  $2,8 \pm 0,25$  зуба на одного обстеженого (табл.1).

Порівнюючи отримані нами при обстеженні дітей 6, 12, та 15 років дані щодо показників карієсу тимчасових та постійних зубів із даними попередніх років, ми виявили зростання ураже-

ності карієсом постійних зубів (табл.2).

Діти 6-річного віку, оглянуті нами, та ті, що обстежувалися 20 років назад, не мали вірогідних відмінностей у показниках поширеності та інтенсивності.

У дітей 12 років поширеність вірогідно зросла з  $47,97 \pm 4,5\%$  до  $63,0 \pm 4,7\%$ , а інтенсивність з  $1,09 \pm 0,14$  до  $1,5 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ). Порівняльний аналіз показав, що рівень ураженості карієсом постійних зубів за 20 років змінився з дуже низького до низького за класифікацією ВООЗ.

Виходячи із того факту, що рівень ураженості у дітей 6-річного віку не змінився, можемо припустити, що погіршення стану карієсрезистентності відбувається за рахунок процесів, що впливають на мінералізацію зубів безпосередньо після прорізування. На нашу думку, це пов'язано із посиленням карієсогенної ситуації в порожнині рота за рахунок неконтрольованого вживання більшої кількості вуглеводів сучасними школярами.

Таблиця 2  
Показники карієсу у дітей м. Полтава

Вік (років)	КПВ, %		p	Інтенсивність, КПВ		P
	1994 р.	2014 р.		1994 р.	2014 р.	
6	$2,81 \pm 0,25$	$3,0 \pm 1,7$	$> 0,05$	$0,06 \pm 0,003$	$0,05 \pm 0,03$	$> 0,05$
12	$47,97 \pm 4,5$	$63,0 \pm 4,7$	$< 0,05$	$1,09 \pm 0,14$	$1,5 \pm 0,14$	$< 0,05$
15	$73,02 \pm 3,85$	$81,0 \pm 3,8$	$< 0,05$	$2,47 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,25$	$> 0,05$

У 15-ти річних дітей нами констатований ріст поширеності з  $73,02 \pm 3,85\%$  до  $81,0 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ) та інтенсивності із  $2,47 \pm 0,2$  до  $2,8 \pm 0,25$  зуба на одного обстеженого ( $p > 0,05$ ). Таким чином, ми можемо констатувати ріст захворюваності на карієс постійних зубів у дітей м. Полтава, що відбулися за останні 20 років.

З віком зростає кількість дітей із високою активністю карієсу (табл.3). Так, у 27 дітей 6 років

( $25,7\% \pm 4,3$ ) була визначена компенсована форма карієсу (КФК), у 25 ( $23,8\% \pm 4,2$ ) - субкомпенсована форма карієсу (СФК), у 11 ( $10,5\% \pm 3,0$ ) - декомпенсована форма карієсу (ДФК). Із 105 дітей 42 особи ( $40\% \pm 4,8$ ) не мали захворювань твердих тканин зуба (карієс та його ускладнення). Згідно отриманих даних 49 ( $46,6\% \pm 4,9$ ) дітей потребували санації.

Таблиця 3  
Розподіл обстежених дітей за ступенем активності карієсу

Вік	Кількість	КФК		СФК		ДФК		Здорові діти		Потребують санації	
		Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
6	105	27	$25,7 \pm 4,3$	25	$23,8 \pm 4,2$	11	$10,5 \pm 3,0$	42	$40 \pm 4,8$	49	$42 \pm 4,8$
12	105	35	$33 \pm 4,6$	37	$35,57 \pm 4,7$	8	$7,62 \pm 2,6$	25	$23,81 \pm 4,2$	35	$33 \pm 4,6$
15	105	48	$45,7 \pm 4,9$	23	$21,9 \pm 4,0$	15	$14,4 \pm 3,4$	19	$18 \pm 3,7$	60	$57 \pm 4,8$
$p_{6-12}$			$> 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$		$< 0,05$
$p_{12-15}$			$< 0,05$		$< 0,05$		$< 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$
$p_{6-15}$			$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$		$< 0,05$

У 12-ти річних дітей нами визначений вірогідний ріст частки дітей із СФК та значне зменшення кількості здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

У підлітків 15-річного віку визначене достовірне зростання частки таких, що мають ДФК – до  $14,4 \pm 3,4\%$ , та таких, що потребують санації при одночасному зменшенні кількості здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

Загрозливою ознакою є той факт, що з віком обстежених зменшується кількість таких, що не мають ураженість карієсом зубів: від  $40 \pm 4,8\%$  у 6 років, до  $18 \pm 3,7$  у 15-ти річному віці ( $p < 0,05$ ).

Загалом дані обстеження свідчать про те, що серед 315 дітей організованих колективів м. Полтава встановлено, що менша третина ( $27,3\%$ ) були з інтактними зубами, а  $45,7\%$  школярів потребували санації.

### Висновки

Аналіз даних проведеного нами обстеження дітей 6, 12 та 15 років м. Полтава свідчить про

### Реферат

АНАЛИЗ ПОРАЖЕННОСТИ КАРИЕСОМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ Г. ПОЛТАВА

Полищук Т.В.

Ключевые слова: дети, распространенность кариеса, интенсивность кариеса.

Изучена стоматологическая заболеваемость детей в дошкольных учреждениях и школах в г. Полтава. Распространенность кариеса постоянных зубов у детей 12 лет резко возрастает по сравнению с 6-летними и достигает  $63\% \pm 4,7$ , а его интенсивность -  $1,5 \pm 0,14$  зуба на одного обследованного. По определенным нами показателями согласно рекомендациям ВОЗ, 1989, такая пораженность соответствует низкому уровню заболеваемости кариесом. У подростков 15 лет нами определено достоверное увеличение распространенности кариеса зубов до  $81 \pm 3,8\%$  и его интенсивности - до  $2,8 \pm 0,25$  зуба на одного обследованного ( $p < 0,05$ ). Проведенные нами обследования детей 6-ти, 12-ти, 15-ти лет г. Полтава свидетельствуют о росте уровня пораженности кариесом что произошло за последние 20 лет, а увеличение количества детей, которые нуждаются в санации, требует применения активных профилактических мероприятий и усиления санитарно-просветительной работы с родителями и детьми.

### Summary

ANALYSIS OF CARIES PREVALENCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Polishchuk T.V.

Key words: children, dental caries, prevalence rate, caries intensity.

This research is aimed to study the prevalence of dental caries in 315 children of 6, 12 and 15 years dwelling in the city of Poltava. The prevalence of dental caries in permanent teeth in children aged 12 increases sharply compared to 6-year-olds and makes up  $63\% \pm 4,7$ , and its intensity is of  $1,5 \pm 0,14$  tooth

per a surveyed person. An index of caries affection (WHO guidelines, 1989) was detected to correspond to a low level of caries prevalence. 15 year adolescents were observed to demonstrate reliable increase in the prevalence of dental caries up to  $81 \pm 3.8\%$  and its intensity up to  $2.8 \pm 0.25$  teeth per a surveyed person. The conducted survey of children aged 6, 12 and 15 years of Poltava indicates an increase in the caries prevalence, which has occurred over the past 20 years, and the elevation in the number of children who need oral sanitation. This requires the implementation of effective preventive measures to strengthen health education of parents and children.

УДК 617.52 – 002.5 – 036.1

**Сідаш Ю.В., Бублій Т.Д.**

## **ПЕРВИННА ДІАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ПРИЙОМІ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

*Захворюваність населення України на всі форми активного туберкульозу невинно зростає. У зв'язку з скороченням профілактичних флюорографічних обстежень, більш 50% хворих туберкульозом виявляється в закладах загальної лікувальної мережі за зверненням. У статті описаний клінічний випадок туберкульозного вовчака, діагностований первинно на стоматологічному прийомі. Враховуючи складність в діагностиці, різноманітність клінічних проявів, лікарю необхідно розглядати кожного пацієнта як потенційного носія інфекції та приймати всі заходи безпеки по попередженню її розповсюдження. Особливу увагу звертати на осіб з легеневою формою захворювання, так як порожнина рота стає воротами інфекції.*

Ключові слова: туберкульозний вовчак, діагностика, порожнина рота.

### **Вступ**

Відомо, що туберкульоз – хронічне специфічне інфекційне захворювання, збудником якого є мікобактерії туберкульозу. За даними ВООЗ за 1996р., третина населення у світі інфікована. Смертність від цієї недуги досягає 6 відсотків летальних випадків від усіх захворювань у світі [1]. У 2007 році нараховували 13,7 мільйонів зареєстрованих випадків хронічного активного туберкульозу, 9,3 мільйони нових випадків захворювання і 1,8 мільйони випадків смертності, головним чином у країнах, що розвиваються [2]. В Україні епідемія туберкульозу була зареєстрована у 1995 році і її масштаби постійно зростають. Захворюваність населення України на всі форми активного туберкульозу за перше півріччя 2010 року склала 72,7 випадків на 100 тис. населення. Щорічна кількість хворих на туберкульоз невинно зростає. Кількість виявлених хворих на туберкульоз у 2005 році становила 39608 випадків, у 2009 році – 32424 випадків і така ж сама кількість хворих не знають про свою недугу [3].

Складне соціально-економічне становище, що склалося у державі за останні десятиліття, сприяло збільшенню числа хворих на туберкульоз. Це явище пов'язано із зниженням резистентності організму людини не тільки з впливом навколишнього середовища, генетичною обумовленістю, а й вживання алкоголю, наркотиків, тютюнопаління, імуносупресивних препаратів, зловживання психоактивними речовинами особливо при ВІЛ-інфекції [4]. Деякі патологічні стани збільшують ризик зараження туберкульозом, до них відносять: СНІД; хронічний алкоголізм, наркоманія; хронічні неспецифічні захворювання трахеї, бронхів, легень та гострі захворювання із

затяжною течією; травми грудної клітини, полосні операції; виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки; цукровий діабет, аутоімунні захворювання з гормонотерапією та інші.

Погіршення епідеміологічного стану по туберкульозу виявлено у збільшенні захворюваності та обважнює течію. Одним із факторів, що впливають на дану ситуацію в нашій країні, є зміна характеру виявлення. У зв'язку з скороченням профілактичних флюорографічних обстежень населення, більш 50% хворих туберкульозом виявляється в закладах загальної лікувальної мережі за зверненням, це призводить до запізнілої діагностики [5,6,7].

Загострилась проблема надання стоматологічної допомоги у зв'язку із складністю виявлення та діагностики даного захворювання. Лікар-стоматолог повинен глибоко вникнути в суть основного – фонового захворювання і загального статусу хворого. Необхідність у превентивних заходах, щоб уникнути передачі інфекції від пацієнта до персоналу, попередити розповсюдження інфекції в самому лікувально-профілактичному закладі є актуальною. На стоматологічному прийомі все частіше зустрічаються пацієнти з послабленим імунітетом (особи, що отримали променеву і хіміотерапію, що знаходяться на обліку в наркологічному, онкологічному, протитуберкульозному диспансерах), які складають групи підвищеного ризику як при передачі інфекції так і чутливості до неї. Тому лікарю необхідно розглядати кожного пацієнта як потенційного носія інфекції та приймати всі заходи безпеки по попередженню її розповсюдження. Особливу увагу звертати на осіб з легеневою формою захворювання, так як порожнина рота стає воротами інфекції [8].

### Мета дослідження

Встановити клінічний діагноз пацієнту та звернути увагу лікарів стоматологічного та загального профілю на актуальність цієї проблеми.

Наводимо невелику виписку історії нашого клінічного випадку: 26.02.2014 р. на кафедру терапевтичної стоматології звернувся хворий В., 47 років зі скаргами на сухість, печію слизової оболонки порожнини рота, що посилюється під час прийому їжі. Працює підсобним робітником, одружений, має доньку. Режим харчування нерегулярний. Десять років назад мав проблеми з алкоголем. На даний момент закодований, ма-

теріально забезпечений. Було переливання крові 17 років назад, хворів на гепатит В.

Хворий звичайної статури, лімфовузли незначно збільшені, щільно-еластичної консистенції, не спаяні з оточуючими тканинами, температура тіла не підвищена. Шкіра обличчя звичайного кольору, помірно волога. Червона облямівка губ суха, вкрита дрібними лусочками. Порожнина рота не санована. На слизовій оболонці нижньої губи спостерігаються поодинокі бугорки жовто-червоного кольору, м'які, безболісні при пальпації (рис.1).

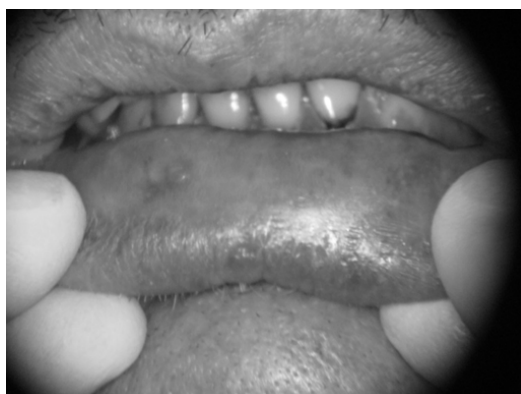


Рис.1. На слизовій оболонці нижньої губи поодинокі бугорки (люпомы) жовто-червоного кольору, м'які, безболісні (позитивний симптом яблучного желе), сухість СО.

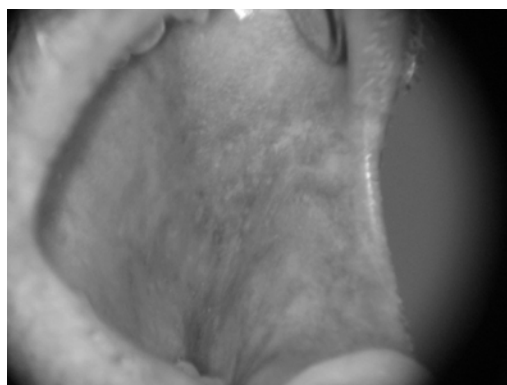


Рис.2. Гіперемія, гіперкератоз слизової оболонки кута рота.



Рис.3. На слизовій оболонці піднебіння ділянки гіперемії та блідо-рожеві бугорки.

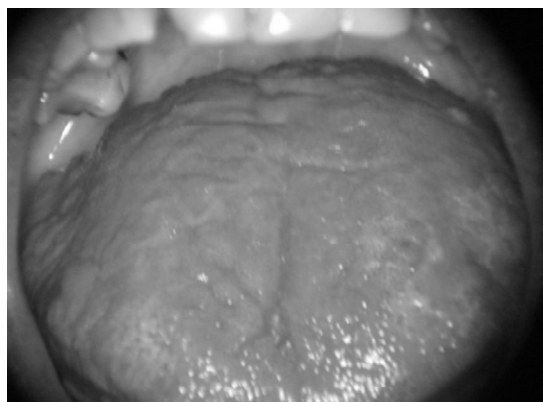


Рис.4. На слизовій оболонці язика ділянки десквамації, ліхеноїдні висипи, що нагадують картину «географічного язика», з обох боків ерозивні поверхні мілких бугорків, що злилися.

На тлі набряку і гіперемії слизовій оболонці щік простежуються окремі горбики, які являють собою сосочкові розростання, вкриті помутнілим епітелієм (рис.2). На щільній слизовій оболонці піднебіння, на гіперемованому фоні елементи ураження діаметром 1-3 мм жовто-червоного кольору, що підносяться над поверхнею (рис.3). Позитивний симптом Поспелова та симптом яблучного желе.

Язик збільшений в розмірі, набряклий, ниткоподібні сосочки язика гіпертрофовані та нагадують лехіноїдні реакції. На спинці язика помітні

дифузно розсіяні горбики (рис.4).

При мікроскопічному дослідженні виявлена кокова мікрофлора, поодинокі клітини грибів *Candida*, актиноміцети, лейкоцити, переважно нейтрофіли до 25 клітин у полі зору. Фагоцитоз слабо виражений. В аналізі крові спостерігається зниження гемоглобіну (130 г/л), лейкоцитоз (11 x10.9) та збільшення ШОЕ (25 мм/год).

На основі проведених клінічних та лабораторних методів обстеження ми поставили хворому попередній клінічний діагноз: туберкульозний вовчак, бугоркова форма за І.Г. Лукомським. То-

му запропонували хворому звернутися до лікаря-фтизіатра у туберкульозний диспансер для більш детального обстеження і встановлення остаточного діагнозу.

Таким чином, за клінічними проявами в ділянці тканин порожнини рота і шкіри обличчя можна поставити попередній діагноз на прийомі у лікаря-стоматолога. При підозрі на туберкульоз хворого слід без зволікання направити на консультацію і обстеження в спеціалізоване протитуберкульозну установу, де буде поставлений остаточний діагноз. Туберкульозне ураження порожнини рота і всієї зубощелепної системи повинно розглядатися як прояв туберкульозної інфекції, тому лікування необхідно проводити комплексно з врахуванням загального стану хворого і продовжуватися гігієнічними, терапевтичними та іншими міроприємствами.

### Висновки

Поряд з діагностичною значимістю виявленого симптомокомплексу туберкульозу в порожнині рота роль стоматолога спільно з лікарем-фтизіатром, інфекціоністом вельми важлива і повинна відбуватися на фоні загального лікування з тактикою місцевого лікування порожнини рота особливо усунення одонтогенних вогнищ

інфекції, усунення травмуючих факторів, застосування протизапальної терапії, кератопластичних засобів для регенерації ерозивних уражень, відновлення дефектів зубних рядів і навчити хворих систематичній гігієні порожнини рота.

Основними принципами роботи у всіх стоматологічних установах повинні бути чистота, стерильність і дезінфекція. Тому не слід забувати про асептику та індивідуальний професійний захист.

### Література

1. Дзісь Є.І. Туберкульоз / Дзісь Є.І. – К. : Здоров'я, 1994. – 45 с.
2. Зейналова Н.В. Принципы и тактика оказания стоматологической помощи больным туберкулезом легких / Н.В. Зейналова // *Світ медицини та біології*. – 2012. – № 4. – С. 18-21.
3. Ярова С.П. Особливості перебігу запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки на тлі туберкульозу / С.П. Ярова, Я.О. Коваленко, А.С. Максютенко // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 2. – С. 104-107.
4. Галинская Л.А. Туберкулез / Галинская Л.А. – Ростов-на-Дону, 2000. – 113 с.
5. Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология / Максимовский Ю.М. – Москва : Медицина, 2002. – С. 473-481.
6. Мишин В.Ю. Туберкулез полости рта и костей лицевого черепа / В.Ю. Мишин, А.В. Митронин // *Методические рекомендации*. – Москва, 2003. – 63 с.
7. Перельман М.И. Консультация врача. Фтизиатрия / Перельман М.И. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 57-65.
8. Банченко Г.В. Особенности лечения заболеваний полости рта у больных туберкулезом / Г.В. Банченко, Г.М. Флейшнер, К.А. Суворов // *Клиническая стоматология*. – 2012. – № 1. – С. 22-27.

### Реферат

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ

Сидаш Ю.В., Бублий Т.Д.

Ключевые слова: туберкулезная волчанка, диагностика, полость рта.

Заболеваемость населения всеми формами активного туберкулеза постоянно растет. В связи с сокращением профилактического флюорографического исследования более 50% больных туберкулезом выявляются по обращаемости в учреждениях общей медицинской практики. В статье описан клинический случай туберкулезной волчанки, первично диагностируемый на стоматологическом приеме. Учитывая трудности в диагностике, целый ряд клинических проявлений, врачу необходимо рассматривать каждого пациента как потенциального носителя инфекции и принимать все меры профилактики для предотвращения его распространения. Особое внимание уделять лицам с легочной формой заболевания, так как полость является воротами инфекции.

### Summary

PRIMARY DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AT A DENTAL CHECKUP

Sidash Yu.V., Bubliy T.D.

Key words: lupus, diagnosis, oral cavity.

The incidence rate of all forms of active tuberculosis is constantly growing among the population of Ukraine. Because of the reduction of preventive fluorographic study more than 50% of TB patients are found out by the health care professionals of general medical practice. This article describes a clinical case of tuberculosis lupus which was diagnosed first at the dental checkups. Taking into account the difficulties in making the diagnosis as well as a number of clinical symptoms, a physician has to consider every patient as a potential carrier of the infection and to take all preventive measures to prevent its spread. Particular attention is paid to persons with pulmonary disease, since the cavity is a site of entry.

УДК 616.31-053.5 "32"

Череда В.В., Петрушанко Т.О., Мамонтова Т.В.

## ВПЛИВ СЕЗОННОСТІ НА СТАН ІМУНОМІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", Полтава

*Дослідження проведене з метою вивчення особливостей сезонних змін мікробіоценозу ясенної рідини та їх зв'язку з хронофізіологічною динамікою місцевого гуморального імунітету осіб молодого віку залежно від їх стоматологічного статусу. Проведене загальноприйняте клінічне обстеження порожнини рота, мікробіологічне дослідження ясенної рідини, кількісне визначення slgA та лізоциму у ротовій рідині 182 особам віком 19-29 років в осінній та весняний періоди року. В результаті комплексних сезонних досліджень виявлені особливості часової організації показників імунного статусу та складу ясенної біоплівки порожнини рота в осіб з різним стоматологічним статусом. Навесні спостерігається розбалансування гомеостатичних механізмів у вигляді пригнічення місцевого гуморального імунітету, збільшення мікробної колонізації, появи дисбіотичних порушень порожнини рота порівняно з осіннім періодом року. Виявлений дисбаланс між збільшеним мікробним навантаженням порожнини рота та супресією місцевого імунітету сприяє формуванню та диференціації зубної біоплівки, розвитку запального процесу та демінералізації емалі зубів.*

Ключові слова: сезонність, мікробіоценоз, імунітет, гінгівіт, карієс.

*Наведене наукове дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» "Визначити роль запальних захворювань зубо-щелепного апарату в розвитку хвороб, пов'язаних із системним запаленням", № державної реєстрації 0112U001538.*

### Вступ

Відомо, що більшість фізіологічних показників схильні до ритмічних змін. Структурна впорядкованість біологічної системи і ритмічність процесів, що відбуваються в ній, на разі являють собою комплексний об'єкт сучасного наукового аналізу [1]. Дослідження часової організації функціонування важливих систем організму і їх регуляції є перспективним напрямком сучасної науки. Порушення структури біологічних ритмів фізіологічних функцій організму має важливе значення для ранньої діагностики, розуміння патогенезу і механізмів виникнення захворювань [2,3].

Порожнина рота являє собою екологічну систему, яку заселяють різні види мікроорганізмів. Склад резидентної мікрофлори може змінюватися під впливом різних несприятливих факторів, що знижують захисні механізми організму [4,5]. В результаті виникають кількісні і якісні зсуви в популяції мікроорганізмів екосистеми порожнини рота, що може призвести до розвитку запальних захворювань тканин пародонта та карієсу. Гомеостаз порожнини рота, в тому числі баланс вмісту нормальної і умовно-патогенної мікрофлори, забезпечується факторами мукозального імунітету, серед яких важлива роль належить лізоциму та секреторному імуноглобуліну класу А (slgA).

В умовах середніх широт сезонні зміни оточуючого середовища мають значущий вплив на регуляцію цирканнуальних ритмів організму [3,6]. Дані про сезонні коливання місцевого імунітету порожнини рота та їх зв'язок із станом мікробіоти ясенної біоплівки пацієнтів з карієсом та катаральним гінгівітом в літературних джерелах обмежені та суперечливі [7].

### Мета роботи

Вивчити особливості сезонних змін мікробіоценозу ясенної рідини та їх зв'язок з хронофізіо-

логічною динамікою місцевого гуморального імунітету осіб молодого віку залежно від їх стоматологічного статусу.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежені 182 особи віком 19-29 років (93 чоловіків, 89 жінок), з них 22 особи (11 чоловіків і 11 жінок), що не мали уражень твердих тканин зубів і пародонта, склали контрольну групу. Дослідні групи включали: 1- 51 особа з рівнем КРВ<6 (26 чоловіків, 25 жінок), 2 – 52 особи з рівнем КРВ≥6 (27 чоловіків, 25 жінок), 3 – 57 осіб, у яких був діагностований хронічний катаральний гінгівіт. Дослідження проводили в осінній (жовтень – листопад) та весняний (березень – квітень) періоди року. Формування груп здійснили за результатами обстеження в осінній сезон року.

Для вирішення поставленого завдання проведене загальноприйняте клінічне обстеження порожнини рота з визначенням індексів КРВ, гігієнічного індексу (ГІ) Grenn-Vermilion (OHI-S), інтердентального ГІ (HYG), РМА в модифікації С.Рата, індексу Muhlemann, індексу РВІ [8].

Здійснювали мікробіологічне дослідження (в лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВДНЗУ "УМСА") загальної мікробної заселеності ясенної рідини та її заселеності окремими видами мікрофлори [9]. Проводили посів стандартних розведень на спеціальні, селективні та диференційно-діagnostичні середовища з подальшим культивуванням в аеробних та анаеробних умовах. На посівах, отриманих в аеробних умовах культивування, визначали мікробну заселеність ротової рідини аеробними та факультативно-анаеробними бактеріями (в подальшому умовно називали аеробами). На посівах в анаеробних умовах культивування [10], визначали мікробну заселеність факультативних та облигатних анаеробів (в подальшому назива-

ли анаеробами). Результати кількісного дослідження виражалися у колонієутворюючих одиницях – КУО/мл. Ідентифікацію виділених чистих культур до роду проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними ознаками.

Вміст лізоциму у ротовій рідині визначали нефелометричним методом [11] з використанням фотоелектроколориметру КФК-2.

Кількісне визначення IgA у ротовій рідині провели методом твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реагентів «Вектор-Бест» (Російська Федерація) в лабораторії НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патологій та фармакогенетики.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснили за допомогою програм SPSS 17.0 и

Microsoft Excel 2003. Наявність відмінностей між досліджуваними показниками оцінювали за критерієм Ст'юдента, частоти виявлення окремих мікроорганізмів порівнювали за ф критерієм Фішера.

### Результати та їх обговорення

Наші дослідження, проведені в осінній період року показали, що розвиток карієсу і гінгівіту супроводжувався збільшенням мікробної заселеності порожнини рота як аеробною так і анаеробною мікрофлорою. Так, в осіб з індексом КПВ $\geq$ 6 щільність заселення ясенної рідини аеробною флорою склала  $7,44 \pm 0,05$  Ig КУО/мл, а у пацієнтів з катаральним гінгівітом –  $7,72 \pm 0,04$  Ig КУО/мл, тобто збільшилась у 2,1 ( $p < 0,05$ ) і 4,0 ( $p < 0,05$ ) рази відповідно (таблиця 1).

Таблиця 1

Загальна мікробна колонізація ясенної рідини осіб молодого віку в осінній період року, Ig КУО/мл ( $M \pm m$ )

Показники	Контроль	КПВ $<6$	КПВ $\geq 6$	Гінгівіт
Колонізація аеробами	$7,12 \pm 0,09$	$7,20 \pm 0,04$	$7,44 \pm 0,05^*$	$7,72 \pm 0,04^*$
Колонізація анаеробами	$6,47 \pm 0,04$	$6,69 \pm 0,06^*$	$6,87 \pm 0,05^*$	$7,58 \pm 0,05^*$

Примітка: у цій і наступних таблицях \* - вірогідність відмінностей показників осіб з КПВ $<6$ , КПВ $\geq 6$ , гінгівітом та контрольної групи за критерієм Ст'юдента,  $p < 0,05$ .

Колонізація анаеробною мікрофлорою ясенної борозни в осіб з низькою інтенсивністю карієсу перевищувала цей показник контрольної групи у 1,7 разів ( $p < 0,05$ ), з високою інтенсивністю карієсу – у 2,5 разів ( $p < 0,05$ ) і у хворих на катаральний гінгівіт – у 12,9 разів ( $p < 0,05$ ).

У весняний період року нами виявлено більш

високий рівень колонізації ясенної рідини аеробними та анаеробними мікроорганізмами і обстежених із КПВ $\geq 6$  (відповідно у 1,9 рази,  $p < 0,05$  і у 3,4 рази,  $p < 0,05$ ) та у хворих на гінгівіт (у 3,4 рази,  $p < 0,05$  і у 8,3 рази,  $p < 0,05$ , відповідно) порівняно з контрольною групою (таблиця 2).

Таблиця 2

Загальна мікробна колонізація ясенної рідини осіб молодого віку у весняний період року, Ig КУО/мл ( $M \pm m$ )

Показники	Контроль	КПВ $<6$	КПВ $\geq 6$	Гінгівіт
Колонізація аеробами	$7,26 \pm 0,04$	$7,32 \pm 0,04^{\wedge}$	$7,55 \pm 0,03^{\wedge}$	$7,79 \pm 0,03^{\wedge}$
Колонізація анаеробами	$6,81 \pm 0,04^{\wedge}$	$6,91 \pm 0,06^{\wedge}$	$7,14 \pm 0,06^{\wedge}$	$7,73 \pm 0,03^{\wedge}$

Примітка: у цій і наступних таблицях  $\wedge$  - вірогідність відмінностей показників осіб у весняний та осінній періоди року,  $p < 0,05$ .

Порівнюючи мікробне навантаження ясенної рідини весною з осіннім періодом року ми виявили його збільшення. Так, щільність заселення аеробними мікроорганізмами весною у пацієнтів з КПВ $<6$  і з КПВ $\geq 6$  була в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) більша, ніж осінню. Ще значніше у весняний період року зростала колонізація анаеробами: в контрольній групі – у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), з КПВ $<6$  – у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), з КПВ $\geq 6$  – у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), з гінгівітом – у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Збільшення рівня мікробної колонізації ротової рідини за умов гінгівіту та карієсу пов'язано, на нашу думку, перш за все з виявленням більш низьким рівнем гігієни порожнини рота у цих осіб. Значне мікробне навантаження запускає та підтримує запальний процес у тканинах пародонта.

Важливий вплив на мікробний гомеостаз порожнини рота має якісний склад її мікрофлори. Структура мікробіоти ясенної рідини була різною у молодих людей залежно від їх стоматологічного статусу. Аналізуючи структуру мікробіоти цієї екосистеми, ми звертали увагу на стабілізуючу її частину, до якої належать перш за все стрептококи групи viridans (S.salivarius, S.oralis, S.mitis, S.sanguis), дифтероїди (Corynebacterium spp.,

синтезують вітаміни, зокрема вітамін K, їх антигени мають сильний імуномодулюючий вплив на організм людини), лактобацили (є антагоністами пародонтопатогенної мікрофлори) і умовно-патогенні бактерії, які за певних умов можуть призводити до розвитку патологічних процесів, зокрема запальних [12].

Восени у 100% обстежених з інтактними зубами та з низькою інтенсивністю карієсу висіли S.viridans spp., в осіб з високою інтенсивністю карієзного процесу частота виявлення зеленільних стрептококів зменшилась на 17,3% ( $p < 0,05$ ), а в обстежених з катаральним гінгівітом – на 63,2% ( $p < 0,05$ ) (таблиця 3). Рівень колонізації ясенної рідини цими мікроорганізмами вірогідно знижувався за умов розвитку карієсу і запальних явищ в яснах: в осіб з КПВ $\geq 6$  у 3,5 разів ( $p < 0,05$ ), молодих людей з гінгівітом – у 4,4 рази ( $p < 0,05$ ). Частота виявлення дифтероїдів в обстежених людей з КПВ $\geq 6$  зменшилась на 25,5% ( $p < 0,05$ ), в осіб гінгівітом – на 26,9% ( $p < 0,05$ ), хоча щільність колонізації Corynebacterium spp. суттєво не залежала від стоматологічного статусу.

Таблиця 3

Склад мікробіоти ясенної рідини у молодих людей залежно від стоматологічного статусу в осінній сезон року, % осіб/г КУО/мл (M±m)

Мікроорганізми	Контроль	КПВ<6	КПВ≥6	Гінгівіт
<i>S. viridans</i> spp.	100%/6,99±0,10	100%/6,69±0,07*	82,7%/6,45±0,10*	36,8%/6,35±0,14*
<i>S. γ-haemolyticus</i> spp.	90,9%/6,21±0,10	92,2%/6,41±0,08	100%/7,12±0,07*	93,0%/6,92±0,07*
<i>S. β-haemolyticus</i> spp.	9,1%/5,15±0,15	9,8%/5,43±0,09	11,5%/5,12±0,15	22,8%/5,86±0,28
<i>Neisseria</i> spp.	36,4%/5,73±0,13	51,0%/6,39±0,15*	65,4%/6,59±0,11*	75,4%/7,39±0,10*
<i>Corynebacterium</i> spp.	40,9%/5,40±0,11	39,2%/5,58±0,13	15,4%/5,38±0,25	14,0%/5,26±0,32
<i>Lactobacillus</i> spp.	27,3%/4,57±0,20	27,5%/4,60±0,13	21,2%/4,23±0,12	5,3%/4,15±0,15
<i>S. epidermidis</i>	27,3%/4,56±0,20	37,3%/5,05±0,13	51,9%/5,06±0,16	49,1%/5,21±0,16*
<i>Bacillus</i> spp.	13,6%/4,77±0,39	19,6%/4,93±0,19	28,8%/5,13±0,11	43,9%/5,73±0,22
<i>Actinomyces</i> spp.	4,5%/4,0	7,8%/5,15±0,09	17,3%/4,54±0,17	15,8%/4,62±0,18
<i>S. aureus</i>	0/0	2,0%/5,0	9,6%/4,74±0,24	17,5%/4,80±0,15
Enterobacteriaceae	0/0	2,0%/4,80	5,8%/4,10±0,10	15,8%/4,93±0,28
<i>Candida</i> spp.	0/0	2,0%/4,0	7,7%/4,37±0,15	17,5%/4,93±0,28

Примітка: в таблицях 3 та 4 – вірогідність різниці частот виявлення окремих мікроорганізмів у групах осіб з КПВ&lt;6, КПВ≥6, гінгівітом та контрольної групи за ф критерієм Фішера, p&lt;0,05.

У 100% обстежених з КПВ≥6 виявляли γ-гемолітичні стрептококи, до яких належать і *S. mutans*, що на 9,1% (p<0,05) перевищувало значення в контрольній групі осіб, щільність колонізації цими мікроорганізмами також була найвищою і перевищувала її рівень у людей з інтактними зубами та яснами у 8,5 разів (p<0,05). Розвиток катарального гінгівіту не призводив до збільшення частоти колонізації γ-гемолітичними стрептококами, хоча їх щільність була вірогідно вища, ніж у контрольній групі молодих людей.

За нашими даними, частота та щільність колонізації *Neisseria* spp., які можуть приймати участь у катаральному запаленні СОПР, залежить від стоматологічного статусу особи. Так, висока активність каріозного процесу і розвиток ясенного запалення супроводжується підвищенням частоти виявлення цих мікроорганізмів на 29,0% (p<0,05) і 39,0% (p<0,05) відповідно, щільність заселення вірогідно збільшується вже у

пацієнтів з низькою інтенсивністю карієсу і залишається такою за умов його високої інтенсивності і розвитку запалення ясен.

Важливе значення у розвитку карієсу та запальних захворювань пародонта мають лактобацили враховуючи, що вони, з одного боку, підтримують каріозний процес, а з другого, за рахунок утворення молочної кислоти, є антагоністами умовно-патогенних бактерій, в тому числі і пародонтопатогенних. Нами виявлено зниження частоти колонізації *Lactobacillus* spp. у молодих людей з катаральним гінгівітом на 22,0% (p<0,05), а також тенденцію до зменшення щільності їх заселення ясенної борозни.

Аналіз заселення *Actinomyces* spp. показав збільшення на 12,8% (p<0,05) частоти виявлення цих мікроорганізмів в осіб з КПВ≥6, а також тенденцію до збільшення частоти колонізації у пацієнтів з катаральним гінгівітом.

Таблиця 4

Склад мікробіоти ясенної рідини у молодих людей залежно від стоматологічного статусу у весняний період року, % осіб/г КУО/мл (M±m)

Мікроорганізми	Контроль	КПВ<6	КПВ≥6	Гінгівіт
<i>S. viridans</i> spp.	95,5%/6,91±0,09	84,3% <sup>^</sup> /6,64±0,09*	57,7% <sup>^</sup> /6,65±0,07*	31,6% <sup>^</sup> /6,43±0,14*
<i>S. γ-haemolyticus</i> spp.	81,8%/6,81±0,10 <sup>^</sup>	90,2%/6,86±0,07 <sup>^</sup>	98,1% <sup>^</sup> /7,29±0,05 <sup>^</sup>	89,5% <sup>^</sup> /7,35±0,05 <sup>^</sup>
<i>S. β-haemolyticus</i> spp.	9,1%/5,80±0,30	19,6%/5,85±1,19	23,1% <sup>^</sup> /5,72±0,21	28,1% <sup>^</sup> /6,39±0,21
<i>Neisseria</i> spp.	36,4%/5,88±0,26	54,9%/6,56±0,14*	57,7% <sup>^</sup> /6,94±0,11*	73,7% <sup>^</sup> /7,33±0,08*
<i>Corynebacterium</i> spp.	31,8%/5,84±0,25	31,4%/5,65±0,16	15,4%/5,04±0,17*	19,3%/5,24±0,21
<i>Lactobacillus</i> spp.	27,3%/5,30±0,10	17,6%/4,96±0,17	15,4%/4,65±0,22*	8,7% <sup>^</sup> /4,86±0,22
<i>S. epidermidis</i>	31,8%/4,99±0,13	31,4%/4,91±0,16	42,3%/5,0±0,14	42,1% <sup>^</sup> /5,50±0,19*
<i>Bacillus</i> spp.	18,2%/5,28±0,19	13,7%/5,12±0,38	21,2%/5,12±0,20	38,6% <sup>^</sup> /5,58±0,22
<i>Actinomyces</i> spp.	0/0	13,7% <sup>^</sup> /5,23±0,17	26,9% <sup>^</sup> /5,30±0,23 <sup>^</sup>	8,8% <sup>^</sup> /5,24±0,10 <sup>^</sup>
<i>S. aureus</i>	0/0	9,8% <sup>^</sup> /5,0±0,28	5,8% <sup>^</sup> /4,93±0,23	21,1% <sup>^</sup> /5,0±0,20
Enterobacteriaceae	0/0	3,9%/5,28±0,43	15,4% <sup>^</sup> /5,09±0,29 <sup>^</sup>	26,3% <sup>^</sup> /5,12±0,16
<i>Candida</i> spp.	0/0	3,9%/5,0±0,30	9,6% <sup>^</sup> /4,56±0,28	26,3% <sup>^</sup> /4,61±0,10

Частота колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами залежала від активності каріозного процесу і розвитку запальних змін у яснах. Так, в осіб з КПВ≥6 частота заселення *S. epidermidis* збільшилась на 21,8% (p<0,05), *S. aureus* – на 9,6% (p<0,05), Enterobacteriaceae – на 5,8% (p<0,05), *Candida* spp. – на 7,7% (p<0,05) порівняно з контрольною групою. В осіб з катаральним гінгівітом *S. epidermidis* виділялись на 23,6% (p<0,05), *S. aureus* – на 17,5% (p<0,05), *Bacillus* spp. – на 30,3% (p<0,05), Enterobacteriaceae – на 15,8% (p<0,05), *Candida*

spp. – на 17,5% (p<0,05) частіше порівняно з людьми, що мали інтактні зуби та ясна.

Наші дані підтверджують той факт, що порушення мікробіоценозу (дисбіоз) порожнини рота має суттєве значення у патогенезі стоматологічних захворювань. Чисельними дослідженнями доведено, що запальні захворювання пародонта перебігають на фоні дисбіозу порожнини рота, інтенсивність якого залежить від ступеню ураження тканин пародонта [13,14]. Нами виявлено зниження кількісного вмісту індигенної мікрофлори, що приймає участь у забезпеченні колонізаційної резистентності слизових оболонок, і

ріст заселеності умовно-патогенними бактеріями і дріжджеподібними грибами, що підтверджується і іншими дослідниками [14,15].

Якісний склад мікробіоти ясенної рідини весною залежав від стоматологічного статусу і від сезону року. Зокрема, частота заселення ясенної біоплівки *S.viridans* у молодих людей з високою інтенсивністю карієсу була на 37,8% ( $p<0,05$ ) нижча, а у пацієнтів з гінгівітом на 63,9% ( $p<0,05$ ) менша, ніж у осіб контрольної групи (таблиця 4). Також знижувалась щільність колонізації ясенної рідини зеленільними стрептококами за умов розвитку стоматологічних захворювань: в осіб з КПВ<6 у 1,9 рази ( $p<0,05$ ), з КПВ≥6 у 1,8 рази ( $p<0,05$ ), з катаральним гінгівітом у 3,0 рази ( $p<0,05$ ). Порівнюючи показники колонізації *S.viridans* у весняний період з відповідними показниками восени, ми виявили зниження частоти заселення у пацієнтів з КПВ<6 на 15,7% ( $p<0,05$ ), з КПВ≥6 на 25,0%.

Вірогідної зміни частоти заселення *Corynebacterium* spp. в осіб, що відрізнялися за стоматологічним статусом, нам виявити не вдалося, хоча спостерігалася тенденція до зниження частоти колонізації в осіб з високою інтенсивністю карієсу та з запаленням ясен порівняно з контролем. Також зменшувалась щільність заселення дифтероїдами, зокрема, в осіб з КПВ≥6 у 6,3 рази ( $p<0,05$ ). Вірогідних змін частоти та щільності колонізації *Corynebacterium* spp. у весняний сезон року порівняно з осіннім ми не спостерігали.

Частота виявлення *S.γ-haemolyticus* spp. в досліджуваній групі з КПВ≥6 була найвищою і перевищувала показник в контрольній групі на 16,3% ( $p<0,05$ ). Щільність заселення ясенної рідини γ-гемолітичними стрептококами у пацієнтів з КПВ≥6 була у 3,0 рази ( $p<0,05$ ), а у пацієнтів з гінгівітом у 3,0 рази ( $p<0,05$ ) більша, ніж в осіб з інтактними зубами та яснами. В усіх досліджуваних групах весною порівняно з осінню збільшувалась щільність колонізації ясенної рідини *S.γ-haemolyticus* spp.: в контрольній групі у 4,0 рази ( $p<0,05$ ), у пацієнтів з КПВ<6 у 2,8 разів ( $p<0,05$ ), у пацієнтів з КПВ≥6 у 1,5 рази ( $p<0,05$ ), у пацієнтів з гінгівітом у 2,7 рази ( $p<0,05$ ).

*Neisseria* spp. вірогідно частіше виявляли в осіб КПВ≥6 (на 21,3%,  $p<0,05$ ) та у хворих на катаральний гінгівіт (на 37,3%,  $p<0,05$ ), ніж в осіб контрольної групи. Також щільність колонізації нейсеріями була вища у пацієнтів з КПВ<6 у 4,8 рази ( $p<0,05$ ), з КПВ≥6 у 11,5 рази ( $p<0,05$ ), з гінгівітом у 28,2 рази ( $p<0,05$ ) порівняно з контролем. На частоту колонізації ясенної рідини *S.epidermidis* не мали впливу інтенсивність каріозного процесу та розвиток гінгівіту, щільність заселення епідермального стафілокока у хворих на катаральний гінгівіт була у 3,2 рази ( $p<0,05$ ) більша, ніж в осіб контрольної групи.

Нами виявлено зниження частоти колонізації *Lactobacillus* spp. у пацієнтів з катаральним гінгівітом на 18,6% ( $p<0,05$ ), щільність заселення ві-

рогідно зменшувалась у пацієнтів з КПВ≥6 у 2,8 рази ( $p<0,05$ ), в інших досліджуваних групах спостерігалась тенденція до зниження колонізації лактобацилами порівняно з контролем.

Весною ми не спостерігали сезонних змін заселення ясенної рідини нейсеріями, епідермальним стафілококом та лактобацилами.

У хворих на катаральний гінгівіт частіше ніж в контрольній групі висівалися умовно-патогенні мікроорганізми: *Bacillus* spp. на 20,4% ( $p<0,05$ ), *S.aureus* на 21,1% ( $p<0,05$ ), *S.β-haemolyticus* spp. на 19,0% ( $p<0,05$ ), *Actinomyces* spp. на 8,8% ( $p<0,05$ ), *Enterobacteriaceae* на 26,3% ( $p<0,05$ ), *Candida* spp. на 26,3% ( $p<0,05$ ). У пацієнтів з високою інтенсивністю карієсу виявили збільшення частоти заселення *S.aureus* на 5,8% ( $p<0,05$ ), *Actinomyces* spp. на 26,9% ( $p<0,05$ ), *Enterobacteriaceae* на 15,4% ( $p<0,05$ ), *Candida* spp. на 9,6% ( $p<0,05$ ). Особливості мікробіоти у осіб з низькою інтенсивністю карієсу полягали у збільшенні частоти колонізації ясенної рідини *S.aureus* на 9,8% ( $p<0,05$ ) та *Actinomyces* spp. на 13,7% ( $p<0,05$ ).

Умовно-патогенні мікроорганізми більш інтенсивно колонізували ясенну біоплівку у весняний період року порівняно з осіннім. Про це свідчить вірогідне збільшення частоти заселення *S.aureus* в осіб з КПВ<6 на 7,8% ( $p<0,05$ ), *S.β-haemolyticus* spp. на 11,6% ( $p<0,05$ ), вірогідне збільшення щільності колонізації *Actinomyces* spp. біотопу ясенної борозни пацієнтів з КПВ≥6 у 5,8 разів ( $p<0,05$ ), хворих на катаральний гінгівіт - у 4,2 рази ( $p<0,05$ ), також підвищилась у 5,3 рази ( $p<0,05$ ) щільність заселення *Enterobacteriaceae* в осіб з КПВ≥6. Весною частота та щільність колонізації інших умовно-патогенних мікроорганізмів мала тенденцію до збільшення в усіх досліджуваних групах порівняно з осінню.

Як відомо, бактеріальна колонізація запускає та підтримує процеси запалення у тканинах пародонта. Але ефект цього впливу залежить від реактивних процесів в організмі, які можуть як обмежувати, так і сприяти деструктивним процесам у тканинах пародонта [14]. Місцевий імунітет порожнини рота забезпечується як за рахунок бар'єрно-захисної функції слизової оболонки так і за рахунок захисної функції слини. Основним фактором слини, що формує вроджений гуморальний імунітет порожнини рота, є лізоцим, основний фактор мукозального адаптивного імунітету – sIgA.

За нашими даними, вміст лізоциму у ротовій рідині хворих на катаральний гінгівіт був на 20,7% нижчий ( $p<0,05$ ), ніж у контрольній групі обстежених. Спостерігали зниження кількості секреторного IgA в осіб з низькою інтенсивністю карієсу на 30,6% ( $p<0,05$ ), в осіб з високою інтенсивністю карієсу – на 29,6% ( $p<0,05$ ), у пацієнтів з гінгівітом – тенденцію до зниження ( $p<0,1$ ), порівняно з обстеженими контрольної групи (таблиця 5).

Таблиця 5

Показники місцевого імунітету порожнини рота осіб молодого віку в осінній період року, (M±m)

Показники	Контроль	КПВ<6	КПВ≥6	Гінгівіт
Лізоцим (мкг/мл)	7,30±0,62	6,69±0,46	7,01±0,37	5,79±0,38*
slgA (мг/л)	230,3±25,90	159,8±16,96*	162,2±17,83*	176,1±15,05

Реакція імунної системи на бактеріальне інфікування тканин пародонта полягає в активуванні відповідних захисних систем організму [16]. Проте виявлене нами зниження рівню лізоциму у пацієнтів з катаральним гінгівітом та slgA у пацієнтів з карієсом є, вірогідно, генетично детермінованим і низький їх рівень сприяє розвитку запального процесу та карієсу, враховуючи, що фактори місцевого імунітету стримують ріст і розмноження мікроорганізмів.

Висока щільність мікробної колонізації порожнини рота формує антиген-індуковану супресію локального імунітету порожнини рота [17]. Розбалансування гомеостатичних коливань показ-

ників, що характеризують мікробне заселення та рівень неспецифічного і специфічного захисту порожнини рота, свідчить про функціональну недостатність механізмів, які регулюють місцевий імунітет. Місцеві фактори сприяють реалізації причинних комплексів і значно підвищують ризик розвитку запальних процесів та карієсу. Високі ризики спричиняють більш активний клінічний розвиток патологічного процесу [18].

Весною вірогідної залежності вмісту лізоциму та секреторного імуноглобуліну А від стоматологічного статусу нам виявити не вдалося (таблиця 6).

Таблиця 6

Показники місцевого імунітету порожнини рота осіб молодого віку у весняний період року (M±m)

Показники	Контроль	КПВ<6	КПВ≥6	Гінгівіт
Лізоцим (мкг/мл)	5,73±0,86	5,11±0,41^	4,92±0,40^	4,26±0,34^
slgA (мг/л)	135,6±18,73^	109,2±10,24^	104,1±12,51^	140,3±10,82^

При статистичному аналізі даних зміни не були вірогідними, що, на нашу думку, пояснюється варіабельністю значень лабораторних показників, пов'язаних, перш за все, з їх індивідуальною мінливістю. Проте, за нашими даними, навесні спостерігається пригнічення місцевого гуморального імунітету порівняно з осіннім періодом року. Зокрема, рівень лізоциму в осіб з КПВ<6 знижувався в 1,3 рази (p<0,05), з КПВ≥6 та з катаральним гінгівітом – в 1,4 рази (p<0,05). Виявили зменшення вмісту slgA в усіх досліджуваних групах: в контрольній групі осіб – в 1,7 рази (p<0,05), з КПВ<6 – в 1,5 рази (p<0,05), з КПВ≥6 – в 1,6 рази (p<0,05), з гінгівітом – в 1,3 рази (p<0,05).

Запальні хвороби тканин пародонта та карієс зубів є багатофакторними захворюваннями, одним з провідних факторів розвитку яких є діяльність бактерій резидентної мікрофлори порожнини рота. Висока антигенна активність мікробного ценозу дентальних біоплівки, дисбаланс в системі локального імунітету порожнини рота, що розвивається на фоні пригнічення імунобіологічної резистентності організму, сприяють розвитку запальних хвороб пародонта та множинного карієсу.

Тип розвитку генералізованого запального процесу у пародонті детермінований вихідною реактивністю хворого, що в кінцевому підсумку визначається генотипом людини. Причиною виникнення гінгівіту і пародонтиту є не сам по собі патогенний фактор (мікробна бляшка), а взаємодія організму, що має знижену реактивність, з цим фактором [5]. Тобто захворювання є результатом порушення рівноваги між факторами агресії і факторами захисту організму.

Імунна система при всій її відносній автономності є частиною цілісного організму і підпоряд-

ковується основним фундаментальним законами організації живої матерії, однією з яких є принцип ритмічності перебігу всіх біопроцесів [19].

### Висновки

Таким чином, в результаті комплексних сезонних досліджень виявлені особливості часової організації показників імунного статусу та складу ясенної біоплівки порожнини рота в осіб з різним стоматологічним статусом. Навесні спостерігається розбалансування гомеостатичних механізмів у вигляді пригнічення місцевого гуморального імунітету, збільшення мікробного навантаження, появи дисбіотичних порушень порожнини рота порівняно з осіннім періодом року. Виявлений дисбаланс між збільшеним мікробним навантаженням порожнини рота та супресією місцевого імунітету сприяє формуванню та диференціації зубної біоплівки, розвитку запального процесу та демінералізації емалі зубів. Отримані дані свідчать про необхідність спрямованого регулювання зазначених патогенетичних механізмів у напрямку терапії та профілактики захворювань з урахуванням циркувальних біоритмів.

### Література

1. Ковач І.В. Биоритмы функциональной изменчивости эмали зубов, тканей пародонта и обоснование кратности проведения лечебно-профилактических мероприятий / И.В. Ковач // Современная стоматология. – 2006. – № 1. – С. 92-94.
2. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
3. Агаджанян Н.А. Хронофизиология, хронофармакология и хрономедицина. / Н.А. Агаджанян, В.И. Петров, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. — 336 с.
4. Лобань Г.А. Мікробіологія, вірусологія та імунологія порожнини рота / Г.А. Лобань, В.И. Федорченко. — Полтава: Верстка, 2003. — 123 с.
5. Цепов Л.М. Роль мікрофлори в виникненні запальних захворювань пародонта / Л.М. Цепов, Н.А. Голева // Пародонтологія. – 2009. – № 1(50). – С. 7-12.

6. Разумов А.Н. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной медицине / А.Н. Разумов, И.Е. Оранский. – М.: Медицина, 2004. – 296 с.
7. Папилюк И.В. Хронофизиологические особенности иммунного статуса слюны при гингивите: автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук: спец. 03.00.13 "Физиология" / И.В. Папилюк. – М., 2008 – 2 с.
8. Терапевтическая стоматология / под. ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
9. Нормативні, директивні, правові документи "Бактеріологія і вірусологія". – К.: Медінформ. – 2004. – С. 134-136.
10. Пат. 62889 Україна, МПК C12N 1/02 (2006.01). Спосіб виділення анаеробних мікроорганізмів ротової порожнини / Лобань Г.А, Ганчо О.В., Черда В.В.; u2010 15697; подано 27.12.10; опубл. 26.09.11, Бюл. №18.
11. Фролов Б.А. К методике определения лизоцима в слюне / Б.А. Фролов, И.А. Аникин, М.Г. Ледерман // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Челябинск, 1972. – С. 9.
12. Чайковская И.В. Значение микрофлоры пародонтальных карманов в развитии генерализованного пародонтита / И.В. Чайковская, Л.З. Гриценко, Л.В. Яворская [и др.] // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 52-60.
13. Дмитриева Л.А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л.А. Дмитриева, А.Г. Крайнова // Пародонтология. – С.-Пб., 2004. – № 1 (30). – С. 8-15.
14. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 112 с.
15. Чумакова Ю.Г. Состояние микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю.Г. Чумакова, А.А. Вишневская, А.В. Островский // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 28-32.
16. Bauermeister Claus-Detlev Микробиологическая диагностика заболеваний тканей пародонта / Claus-Detlev Bauermeister // Новое в стоматологии. – 2003. – № 7 (115). – С. 27-30.
17. Гиляева В.В. Иммунологические аспекты кариеса зубов. Обзор. / В.В. Гиляева // Клиническая стоматология. – 2010. – № 4 (56). – С. 76-79.
18. Виноградова Т.Ф. Кариес зубов у детей / Т.Ф. Виноградова // Клиническая стоматология. – 2008. – № 3 (47). – С. 7-10.
19. Труфакин В.А. Хронобиология иммунной системы / В.А. Труфакин, Т.И. Дергачева, Г.И. Литвиненко [и др.] // Вестн. РАМН. – 1999. – № 4. – С. 40-43.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ СЕЗОННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНОМИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Черда В.В., Петрушанко Т.А., Мамонтова Т.В.

Ключевые слова: сезонность, микробиоценоз, иммунитет, гингивит, кариес.

Исследование проведено с целью изучения особенностей сезонных изменений микробиоценоза десневой жидкости и их связи с хронофизиологической динамикой местного гуморального иммунитета лиц молодого возраста в зависимости от их стоматологического статуса. Проведено общепринятое клиническое обследование полости рта, микробиологическое исследование десневой жидкости, количественное определение sIgA и лизоцима в ротовой жидкости 182 лицам возрастом 19-29 лет в осенний и весенний периоды года. В результате комплексных сезонных исследований выявлены особенности временной организации показателей иммунного статуса и состава десневой биопленки полости рта у лиц с разным стоматологическим статусом. Весной наблюдается расбалансирование гомеостатических механизмов в виде угнетения местного гуморального иммунитета, увеличение микробной колонизации, появление дисбиотических нарушений полости рта по сравнению с осенним периодом года. Выявленный дисбаланс между увеличенной микробной нагрузкой полости рта и супрессией местного иммунитета способствует формированию и дифференциации зубной биопленки, развитию воспалительного процесса и деминерализации эмали зубов.

### Summary

SEASONAL IMPACTS ON ORAL IMMUNE MICROBIOTIC ECOSYSTEM IN YOUNG PEOPLE

Tchereda V.V., Petrushanko T.A., Mamontova T.V.

Keywords: seasonality, microbiocenosis, immunity, gingivitis, caries.

This study was aimed to examine the characteristic of seasonal-dependent changes if microbiocenosis of gingival fluid and their correlation with chrono-physiological dynamics of local humoral immunity in young people according to their dental status. 182 persons aged 19-29 underwent conventional clinical examination of the oral cavity, gingival fluid microbiological study, quantification of sIgA and lysozyme in saliva in the fall and spring seasons. As a result of comprehensive seasonal studies characteristics of the temporal organization of the immune status indices and gingival biofilm composition in the patients with different dental status were found out. In spring unbalancing of homeostatic mechanisms manifested by local humoral immunity suppression, increased microbial colonization and by the appearance of oral dysbiotic disorders was observed compared to the fall season. This imbalance between increased oral microbial load and suppression of local immunity contributes to the formation and differentiation of dental biofilm and to the development of the inflammatory process and demineralization dental enamel.

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА №1

(терапія, педіатрія, неврологія, психіатрія, інфекційні хвороби,  
шкірно-венеричні хвороби, загальна гігієна, соціальна медицина)

УДК 613.89:159.9-616.89:618.17-02

Герасименко Л. А.

### ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ СЕМЬИ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ У ЖЕНЩИН

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

*На основе обследования 29 супружеских пар с обсессивно-компульсивным расстройством у женщин с помощью системно-структурного анализа состояния сексуального здоровья, здоровья семьи определены психосексуальные типы мужчин и женщин, характер поведения супругов в конфликтных ситуациях, взаимоотношения родителей с детьми. Полученные при исследовании данные могут быть использованы для повышения эффективности психотерапевтической коррекции нарушений семейного функционирования при психическом расстройстве у женщин.*

Ключевые слова: обсессивно-компульсивное расстройство, женщины, семейное функционирование.

*Работа выполнена в соответствии с планом исследований кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ВГУЗУ «УМСА» в рамках научно-исследовательской работы «Нарушения семейного функционирования при невротических расстройствах у женщин (причины, механизм развития, клиника, психокоррекция)». № госрегистрации 0112U000939*

Интерес к изучению состояния семейной функциональности, адаптации вполне оправдан, так как институт семьи является одной из основ современного общества. Невыполнение семейных функций и развитие дезадаптивных супружеских отношений на разных уровнях взаимодействия приводят к расстройству психического, психологического и соматического здоровья, снижению рождаемости и значительному ухудшению социально-демографической ситуации в Украине.

Разработка и внедрение в клиническую практику эффективных методов диагностики и коррекции семейной дезадаптации представляет собой актуальную и сложную проблему медицинской психологии и сексологии. Сложность ее связана с многообразием причин нарушения семейной адаптации, полиморфностью ее проявлений и, главное, с тем, что в генезе семейной дезадаптации едва ли не определяющее значение имеют особенности личности каждого из супругов и их сочетание в супружеской паре.

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что проблема обеспечения семейной адаптации может быть решена лишь при условии учета парного характера сексуальной функции и личностных особенностей каждого из супругов, а также взаимоотношений, сложившихся между всеми членами семьи. Это особенно важно при изучении состояния дезадаптации, обусловленной наличием психического расстройства у одного или обоих супругов [1, 2].

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) обсессивно-

компульсивное расстройство (ОКР) объединено в одной диагностической рубрике F60.3, в которой выделяют две разновидности этого специфического расстройства: импульсивный тип – F60.30 и пограничный тип – F60.31. При импульсивной разновидности преобладающими характеристиками являются эмоциональная неустойчивость и отсутствие контроля импульсивности. Вспышки жестокости и угрожающего поведения, особенно обычны в ответ на осуждение окружающих. При пограничной разновидности некоторые характеристики эмоциональной неустойчивости, намерения и внутренние предпочтения (включая сексуальные) (характерно хроническое чувство опустошенности) часто непонятны или нарушены. Склонность быть включенным в напряженные (неустойчивые) отношения может привести к возобновляющимся эмоциональным кризисам и сопровождаться серией суицидальных угроз или актов самоповреждения (это может иметь место без провоцирующих факторов) [3]. В современной научной литературе не имеется в достаточном количестве работ, в которых рассматривались бы причины, условия развития, течение и проявления семейной дезадаптации в тех случаях, когда женщина страдает обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). При использовании в ходе исследования системного подхода открывается возможность раскрыть механизмы нарушения семейной адаптации при наличии специфического расстройства личности, разработать дифференцированные методы психотерапевтической коррекции [2, 3]. В связи с изложенным выше обстоятельством

вом возникла необходимость в проведении данного исследования.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 29 супружеских пар, обратившиеся за психотерапевтической и сексологической помощью на кафедру психиатрии, наркологии и медицинской психологии ВГНЗУ «УМСА». Во всех супружеских парах у женщин наблюдалось ОКР. Преобладающее большинство пациентов были в возрасте от 23 до 35 лет. В основном мужья и жены относились к одной возрастной группе, за исключением 5 супружеских пар, в которых жены были на 10-12 лет моложе своих мужей (эти супруги состояли во втором браке).

Среди находившихся под наблюдением супружеских пар были выделены две группы. В первую вошла 12 (62,8%) супружеских пар с первичной сексуальной дезадаптацией супругов, во вторую – 17 (37,2%) супружеских пар, в которых у супругов отмечалась первичная социально-психологическая дезадаптация.

Исследование проводилось с позиций системного подхода с учетом многомерности обеспечения и парного характера сексуальной функции. В соответствии с этим было проведено всестороннее комплексное обследование супругов: психологическое, клиническое и социологическое.

С целью выяснения причин нарушения семейной адаптации обследованных супружеских пар использовали системно-структурный анализ состояния сексуального здоровья, разработанный В.В. Кришталем [3, 4]. Личность супругов исследовалась с позиций наиболее принятых в психологии концепций деятельности, отношений, общения и персонализации [4]. Тип половой конституции у женщин исследовали по методике И.Л. Ботневой [4], тип половой конституции у мужчин – по методике Г.С. Васильченко [5]. Тип сексуальной мотивации и мотивы полового акта определяли по В.В. Кришталю [3, 4]. Психосексуальные типы мужчины и женщины изучали по С.С. Либиху [6]. Клинико-психологическое исследование было направлено на изучение диспозиций личности супругов, психологическое и психодиагностическое – на изучение взаимозависимости личностных особенностей пациентов и их жен; мотивы вступления в брак, причины возникновения супружеских конфликтов; состояние межличностных отношений супругов, особенностей их полоролевого поведения и выяснение значений этих характеристик в формировании семейной дезадаптации. Способы урегулирования конфликтов исследовали по методике К. Томаса в модификации Н.В.Гришиной [7, 8, 9].

Социологическое исследование включало изучение стажа семейной жизни, прочности семейных отношений и взаимосвязи этих характеристик с развитием семейной дезадаптации. Ре-

зультаты психодиагностических и психологических исследований статистически обработаны по методу Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Сексуальная дезадаптация супружеской пары, возникающая при эмоционально-неустойчивом типе расстройства личности у женщин, имеет ряд особенностей, обусловленных как характером психосексуального развития, так и личностными чертами, свойственными этим лицам, степенью адаптации супругов на разных уровнях их межличностного взаимодействия.

У находившихся под нашим наблюдением супружеских пар отмечались два варианта семейной дезадаптации – обусловленный первичной сексуальной дезадаптацией и первичной социально-психологической дезадаптацией супругов, каждый из которых имеет свои специфические проявления.

При проведении системно-структурного анализа состояния семейного функционирования, сексуального здоровья, здоровья семьи установлено, что причиной развития обоих вариантов семейной дезадаптации служит стержневое поражение психической составляющей биологического компонента сексуального здоровья, здоровья семьи вследствие наличия ОКР у женщины. Нарушение остальных компонентов и составляющих служит либо патопластическим фактором, способствуя возникновению семейной дезадаптации, либо усугубляет её течение.

Для лиц с изучаемым типом расстройства типичны импульсивность, склонность к сомнениям, и нарушение стереотипа полоролевого и сексуально-эротического поведения.

Одним из первых признаков нарушения адаптации является нарушение межличностной коммуникации, особенно с представителями противоположного пола. При установлении первичного «до-сексуального» контакта, это проявляется в эмоциональной неустойчивости, неадекватной озабоченностью продуктивностью в ущерб получению удовольствия.

Таким образом, данные системно-структурного анализа состояния сексуального здоровья супружеских пар этой группы свидетельствуют о его нарушении почти по всем критериям и о сочетанном поражении его компонентов и составляющих.

Социальный компонент сексуальной адаптации нарушен за счет информационно-оценочной составляющей вследствие недостаточной и неправильной осведомленности супругов в вопросах психогигиены половой жизни и расхождения типов сексуальной культуры супругов.

При обследовании супругов с помощью карт эrogenных зон мужчины и женщины оказалось, что подавляющее большинство обследованных не только не знали о наличии таких зон, но и считали неприемлемым такой вид сексуального контакта, игнорировали их роль в сексуальном

возбуждении и удовлетворении. Все супружеские пары имели неточное представление о норме и физиологических колебаниях сексуальной функции.

Психологический и социально-психологический компоненты состояния сексуального здоровья были нарушены вследствие несоответствия психосексуальных типов мужчины и женщины, а также неблагоприятного сочетания типов сексуальной мотивации. У 21,8% женщин это приводило к развитию сексуальной, а затем и психологической аверсии.

Поражение психической составляющей биологического компонента сексуального здоровья, которое и явилось непосредственной причиной развития нарушений функциональности семьи, супружеской дезадаптации, является следствием наличия ОКР у женщин и личностной реак-

ции мужчин на не удовлетворяющее их представлением сексуальное поведение супруги и развитие сексуальной дезадаптации.

Развитие сексуально-эротической дезадаптации было обусловлено несоответствием у супругов их представлений о форме проведения предварительного, заключительного периодов и самого полового акта, а также расхождением типов сексуальной культуры и неадекватным поведением женщин, особенно в сочетании с маскулинным поведением мужчин.

Неблагоприятное сочетание в супружеских парах психосексуальных типов мужчины и женщины было связано с тем, что подавляющее большинство мужчин относились к агрессивному варианту типа мужчина-мужчина, а большинство женщин – к типу женщина-мать. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Психосексуальные типы обследованных мужчин и женщин

Психосексуальный тип	Группы обследованных		Всего n = 29
	1-я, n=12,	2-я, n=17	
Мужчина-отец	44,9%	27,6%	72,5%
Мужчина-мужчина	26,5%	37,6%	36,7%
агрессивный			
пассивно-подчиняемый	14,3%	20,7%	30,2%
Мужчина-сын	14,3%	13,0%	24,65%
Женщина-мать	21,4%	37,9%	24,9%
Женщина-женщина	46,9%	31,0%	37,5%
агрессивная	30,6%	27,6%	15,6%
пассивно-подчиняемая	22,5%	34,5%	11,45%
Женщина-дочь			

Значимым фактором в развитии сексуальной дезадаптации супругов, нарушения функциональности семьи служит также несоответствие типов половой конституции, отмечавшееся у 59,2% супружеских пар в первой группе. Во второй группе такое несоответствие отмечалось у 44,8% супружеских пар.

У женщин с ОКР наблюдаются в основном сексуальная гипестезия и гипо- или аноргазмия отнositельного характера, нередко - отказ от половой жизни; кроме того, все женщины испытывают психосексуальную неудовлетворенность, а часть из них (15,4%) – сексуальную, а затем и психологическую аверсию.

Сексуальная дезадаптация, как правило, начинается с самого начала супружеской жизни и чем короче продолжительность добрачного знакомства, тем быстрее развивается дезадаптация.

Для социально-психологического варианта семейной дезадаптации характерно обусловленное в основном личностными особенностями у женщин нарушение взаимоотношений супругов, которое вызывает конфликты и распространяется на сексуальную сферу.

Нарушение межличностной коммуникации в супружеских парах возникают в результате реальных, но неправильно интерпретируемых супругами обстоятельств. Затем они занимают не соответствующее их значению доминирующее

положение в сознании, приводя к чрезмерному эмоциональному напряжению. Например, естественная реакция на какую-либо незначительную несправедливость с течением времени не исчезает, а напротив, усиливается, обостряется, причиняя пациентке все большие страдания. Его сознание постоянно занято перебиранием всех подробностей несправедливости, которые в сочетании с эмоциональной неустойчивостью, импульсивностью, которые наблюдаются у женщин с изучаемым типом расстройства и приобретают патологический характер.

Доминирующий в поведении женщин с психическим расстройством импульсивность, зачастую граничащая со злостью, жестокостью, эмоциональная несдержанность, затрагивают и сексуальную сферу. По истечении некоторого времени при благоприятных обстоятельствах и правильно проводимой коррекции они утрачивают свою интенсивность и могут снизить свое эмоциональное напряжение.

Неудовлетворенность супружескими отношениями наблюдалась у всех супругов в связи с неадекватным поведением женщин. Предрасположенность супругов к возникновению и развитию конфликтного поведения и способы урегулирования конфликтов, данные которых представлены в таблице 2 показало, что предрасположенность к конфликтам была более высокой в супружеских парах с социально-

психологической адаптацией. Способы урегулирования конфликтов, как показали данные, приведенные в той же таблице, были неправиль-

ными у всех обследованных второй группы и большинства обследованных первой группы.

Способ урегулирования конфликта	Группы обследованных	
	1-я, n=12 абс.ч. %	2-я, n=17 абс.ч. %
Соревнование	3, 25% 2, 16,7%	3, 17,6% 5, 29,4%
Избегание	3, 25% 3, 25%	2, 11,8% 5, 29,4%
Компромисс	1, 8,3% 1, 8,3%	2, 11,8% 3, 17,6%
Приспособление	1, 8,3% 2, 16,7%	2, 11,8% 3, 17,6%
Сотрудничество	2, 16,7% 4, 33,3%	1, 5,9% 1, 5,9%

При семейной дисфункциональности, сексуальной дезадаптации наблюдались преимущественно два способа урегулирования конфликтов – соревнование и избегание, при социально-психологической дезадаптации соревнование и приспособление, но и в значительной части супругов наблюдались такие способы урегулирования конфликтов, как избегание и компромисс. Единственно правильный способ урегулирования конфликта – сотрудничество наблюдался чаще у женщин первой группы при сексуальной дезадаптации.

Системно-структурный анализ семейного функционирования, здоровья семьи, по его интегральным критериям позволяет в этих случаях выявить нарушение психологического и социально-психологического компонентов, обусловленное наличием у женщин черт характера, которые вызывают негативную оценку у мужа, несоответствием семейно-ролевых позиций супругов, расхождением ценностных ориентаций и доминирующей мотивации, отсутствием чувства взаимной любви. Это приводит к нарушению сексуально-эротической адаптации супругов, усугубленному низким уровнем информированности в области психогигиены половой жизни. Стержневым является поражение психической составляющей биологического компонента здоровья семьи, сексуального здоровья вследствие наличия психического расстройства у женщин.

Неумение найти конструктивный способ ре-

шения конфликтной ситуации при обеих формах дезадаптации способствовало развитию и углублению внутриличностного и межличностного конфликта у женщин и ухудшению функционального состояния семьи, усугублению дезадаптации. Таким образом, выявленные в ходе комплексного обследования нарушения функциональности семьи, уровня семейной адаптации, обусловленные наличием патохарактерологических особенностей женщин с ОКР, несоответствие психосексуальных типов.

#### Литература

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) Классификация психических и поведенческих расстройств. – Киев : Факт, 1999. – 183 с.
2. Fowler C.J. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods / C.J. Fowler // B.J. Urol. – 1998. – V. 81 (6). – P. 785-795.
3. Кришталь В.В. Сексуальная гармония и варианты ее нарушения / В.В. Кришталь // Сексол. и андрол. – 2005. – № 1. – С. 136-137.
4. Кришталь В.В. Сексология / В.В. Кришталь, С.Р. Григорян Сексология. – М. : Per Se, 2002. – 879 с.
5. Васильченко Г.С. Сексопатология / [Г.С. Васильченко и др.]. – М. : Медицина, 1990. – 576 с.
6. Либих С.С. Руководство по сексологии / С.С. Либих. – СПб. : Питер, 2001. – 480 с.
7. Скрипников А.Н. Нарушение здоровья семьи при расстройстве личности у мужчин / А.Н. Скрипников. – М. : Медицина, 1999. – 272 с.
8. Гришина Н.В. Психология конфликта / Н.В. Гришин. – СПб. : Питер, 2003. – 464 с.
9. Райгородский В.В. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / В.В. Райгородский. – Самара : БАХРАХ-М, 2002. – 672 с.

#### Реферат

ФУНКЦІОНАЛЬНІСТЬ СІМ'Ї ПРИ ОБСЕСИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМУ РОЗЛАДІ У ЖІНОК

Герасименко Л.О.

Ключові слова: обсесивно-компульсивний розлад, жінки, сімейне функціонування.

На основі обстеження 29 подружніх пар з обсесивно-компульсивним розладом у жінок за допомогою системно-структурного аналізу стану здоров'я сім'ї визначені й описані психосексуальні типи, характер відносин з дітьми та поведінка подружжя у конфліктних ситуаціях. Отримані при дослідженні дані можуть бути використані для підвищення ефективності психотерапевтичної корекції порушень сімейного функціонування.

## Summary

FAMILY FUNCTIONALITY UNDER OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDERS IN WOMEN

Herasymenko L. A.

Key words: obsessive-compulsive disorder, women, family disadaptation.

Psychosexual types, the nature of the relationship with children and the behavior of the spouses in conflict situations have been studied and described based on the objective and subjective findings of 29 couples in which women were diagnosed to have obsessive-compulsive disorders and by using systemic-structural analysis of the family health status. Data obtained may be used to improve the effectiveness of psychotherapeutic corrections of family functioning disorders in cases when women are diagnosed to have mental impairments.

УДК 616.12/.13–002(477.53)

Голованова І.А., Хорош М.В.

## ПОШИРЕНІСТЬ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ СЕРЕДМІСЖАНЦІВ МІСТА ПОЛТАВА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

*Проведене дослідження показує поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення м. Полтава, а також залежність ризику розвитку серцево-судинних захворювань від кількості одночасно діючих факторів ризику. Дослідження проводилось шляхом анонімного анкетування населення з безпосереднім вимірюванням артеріального тиску (АТ) на момент опитування. Результати анкетного огляду, 497 анкет, було зведено в таблиці і піддано комп'ютерній статистичній обробці за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.0 та IBM SPSS Statistics 20.*

Ключові слова: система охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання, фактори ризику, профілактика захворювань.

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування технологій управління і організації різних видів медичної, в тому числі стоматологічної, допомоги дорослому та дитячому населенню в період реформування системи охорони здоров'я», номер державної реєстрації № 0113U004778.*

Захворювання серцево-судинної системи займають провідне місце в структурі патології в цілому та є основною причиною інвалідизації та смертності населення як в Україні, так і в усьому світі.

Багатьма авторами наголошується, що незважаючи на те, що хвороби системи кровообігу (ХСК) є провідною причиною смерті населення економічно розвинутих країн, у більшості з них протягом останніх десятиліть реєструється стійка позитивна динаміка показників здоров'я, пов'язаних із цією патологією. У той же час в Україні спостерігається прямо протилежна тенденція: за останні 25 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зросла в 3 рази, а рівень смертності від них — на 45 % [1,2].

На даний час першочерговими завданнями закладів охорони здоров'я є не лише раннє виявлення людей із початковими ознаками кардіологічних захворювань, а в першу чергу, виявлення людей з наявними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології та проведення профілактичних заходів щодо її розвитку.

Для досягнення цих цілей перш за все необхідно чітко розуміти природу факторів ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Фактори ризику серцево-судинних захворювань поділяються на дві категорії [3,4]:

I. Не керовані — ті, що не підлягають корекції.

II. Керовані — ті, що можна усунути.

До першої групи відносяться —спадковість,

стать, вік, менопауза у жінок, наявність хронічних захворювань, цукровий діабет, місце проживання. До другої — паління, дисліпідемія, ожиріння, зниження фізичної активності, зловживання алкоголем, вживання наркотичних речовин, підвищення цифр артеріального тиску, психоемоційна напруга, прискорення серцевого ритму, гормональні порушення, храп.[4]

За даними ВООЗ, у розвитку передчасної смертності через ССЗ істотну роль відіграють 3 фактори ризику: артеріальна гіпертонія, паління та гіперхолестеринемія. В 2004 році були опубліковані результати одного крупномасштабного міжнародного дослідження INTERHEART, в якому приймали участь дослідники 52 країн світу. В контрольованому дослідженні у 26 тисяч пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної кардіології, вивчали зв'язок гострого коронарного синдрому та 9 факторів ризику. Було показано, що поряд з класичними факторами ризику у розвитку інфаркту міокарда важливу роль відіграють і нові фактори ризику (стрес/депресія, ожиріння, цукровий діабет, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності та низький рівень вживання у їжу овочів та фруктів).

### Мета дослідження

Метою даного дослідження було визначення розповсюдження найпоширеніших факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення міста Полтава.

### Матеріали і методи

Дослідження проводилось шляхом анонімно-го анкетування населення з безпосереднім вимірюванням артеріального тиску (АТ) на момент опитування. Результати анкетного огляду (497 анкет) було зведено в таблиці і піддано комп'ютерній статистичній обробці за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.0 та IBM SPSS Statistics 20.

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті обробки отриманої інформації отримані наступні дані розподілу респондентів:

– За віком: 56% - вікова група 18-40 років; 21,7% - респонденти у віці 40-55 років, 21,9% - вікова група за 55 років;

– За статтю: 35% - чоловіки, 65% - жінки;

– За індексом маси тіла (ІМТ): 47,3% - нормальна маса тіла, 28% - виявлена надмірна вага, 21,5% - ожиріння різного ступеню, 3,2% - дефіцит маси тіла;

– За показниками артеріального тиску (АТ): 41,4% - в межах норми, 20,9% - високий нормальний, 18,5% - підвищений в межах артеріальної гіпертензії (АГ) I рівня, 9,5% - підвищений у межах АГ II-III рівня, 9,7% - понижений артеріальний тиск;

– За даними сімейного анамнезу: 49,7% - не відмічають випадків серцево-судинних захворю-

вань (ССЗ) у близьких родичів, 31,8% - відмічають наявність ССЗ у одного з близьких родичів, 15,5% - наявність ССЗ у 2-х родичів, 3% - відмічають наявність ССЗ у 3-х та більше родичів;

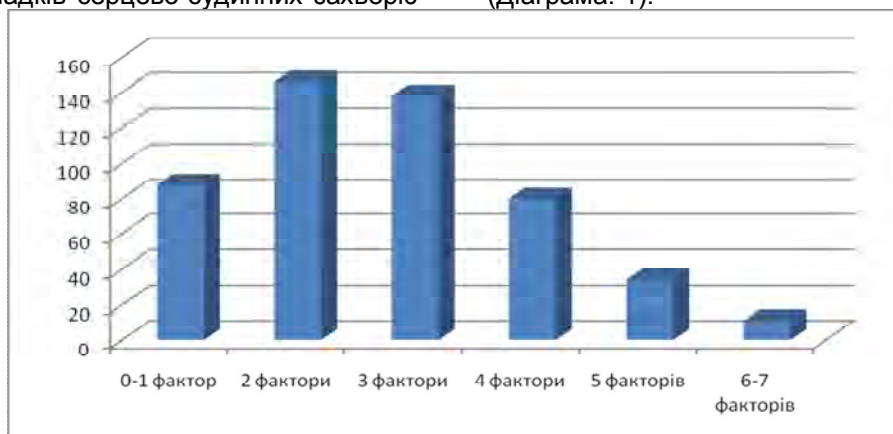
– За відношенням до тютюнопаління: 70,6% - не палять, 15,5% - палять до 10 цигарок на добу, 9,1% - палять більше 11 цигарок на добу, 4,8% - кинули палити у терміні більш як півроку тому;

– За вживанням алкогольних напоїв: 57,9% - вживають алкогольні напої зрідка, раз на місяць чи під час свят, 29% - не вживають алкогольні напої, 7,6% - вживають алкоголь 2-3 рази на місяць, 5,4% - зловживають алкоголем (2-3 рази на тиждень або частіше);

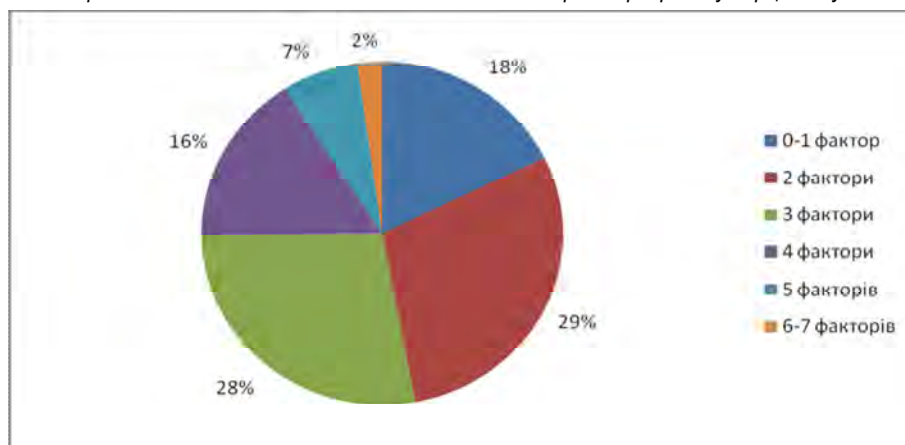
– За характером харчування: 53,3% опитуваних не дотримуються ні яких обмежень в харчуванні, 28,6% - харчуються згідно різноманітних дієт, 18,1% - в харчуванні обмежують вживання жирних та мучних продуктів;

– За фізичною активністю: 39% опитуваних мають помірну фізичну активність (хода швидким темпом понад 30 хвилин на добу), 30% - регулярно, 2-3 рази на тиждень займаються фізичними вправами, 29,4% - ведуть сидячий образ життя, 1,6% - професійно займаються спортом.

Нами було проведено аналіз отриманих анкетних даних для розподілу груп населення по кількості наявних одночасно факторів ризику (Діаграма. 1).



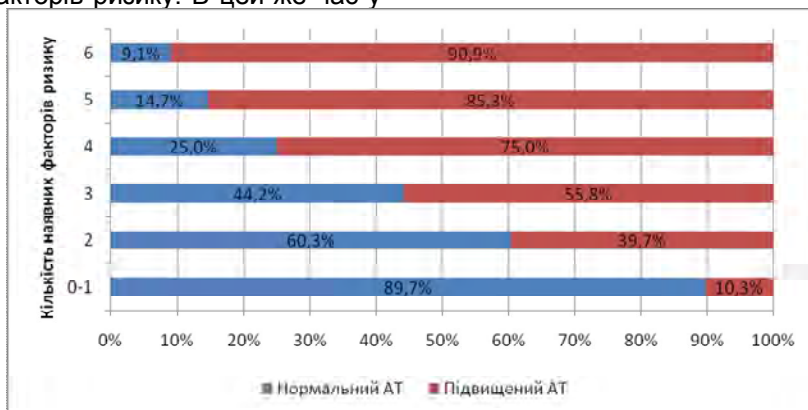
Діаграма 1. Розподіл респондентів по кількості одночасно наявних факторів ризику серцево-судинних захворювань.



Діаграма 2. Розподіл респондентів по кількості одночасно наявних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Таким чином у переважній більшості населення виявляється дія одночасно двох (29% опитаних), трьох (28% опитаних) чи чотирьох (16% опитаних) факторів ризику. В цей же час у

відносній небезпеці перебуває лише 18% респондентів – в них виявлена дія одного фактора ризику (Діаграма 2).



Діаграма 3. Залежність підвищення артеріального тиску від кількості одночасно наявних у людини факторів ризику.

Як видно з отриманих даних (Діаграма 3, Таблиця 1), чим більша кількість факторів ризику одночасно наявна у респондента, тим більша вірогідність розвитку серцево-судинних подій ( $p \approx 0,001$ ): дія 0-1 фактора веде до розвитку серцево-судинних подій в 10,3% випадків, в той час

як дія 2 факторів збільшує вірогідність до 39,7%, 3 – факторів – 55,8% випадків, при наявності дії 6 та більше факторів ризику одночасно вірогідність розвитку серцево-судинних подій складає 90,9%.

Таблиця 1  
Залежність артеріального тиску від кількості одночасно наявних факторів ризику

		Кількість одночасно наявних факторів ризику						Всього
		0-1	2	3	4	5	6	
Рівень артеріального тиску	Нормальний або понижений	79	88	61	20	5	1	254
	Підвищений	9	58	77	60	29	10	243
Всього		88	146	138	80	34	11	497

## Висновки

Отже, в результаті дослідження було встановлено наступне:

– Лише невелика кількість населення знаходиться у відносній небезпеці по ризику розвитку серцево-судинних захворювань – 18% опитаних;

– Виявлено чітку залежність підвищення артеріального тиску від кількості одночасно наявних у людини факторів ризику ССЗ: 0-1 фактор ризику – 10,3%, 2 фактори ризику – 39,7%, 3 фактори ризику – 55,8%, 4 фактори ризику – 75%, 5 і більше – 85-90%.

– Велика кількість опитуваних мають надмірну вагу (28%) чи навіть ожиріння різного ступеня (21,5%).

– Більше половини опитуваних мають обтяжений сімейний анамнез з приводу серцево-судинних захворювань: 31,8% - відмічають наявність ССЗ у одного з близьких родичів, 15,5% - наявність ССЗ у 2-х родичів, 3% - відмічають наявність ССЗ у 3-х та більше родичів.

– Виявлено досить високий показник тютюнопаління серед населення м. Полтава - 15,5% - палять до 10 цигарок на добу, 9,1% - палять більше 11 цигарок на добу.

– Більше половини опитаних не дотримуються жодних обмежень в харчуванні (53,3%), а третина (29,4%) – ведуть малорухомий спосіб життя.

## Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані результати та стан серцево-судинної захворюваності в цілому, в подальшому запланований пофакторний аналіз ризику розвитку серцево-судинних захворювань з розробкою профілактичних рекомендації щодо їх попередження.

## Література

- Коваленко В.М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2012р. – № 2 додат. [Електронний ресурс]. – Режим доступу [http://www.ukrcardio.org/].
- Регіональні особливості рівня здоров'я України: аналітично-статистичний посібник / [Корнацький В.М., Коваленко В.М, Манойленко Т. та ін.]. – Київ, 2011. – МВЦ «Медінформ». – 165 с.
- Таралло В.Л. Визначення глибинних процесів в динаміці поширення хронічних хвороб / В.Л. Таралло, П.В. Горський // Україна. Здоров'я нації. – К., 2007. – N 3-4. – С. 39-41.
- Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / Горбась І.М. // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.journal.ahleague.ru/
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – Москва: «МедиоСфера», 2006. – 312 с.
- Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензією в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 6. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ukrcardio.org/].
- Концепція Державної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні на 2011–2020 роки // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 2 (16). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.journal.ahleague.ru/].
- Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я / В.Ф. Москаленко // Київ. – 2009. – 206 с.

## Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ПОЛТАВА  
Голованова И.А., Хорош М.В.

Ключевые слова: система здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, профилактика заболеваний.

Проведенное исследование показывает распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения г. Полтава, а также зависимость риска развития сердечно-сосудистых заболеваний от количества одновременно действующих факторов риска. Исследование проводилось путем анонимного анкетирования населения с непосредственным измерением артериального давления (АД) на момент опроса. Результаты анкетного обзора – 497 анкет, сведены в таблице и подвергнуты компьютерной статистической обработке с помощью программного обеспечения STATISTICA10.0 и IBM SPSS Statistics 20.

## Summary

Prevalence of risk factors of cardiovascular system in Poltava dwellers

Golovanova I.A., Khorosh M.V.

Key words: health care, cardiovascular diseases, risk factors, prevention of diseases.

This study shows the prevalence of risk factors for cardiovascular disease among the population of Poltava, and the interdependence between the risk of cardiovascular disease occurrence and the number of concurrent risk factors. The study was conducted by anonymous survey of the population with a direct measurement of blood pressure (BP) at the time of the survey. Results of 497 questionnaire surveys were summarized in the table and subjected to statistical computer processing using software STATISTICA 10.0 and IBM SPSS Statistics 20.

УДК 616.24 – 002.2+616.12/13

Гопко О.Ф., Приходько Н.П.

## ОСОБЛИВОСТІ ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУДИН У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

З метою оцінки пружно-еластичних властивостей судин у пацієнтів з ХОЗЛ та серцево-судинною патологією обстежили 27 хворих з ХОЗЛ та супутньою серцево-судинною патологією, 22 хворих на ХОЗЛ без такої. За результатами аналізу встановлено зниження еластичності судинної стінки у пацієнтів з ХОЗЛ, що відображає вплив гіпоксії на стан судинної стінки. Наявність супутньої серцево-судинної патології у пацієнтів з ХОЗЛ збільшує ступінь ремоделювання судинної стінки. Факторами, що сприяють підвищенню ригідності судин у такої групи пацієнтів є тривале тютюнопаління, наявність та тривалість стенокардії, гіпертонічної хвороби в анамнезі, кількість інфекційних загострень ХОЗЛ. Підвищений індекс аугментації у пацієнтів з поєднаною патологією асоційований з вираженістю бронхообструкції.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, серцево-судинна патологія, сфігмометрія, ригідність артерій, індекс аугментації.

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «УМСА» на тему «Запальний, ішемічний, больовий синдроми у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування» (№ держреєстрації 0112U003122).

## Вступ

Поліморбідність є однією з особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб, а серцево-судинна патологія в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) залишаються одними з найбільш поширених захворювань серед дорослого населення розвинених країн. Серцево-судинні захворювання є також найчастішою причиною смертності у пацієнтів з ХОЗЛ. Важливим фактором у прогресуванні перебігу поєднаної патології є наявність спільних факторів ризику, таких як вік та тривале тютюнопаління [2, 7, 14].

В останні роки отримала розвиток концепція ушкодження серця у хворих на ХОЗЛ, що базу-

ється на системних проявах захворювання. Гіпоксія, оксидативний стрес, системне запалення, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інші фактори призводять до пошкодження кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, молекул еластичного каркасу серця і судин шляхом включення процесів патологічного ремоделювання і фіброзу [5, 10].

У зв'язку з тим, що ряд шкал для оцінки ризику серцево-судинних захворювань, зокрема (SCORE, Фремінгемська, PROCAM) мають певні прогностичні недоліки, продовжується пошук нових маркерів ризику, серед яких – жорсткість артерій [1, 6].

Процеси підвищення жорсткості артерій, як маркера судинного старіння, обумовлені зни-

женням вмісту в стінках судин еластину і збільшенням концентрації колагену, а також якісними змінами артеріальної стінки у зв'язку з порушенням ендотелій-опосередкованої вазодилатації [5, 6, 8, 10, 11, 14].

Такі зміни в артеріальній стінці при серцево-судинних захворюваннях виникають раніше, ніж пошкодження серця або порушення функції нирок. Перевантаження об'ємом і тиском створює умови для ремоделювання артерій, яке змінює механічні властивості судин: розтяжність, жорсткість і зворотну їй величину – еластичність, вивчення яких дозволяє виявити ступінь ураження судинної стінки. З іншого боку такі зміни судинної стінки впливають на гемодинаміку, збільшуючи постнавантаження на міокард і погіршуючи коронарну перфузію [8, 12].

Посилення жорсткості артерій безпосередньо впливає на показники співвідношення систолічного і діастолічного АТ та демпфуючої функції великих артерій. Артеріальне дерево – це складна розгалужена сітка судин, по ходу якої поширюється хвиля тиску, за якою рухається кровотік, але вже з більш низькою швидкістю. Якщо швидкість пульсової хвилі становить від 5 до 20 м/с, то середня швидкість кровотоку – всього 0,2 м/с. В точках біфуркації різко змінюється судинний імпеданс і формуються відбиті пульсові хвилі, які накладаються на пряму систолічну хвилю. В судинах з достатньою еластичністю швидкість пульсової хвилі невисока і пік відбитої хвилі накладається на діастолічну фазу серцевого циклу. У ригідних артеріях навпаки – швидкість пульсової хвилі зростає, а швидка відбита хвиля накладається на пряму хвилю вже в систолічній фазі серцевого циклу. Внаслідок цього істинний систолічний АТ, сформований лівим шлуночком, отримує додаткову надбавку (аугментацію), що призводить до підвищення САТ з одночасним зниженням ДАТ, і, відповідно, збільшенням пульсового тиску (ПАТ). Поява систолічної надбавки збільшує навантаження на лівий шлуночок і, крім того, знижує кровонаповнення лівої і правої коронарних артерій в діастолу [1, 5, 14].

Тому вимірювання показників жорсткості артерій можна розглядати як метод оцінки серцево-судинного ризику, зокрема для пацієнтів, у яких ураження органів-мішеней не було верифіковано стандартними дослідженнями.

Велике значення дослідників приділяється неінвазивному вимірюванню рівня тиску в аорті та показників, які характеризують жорсткість артерій. Оцінка жорсткості судин, зокрема шляхом визначення швидкості поширення пульсової хвилі каротидно-феморальним методом, дозволяє встановити пошкодження артерій на доклінічному етапі, виявити групу ризику серцево-судинних подій. Сучасні технології дозволяють здійснити неінвазивний контурний аналіз не лише периферичних, а й центральних пульсових хвиль, виміряти рівні центрального артеріального тиску, визначити аугментацію та ампліфіка-

цію, швидкість проходження пульсової хвилі (ШППХ) та оцінити ступінь кардіоваскулярного ризику, що дозволить своєчасно призначити патогенетично обгрунтовану терапію і провести контроль її ефективності. [9].

### Мета дослідження

Оцінка пружно-еластичних властивостей судин у пацієнтів з ХОЗЛ та серцево-судинною патологією.

### Об'єкт та методи дослідження

Обстежено 27 хворих віком від 46 до 72 років, які хворіли на ХОЗЛ та мали супутню серцево-судинну патологію, 12 з яких - прояви ІХС (стабільну стенокардію напруги І–ІІ ФК, ХСН І–ІІА стадії із збереженою систолічною функцією ЛШ) та 15 – гіпертонічну хворобу (ГХ) та 22 хворих на ХОЗЛ без супутньої кардіоваскулярної патології. 17 практично здорових осіб віком від 40 до 55 років склали контрольну групу. Для діагностики ХОЗЛ, крім клінічних даних, застосовували дослідження ФЗД. Наявність і вираженість змін функції легень оцінювали згідно класифікації, затвердженої МОЗ України наказом N 555 від 27.06.13 з оцінкою функції зовнішнього дихання за допомогою спірометрії, даних опитувальників САТ (Оцінка вираженості симптомів ХОЗЛ) та mMRC (Модифікований опитувальник для оцінки вираженості задишки). Всім хворим для діагностики ІХС використовували, крім клінічних методів і ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, ЕхоКС.

Жорсткість судин визначали за допомогою системи SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія), визначаючи індекс аугментації (ІА), пульсовий тиск (РР), аугментація тиску (АР) при дослідженні пульсової хвилі, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) реєструвалася на каротидно-феморальному (м'язовий тип) сегментах артерій.

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Стюдента та його непараметричний аналог Mann-Whitney U (MW) для двох незалежних вибірок варіабельностей. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за результатами однофакторного тесту Колмогорова-Смирнова з корекцією за Lilliefors, W тесту Shapiro-Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004). Розходження між групами визначали за допомогою непараметричного методу – критерій знаків (K3), корелятивний зв'язок проміж факторами за даними параметричного (за Pearson) та непараметричного (за Spearman) кореляційного аналізу (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004).

### Результати та їх обговорення

Важливість вивчення пружно-еластичних властивостей артерій у розвитку та прогресуванні ССЗ визначається тим, що ШППХ може

служувати незалежним маркером серцево-судинного ризику, предиктором коронарних подій, є одним з основних параметрів, що характеризують розтяжність аорти, обов'язкових чинників для стратифікації серцево-судинного ризику [3]. Таким чином, результати низки досліджень свідчать, що збільшення жорсткості артерій є незалежним чинником ризику розвитку і прогресування ССЗ [5, 6, 7, 11]. Ригідність артерій залежить від вираженості атеросклеротичних змін, швидкості і ступеня вікової інволюції еластину і

фібуліну, вікового підвищення жорсткості колагену, генетично обумовлених особливостей еластичних волокон; рівня АТ, а також локалізації судин [6]. Збільшення ригідності аорти і міокарда розцінюється як універсальна відповідь на вплив різноманітних факторів, в тому числі і куріння [2, 13].

При порівнянні показників сфінгометрії пацієнтів із ХОЗЛ та контрольною групою практично здорових осіб встановлено, що ІА та ШППХ були істотно вищими.

Таблиця 1

Показник сфінгометрії у пацієнтів з ХОЗЛ та контрольній групі практично здорових осіб ( $M \pm SEM$ ;  $SD$ );

Показники	Хворі на ХОЗЛ (n=49)	Контрольна група практично здорових осіб (n=17)
Індекс аугментації (ІА), %	24,26 $\pm$ 8,14; 3,95 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,104; Pst=0,005;	15,91 $\pm$ 6,17; 3,42 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,275;
Швидкість проходження пульсової хвилі (ШППХ), м/с	12,27 $\pm$ 2,48; 1,13 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,225; Pst=0,012;	8,42 $\pm$ 2,13; 1,08 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,364;

Примітки:  $M$  – середня,  $SEM$  – стандартна похибка;

$SD$  – стандартне відхилення;  $Psw$  – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks,

$Pst$  – різниця між групами за даними двохбіркового  $t$  тесту Ст'юдента для двох незалежних виборок.

Тривале тютюнопаління, як один із основних факторів ризику ХОЗЛ призводить не лише до патофізіологічних змін бронхіального дерева з

подальшим розвитком бронхообструкції, але й погіршує пружно-еластичні показники судинної стінки.

Таблиця 2

Показник сфінгометрії у пацієнтів з ХОЗЛ в залежності від наявності супутньої серцево-судинної патології ( $M \pm SEM$ ;  $SD$ ; 95%  $CI$ ;  $Med$ ;  $Q$ )

Показники	Хворі на ХОЗЛ та супутньою серцево-судинною патологією (n=27)	Хворі на ХОЗЛ без супутньої серцево-судинної патології (n=22)
Індекс аугментації (ІА), %	28,45 $\pm$ 9,21; 5,03; (19,34-32,48); 23,00; (12,00-34,00); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,014; Pmw=0,034;	22,28 $\pm$ 5,75; 2,14; (18,71- 24,58); 18,00; (9,00-27,00); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,168; негомогенний за Levene Plev=0,041; Pst=0,028;
Швидкість проходження пульсової хвилі (ШППХ), м/с	17,45 $\pm$ 6,72; 3,18 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,159; Pst=0,036	9,68 $\pm$ 4,37; 2,17 параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,531;

Примітки:  $M$  – середня,  $SEM$  – стандартна похибка;  $SD$  – стандартне відхилення, 95%  $CI$  – 95% довірчі інтервали для середньої;  $Med$  – медіана;  $Q$  – нижні та верхні квартилі,  $Pmw$  – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохбіркового  $t$  тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW),  $Psw$  – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks,  $Pst$  – різниця між групами за даними двохбіркового  $t$  тесту Ст'юдента для двох незалежних виборок,  $Plev$  – гомогенність за Levene.

У пацієнтів з ХОЗЛ супутніми ССЗ встановлено прямий кореляційний зв'язок ШППХ та тривалістю в анамнезі стенокардії ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$  за Spearman), кількістю балів за mMRC ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$  за Spearman) та ПАТ ( $r=0,48$ ;  $p<0,01$  за Pearson), кількості інфекційних загострень ХОЗЛ протягом останнього року ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$  за за Spearman). ІА мав прямий кореляційний зв'язок з показниками тривалості анамнезу ГХ ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$  за Spearman), індексу тривалості тютюнопаління ( $r=0,66$ ;  $p<0,02$  за Spearman) та зворотній зв'язок з показниками спірометрії – ОФВ<sub>1</sub> ( $r= -0,62$ ;  $p<0,05$  за Pearson), ФЖЕЛ ( $r= -0,51$ ;  $p<0,05$  за Spearman).

### Висновки

1. У пацієнтів з ХОЗЛ виявлено зниження еластичності судинної стінки в порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб, що відображає вплив гіпоксії на стан судинної стінки.

2. Наявність супутньої серцево-судинної патології у пацієнтів з ХОЗЛ збільшує ступінь моделювання судинної стінки. Факторами, що

сприяють підвищенню ригідності судин у такої групи пацієнтів є тривале тютюнопаління, наявність та тривалість стенокардії, гіпертонічної хвороби в анамнезі, кількість інфекційних загострень ХОЗЛ.

3. Підвищений індекс аугментації у пацієнтів з поєднаною патологією асоційований з вираженістю бронхообструкції.

### Література

- Бойцов С.А. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения / С.А. Бойцов, Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – ч. 1, № 1. – С. 8-14.
- Гайнидинова В.В. Артериальная ригидность периферических сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и при её сочетании с артериальной гипертензией / В.В. Гайнидинова, А.Б. Бакиров, Э.Х. Ахметзянова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 808-812.
- Дзяк Г.В. Динаміка показників жорсткості артеріальної стінки на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Е.Л. Колесник // Укр. мед. часопис. – 2011. – IX/X, № 5 (85). – С. 57-59.
- Кароли Н.А. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишня, А.П. Ребров // Фундаментальные исследования. – 2013. – ч. 1, № 3. – С. 74-78.

5. Корнева В.А. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний / В.А. Корнева, В.В. Отмахов, М.А. Дружиков [и др.] // CardioСоматика. – 2012. – Вып. 3, №1. – С. 34-37.
6. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Вып. 9, № 3 (53). – С. 156-160.
7. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109-117.
8. Поливода С.Н. Методические подходы к обследованию больных и клинической интерпретации данных при оценке эластических свойств артериальных сосудов на современном этапе / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.А. Сычев // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 109-117.
9. Радченко А.Д. Клиническое исследование ЭЛИЗА. Результаты 6-месячного наблюдения / [Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др.] Донецк : Изд. дом «Заславский», 2011. 64 с.
10. Сторожалов Г. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных с артериальной гипертензией / Г. Сторожалов, Ю. Червякова // Врач. – 2005. – № 11. – С. 33-36.
11. Червякова Ю.Б. Оценка эластических свойств артерий у больных с артериальной гипертензией разных возрастных групп : автореф. дисс. канд. мед. наук. : М., 2007. – 26 с.
12. Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, N 4. – P. 505-511.
13. Thomas M. Assessing inflammatory phenotypes and improving the cost-effectiveness of asthma and COPD care in the community / M. Thomas, R. Taylor // Prim. Care Respir. J. – 2011. – Vol. 20, N 4. – P. 349-350.
14. Vanfleteren L.E. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M.T. Groenen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – 43(5). – P. 1306-1315.
15. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, D.A. Kass // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – 25 (5). – P. 932-943.

### Реферат

ОСОБЕННОСТИ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Гопко А.Ф., Приходько Н.П.,

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, сердечно-сосудистая патология, сфигмометрия, ригидность артерий, индекс аугментации.

С целью оценки упруго-эластических свойств сосудов у пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией обследовали 27 больных с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и 22 больных ХОБЛ без таковой. По результатам анализа установлено снижение эластичности сосудистой стенки у пациентов с ХОБЛ, отражающее влияние гипоксии на состояние сосудистой стенки. Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ увеличивает степень ремоделирования сосудистой стенки. Факторами, способствующими повышению ригидности сосудов у такой группы пациентов является длительное курение, наличие и длительность стенокардии, гипертонической болезни в анамнезе, количество инфекционных обострений ХОБЛ. Повышенный индекс аугментации у пациентов с сочетанной патологией ассоциированный с выраженностью бронхообструкции.

### Summary

CHARACTERISTICS OF ELASTIC-FLEXIBLE PROPERTIES VESSELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT CARDIO-VASCULAR PATHOLOGY

Hopko O.F., Prykhodko N.I.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardio-vascular pathology, artery rigidity, augmentation index.

In order to evaluate the elastic-flexible properties of the vessels the study involved 27 patients with chronic obstructive pulmonary disease (test group) and concomitant cardio-vascular pathology and 22 patients with chronic obstructive pulmonary disease and no concomitant cardio-vascular pathology (control group). The results of the analyses obtained showed the reduction of vascular elasticity in the test group that reflected the effect of hypoxia on the condition of vascular wall. The presence of concomitant cardio-vascular pathology in the patients with chronic obstructive pulmonary disease enhances the level of vascular wall remodeling. Among the factors contributing the vascular rigidity in above mentioned patients there is smoking, prolonged angina, essential hypertension, infectious exacerbations of the underlying disease. Increased augmentation index in the patients with combined pathology is associated with marked bronchial obstruction.

УДК 616.72-002; 616.12-008

Грішина О. І., Бабінець О. М., Менкус О. В.

## ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПРОГРЕСУВАННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»

**Мета:** дослідити перебіг остеоартрозу (ОА) у хворих з метаболічним синдромом (МС) в залежності від прогресування факторів ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ). Обстежено 100 пацієнтів з ОА і МС. Визначено ризик розвитку і/або прогресування ССЗ. Повторне обстеження через 2 роки показало, що у пацієнтів в групі з підвищенням ФР ССЗ відмічається погіршення перебігу і підвищення рентгенологічної стадії ОА.

**Ключові слова:** остеоартроз, серцево-судинні захворювання, фактори ризику

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи клінічного імунологічного відділення ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» «Розробка нових методів прогнозування та профілактики кардіоваскулярних ускладнень у хворих на остеоартроз з метаболічним синдромом» (№ держреєстрації 0112U000785).

### Вступ

Остеоартроз (ОА) є найрозповсюдженішим ревматологічним захворюванням. Кількість людей, що страждає на цю хворобу в світі сягає 20%. У осіб похилого віку поширеність ОА значно вища – близько 95-97%. ОА характеризується високим рівнем коморбідності [3, 7]. Встановлено, що у пацієнтів з ОА значно більш високий ризик розвитку коморбідних станів, ніж у пацієнтів, що не страждають на нього [4, 5].

### Мета дослідження

Вивчення перебігу ОА у хворих з метаболічним синдромом (МС) в залежності від прогресування факторів ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ).

### Матеріали і методи

Об'єктом дослідження стали 100 пацієнтів з ОА і МС, яких спостерігали на базі клінічного імунологічного відділення ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України».

Діагноз ОА формували у відповідності до робочої класифікації Асоціації ревматологів України (2000 рік) [1]. Діагноз МС встановлювали на основі діагностичних критеріїв Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, 2005) [2].

Оцінку ФР ССЗ проводили з використанням шкали Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) [6].

Для характеристики тяжкості перебігу ОА розраховували індекси Лекена, WOMAC (від англ. Western Ontario and McMaster University), вираженість болю за 100-міліметровою візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), час проходження 20 м, кількість звернень за медичною допомогою з приводу ОА на рік. Якість життя визначали з використанням Стенфордської анкети HAQ (від англ. Health Assessment Questionnaire) [1]. Електрокардіографічне обстеження виконували на BTL-08 MT Plus ECG, United Kingdom. Лаборато-

рні дослідження проводили на базі КЗОЗ «Харківська міська багатопрофільна лікарня № 18».

Для статистичного аналізу використовували пакет програм SPSS версії 15.0. Поріг погрішності різних тестів було встановлено на рівні 5%.

Всі пацієнти були включені в дослідження протягом 2012 року. На момент повторного обстеження вони знаходилися в проекті в середньому (Медіана, ранги) 19 [11-23] місяців. Спочатку відповідно до наявності і характеру проявів ССЗ пацієнти були розділені на 3 групи. Групу «1» склали 35 пацієнтів з ОА і МС без ССЗ. Групу «2» - 33 пацієнта ОА з МС і іншими факторами ризику (ФР) розвитку ССЗ без клінічних проявів. В групу «3» увійшли 32 пацієнта ОА з МС і ССЗ.

У групі «1» було 11 (31%) чоловіків і 24 (69%) жінки віком від 40 до 59 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $61 \pm 9,2$ ) рік. У групі «2» було 8 (24%) чоловіків і 25 (76%) жінок віком від 60 до 72 років, їх середній вік ( $M \pm SD$ ) - ( $65 \pm 6,9$ ) років. У групі «3» було 10 (31%) чоловіків і 22 (69%) жінки віком від 64 до 79 років, їх середній вік ( $M \pm SD$ ) - ( $69 \pm 8,5$ ) років. Достовірних гендерних відмінностей між групами отримано не було ( $p > 0,05$  для всіх випадків), на відміну від вікових. Пацієнти групи «1» були достовірно молодшими, ніж пацієнти групи «2»,  $p = 0,0476$ , і групи «3»,  $p = 0,0005$ . Пацієнти в групі «3» були достовірно старшими, ніж пацієнти в групі «2»,  $p = 0,041$ .

### Результати та їх обговорення

За шкалою ризику PROCAM чоловіки групи «1» отримали ( $25,4 \pm 1,1$ ) балів, що відповідає 5–9 % ризику розвитку гострих коронарних подій (ГКП), в групі «2» – ( $36,7 \pm 2,0$ ) – 10–19 % ризику ГКП, а в групі «3» – ( $45,6 \pm 1,8$ ) –  $\geq 30\%$  ризику ГКП. Всі розбіжності достовірні,  $p < 0,00001$  у всіх випадках. Жінки групи «1» за шкалою PROCAM отримали ( $35,1 \pm 1,3$ ) бала – 5–9 % ризику розвитку ГКП, в групі «2» – ( $50,3 \pm 2,7$ ) – 10–19% ризику ГКП, а в групі «3» – ( $58,4 \pm 1,9$ ) – 20–29 % ризику ГКП, всі розбіжності достовірні,  $p < 0,00001$  у всіх випадках.

За час спостереження у 25 пацієнтів приєдналися ССЗ або їх прояви погіршилися.

Відповідно, з групи «1» перейшли до групи «2» 11 пацієнтів, а до групи «3» – 3 пацієнта. Причинами зростання ризику для пацієнтів з групи «1», що опинилися в групі «2», з'явилися: збільшення віку для чоловіків більше 55 років – 1 пацієнт, ураження органів - мішеней – у 3-х пацієнтів (за рахунок розвитку гіпертрофії лівого шлуночка – 2, ішемічної хвороби серця (ІХС), нестабільної стенокардії – 1 пацієнт), приєднання цукрового діабету (ЦД) і гіперхолестеринемії – по 1 пацієнту, за дебюту артеріальної гіпертензії (АГ) – 3, прогресування АГ – 1, гіподинамії внаслідок ураження колінних суглобів з формуванням функціональної недостатності (ФН) 4 ст. Три пацієнта опинилися за цей час в групі «3»: 1 – через гостре порушення мозкового кровообігу (ішемічний інсульт), 1 – внаслідок збільшення віку та прогресування АГ і 1 – за рахунок приєднання ІХС та гіперхолестеринемії.

З групи «2» до групи «3» потрапило 9 пацієнтів з наступних причин: гіпертрофія лівого шлуночка – 1 пацієнт, транзиторна ішемічна атака – 1, ІХС, стенокардія – 1, інфаркт міокарда – 1, у зв'язку з віком – 1, розвитком ЦД – 1, протеїнурією – 1, гіперкреатинінемією – 1, тахікардією – 1.

З групи «3» відбуло з причини смерті 2 пацієнти – в одному випадку у зв'язку з прогресуванням гіпертензивної і діабетичної нефропатії, що призвела до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності з летальним кінцем від уремічної пневмонії, а в іншому у зв'язку з гострим порушенням мозкового кровообігу – геморагічним інсультом з летальним кінцем.

Жоден з пацієнтів не знизив групу ризику в цілому, хоча у деяких все ж відзначалося зниження балів всередині групи.

Таким чином, серед обстежених пацієнтів сформувалося 2 нові групи – з прогресуванням ризику розвитку ССЗ (група А) і зі стабільним їх перебігом (група Б). У групі А відповідно виявилось 23 пацієнта, а в групі Б – 75 пацієнтів. Відомо за рахунок яких характеристик за шкалою PROCAM сформувалися ці групи. Але як веде себе при цьому ОА?

Аналіз демографічних показників свідчить про те, що між групами не було отримано гендерних відмінностей.

У групі А було 8 (35%) чоловіків і 15 (65%) жінок віком від 60 до 78 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $68,4 \pm 8,7$ ) років. У групі Б – 41 (55%) чоловік і 34 (45%) жінки у віці від 42 до 74 років, їх середній вік ( $M \pm SD$ ) – ( $61,9 \pm 17,3$ ) років. Достовірних гендерних відмінностей між групами не отримано,  $p > 0,05$ , на відміну від вікових. Пацієнти групи А опинилися достовірно старшими, ніж у групі Б,  $p = 0,043$ .

Аналіз показав, що дебют ОА в групі А настав у віці ( $M \pm SD$ ) – ( $36 \pm 7,7$ ) років, у групі Б – ( $M \pm SD$ ) – ( $41 \pm 6,1$ ) років,  $p = 0,0009$ . У дебюті захворювання першими проявами ОА у пацієнтів у

групі А стало враження колінних суглобів – у 8 (35%) пацієнтів; кульшових – 5 (25%) пацієнтів. У групі Б ОА дебютував з враження колінних суглобів у 37 (49%) пацієнтів ( $p = 0,115$  порівняно з групою А), кистей – у 21 (28%) пацієнта.

Таким чином, для групи А був характерний початок ОА в більш ранньому віці і з враження кульшових суглобів, а для групи Б – з кистей. У свою чергу ураження колінних суглобів у дебюті у пацієнтів обох груп зустрічалося однаково часто.

Аналіз ФР розвитку ОА показав наступне. Генетичні чинники ризику зустрілися у 19 (83%) осіб в групі А і у 48 (64%) у групі Б,  $p = 0,0447$ . Професійна діяльність – у 4 (16%) в групі А і 4 (5%) у групі Б,  $p = 0,042$ . Заняття спортом – у 1 (4%) пацієнта в групі А і у 3 (4%) пацієнтів у групі Б,  $p = 1,0$ . Травма суглоба – у 1 (4%) пацієнта в групі А і у 6 (8%) пацієнтів у групі Б,  $p = 0,51$ . У групі А спостерігалася більша кількість пацієнтів з генетичними і професійними ФР. Заняття спортом і травматизація суглобів внесли однаковий внесок в обох групах.

За період спостереження у пацієнтів відбулося не тільки збільшення ступеня ризику ССЗ, але і прогресування ОА.

Так, в групі А перейшли у більш високу рентгенологічну стадію 8 (35%) осіб, при чому у однієї з них стадія підвищилася на 2 ступені. У групі Б було 13 (17%) таких пацієнтів,  $p = 0,034$ , підвищення рентгенологічної стадії більш ніж на 1 ступінь не відзначалося.

У групі А у 6 (26%) пацієнтів підвищилася ступінь функціональної недостатності, а в групі Б – у 8 (11%),  $p = 0,039$ .

Час проходження 20 м в групі А склав ( $M \pm SD$ ) ( $29,4 \pm 8,9$ ) с, у групі Б – ( $26,1 \pm 7,1$ ) с,  $p = 0,035$ . Значення ВАШ болю пацієнтами були вище в групі А ( $M \pm SD$ ): ( $42 \pm 12,3$ ) мм проти ( $35 \pm 10,1$ ) мм в групі Б,  $p = 0,004$ . Індекс Лекена рівнявся у пацієнтів групи А ( $M \pm SD$ ) ( $9,1 \pm 3,5$ ) бала, а в групі Б – ( $7,9 \pm 2,5$ ),  $p = 0,036$ . Індекс WOMAC в групі А – ( $M \pm SD$ ) ( $38,7 \pm 9,4$ ) балів, в групі Б – ( $34,2 \pm 9,8$ ) балів,  $p = 0,027$ .

Кількість звернень за медичною допомогою з приводу ОА пацієнтів групи А – ( $M \pm SD$ ) склала ( $3,3 \pm 0,9$ ) раз на рік, а в групі Б – ( $2,8 \pm 0,74$ ) раз на рік,  $p = 0,004$ .

У таблиці представлені дані про кількість пацієнтів, показники яких погіршилися порівняно з первинним обстеженням (табл.).

Пацієнти груп А і Б також відрізнялися за потребою медикаментозної терапії ОА. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) протягом року курсами приймали в групі А 21 (91%) пацієнт (решта 2 (9%) – «на вимогу»), а в групі Б – 43 (57%) пацієнта,  $p = 0,002$ . При цьому кількість курсів на рік у групі А склала ( $3,1 \pm 0,9$ ), а в групі Б – ( $2,7 \pm 0,7$ ),  $p = 0,014$ . Тривалість курсів в групі А була ( $17,4 \pm 5,1$ ) днів, а в групі Б – ( $14,7 \pm 4,3$ ) дня,  $p = 0,007$ .

Порівняння характеристик ОА у пацієнтів в групах в залежності від прогресування ФР ССЗ.

Таблиця

Показники	Група А, n=23	Група Б, n=75	p
Час проходження 20 м, с	6 (26%)	8 (11%)	0,039
ВАШ болю, мм	5 (22%)	7 (9%)	0,049
Індекс Лекена, бали	7 (30%)	10 (13%)	0,030
Індекс WOMAC, бали	8 (35%)	13 (17%)	0,034
Якість життя за HAQ, бали	12 (52%)	23 (31%)	0,035
Кількість звернень за медичною допомогою з приводу ОА на рік	8 (35%)	11 (15%)	0,019

Виноски. Де n – кількість пацієнтів.

У групі А терапію хондропротекторами періодично отримували 16 (69%) пацієнтів, а в групі Б – 37 (49%) пацієнтів,  $p=0,048$ . Кількість курсів хондропротекторів на рік у групі А опинилося ( $2,8 \pm 0,9$ ) проти в групі Б – ( $2,3 \pm 0,7$ ),  $p=0,003$ .

На підсумок про прогресування ОА в групі А свідчать: підвищення рентгенологічної стадії і ступеню ФН, збільшення часу проходження 20 м, більш високі показники ВАШ болю, індексу Лекена і WOMAC, більш низькі показники якості життя, частіше звернення за медичною допомогою з приводу ОА, більша кількість і тривалість курсів медикаментозної терапії рік.

Проведений кореляційний аналіз показав, що з вищевказаних показників найсильніша кореляційна залежність пов'язує збільшення рентгенологічного прогресування з прогресуванням ризику ССЗ ( $r=0,61$ ,  $p=0,018$ ).

Серед інших слід відзначити – підвищення ступеня ФН ( $r=0,52$ ,  $p=0,041$ ), і композитні точки: збільшення індексу Лекена + погіршення якості життя за HAQ ( $r=0,57$ ,  $p=0,048$ ) + збільшення індексу WOMAC + погіршення якості життя ( $r=0,53$ ,  $p=0,039$ ).

## Висновки

Таким чином, наведені дані наявності залежностей між показниками, що характеризують перебіг ОА і зміни ступеня ризику за шкалою PROCAM, може свідчити про те, що прогресування ОА є незалежним ФР СС ускладнень.

## Література

1. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
2. Alberti K. G. M. M. The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition from the International Diabetes Federation Consensus / K. G. M. M. Alberti, Zimmet P.Z., Shaw J.E. // Lancet. – 2005. – Vol. 366, No. 949. – P. 1059-1062.
3. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ 2011;342:d1165.
4. Rahman M. M., Kopec J. A., Cibere J. et al / The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study // BMJ. – 2013. - № 3 (5). – P. e002624.
5. Roberts E. R., Green D., Kadam U. T. / Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study // BMJ. – 2014. - № 4 (7). – P. e005429.
6. Stokes J., Kannel W. et al. / Blood pressure as a risk factor for cardio-vascular disease. The Framingham Study - 30 years of follow-up // Hypertension. – 1989. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 13-18.
7. Suri P., Morgenroth D. C., Hunter D. J. / Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities // PMR. – 2012. - № 5. – P. S10-9.

## Реферат

ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гришина Е. И., Бабинцев О. М., Менкус Е. В.

Ключевые слова: остеоартроз, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Цель: изучить течение остеоартроза (ОА) у больных с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от прогрессирования факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Обследовано 100 пациентов с ОА и МС. Определен риск развития и/или прогрессирования ССЗ. Повторное обследование через 2 года показало, что у пациентов в группе с увеличением ФР ССЗ отмечено ухудшение течения и увеличение рентгенологической стадии ОА.

## Summary

COURSE OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON PROGRESSION OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Grishina Ye.I., Babinets O.M., Menkus Ye.V.

Key words: osteoarthritis, cardiovascular disease, risk factors, metabolic syndrome.

This research was aimed to study osteoarthritis (OA) in patients with metabolic syndrome (MS) according to the progression of risk factors (RF) for cardiovascular disease (CVD). The study involved 100 patients with OA and MS. The risk of development and / or progression of cardiovascular diseases were determined. Follow-up examination in 2 years showed that an increase in CVD risk factors was associated with worsening and increasing radiographic stages of OA.

УДК: 698:616-084

Дубинська Г. М., Прийменко Н. О., Ізюмська О.М., Руденко С.С., Артемьєва О.В.

## ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ В ОСІБ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ TLR-2, TLR-3, TLR-4

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Полтавський базовий медичний коледж

Метою дослідження було вивчення ефективності вакцинації проти грипу в осіб із поліморфізмом Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4. Провакциновано 66 осіб із мутантними генотипами та нормальним розподілом алелів TLR-2, TLR-3, TLR-4, віком від 18 до 63 років. Встановлено зростання відсотку осіб із протективним титром до всіх штамів грипу як серед вакцинованих із мутантними генотипами, так і з нормальним розподілом алелів TLR-2, TLR-3, TLR-4 незалежно від початкового рівня протигрипозних антитіл. Рівень сероконверсії в осіб із поліморфізмом генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 відповідав показникам вакцинованих із нормальним розподілом алелів TLR, а до штаму A/H1N1 був вірогідно вищим. Проведений аналіз антитілоутворення показав, що особи з мутантними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 мають вакцинальну відповідь на рівні обстежених із нормальним розподілом алелів TLR, що дозволяє розглядати вакцинацію проти грипу як ефективний метод профілактики ГРВІ у носіїв мутацій в генах досліджуваних TLR.

Ключові слова: вакцинація, грип, поліморфізм, генотип, титр, антитіла.

В останні роки багато уваги приділяється специфічній профілактиці грипу, особливо в групах ризику, схильних до тяжкого перебігу захворювання. Інтенсивність та характер імунної відповіді при вакцинації залежить від функціонального стану імунної системи [1]. Відомо, що генетична варіабельність TLR може відігравати важливу роль в розпізнаванні патоген-асоційованих молекулярних структур і змінювати імунну відповідь як на інфекційні агенти, так і вакцинацію [2, 3]. На сьогодні встановлено, що в розпізнаванні структурних білків вірусу грипу залучені TLR-2 і TLR-4, вірусної РНК □ TLR-3 [4, 5, 6, 7], а також виявлено асоціацію поліморфізмів Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 із розвитком грипу та грип-асоційованої пневмонії [8]. Тому вивчення імунної відповіді на вакцинацію проти грипу в осіб із генетичним поліморфізмом Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 є актуальним завданням.

### Мета дослідження

Вивчити ефективність вакцинації проти грипу в осіб із поліморфізмом Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4.

### Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було провакциновано 66 осіб віком від 18 до 63 років (середній □ 31,2±1,48), жінок □ 48 (72,7%), чоловіків □ 18 (27,3%). За генотипом вакциновані були розподілені наступним чином: із Leu/Phe TLR-3 □ 23, Phe/Phe TLR-3, Asp/Gly TLR-4 та комбінацією мутантних генотипів досліджуваних TLR □ по 6, Arg/Gln TLR-2 □ 5 осіб. Отримані результати порівнювали з даними 20 здорових із нормальним розподілом алелів генів TLR-2, TLR-3, TLR-4 рівноцінними за статтю і віком. Всі обстежені вакцинувалися проти грипу вперше.

Вакцинацію проводили за стандартною методикою вакциною Інфлювак (Solvay Pharmaceuticals, Нідерланди) після підписання інформованої згоди та огляду лікаря.

Імунну відповідь на вакцинацію оцінювали в реакції гальмування гемаглютинації (РГГА) на основі дослідження парних сироваток крові, зібраних до імунізації та через 28 днів після введення вакцини. Постановку РГГА проводили за стандартною методикою з використанням діагностикумів «Диагностикумы гриппозные для реакции торможения гемагглютинации сухие» ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» (Россия).

Імунологічну ефективність вакцинації оцінювали по сероконверсії (число приростів специфічних титрів антитіл в 4 рази і більше), серопротекції (відсоток осіб із титрами 1:40 і вище після вакцинації) та динаміці рівня середніх геометричних титрів антитіл. При аналізі враховували початковий рівень протигрипозних антитіл.

Поліморфну ділянку Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 генотипували методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів. Ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Росія).

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми «STATISTICA for Windows7.0» (StatSoft Inc, США) та електронних таблиць MS Excel. Вірогідність відмінностей результатів досліджень для груп обстежених визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. При порівнянні частот бінарних ознак в двох пов'язаних групах використовували критерій Мак-Немара, в інших випадках – точний критерій Фішера. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що стан імунітету до вакцинації в усіх групах обстежених характеризувався високим рівнем серопротекції з найвищим показником захищеності в осіб із мутантним гомозиготним генотипом Phe/Phe TLR-3, гетерозиготним Asp/Gly TLR-4 та комбі-

нацією мутацій в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4 – 83,3%-100,0% до всіх вакцинних штамів. До вакцинації серонегативними виявилися особи з нормальним розподілом алелей досліджуваних TLR (A/H1N1 та A/H3N2 – по 10,0%, B – 5,0%) та гетерозиготним генотипом Leu/Phe TLR-3 (A/H1N1 – 17,4%, B – 4,3%).

При дослідженні імунологічної ефективності вакцинації встановлено, що через 28 днів після імунізації відмічалось наростання відсотка осіб із захисним титром антитіл в усіх групах вакцинованих, незалежно від початкового рівня протигрипозних антитіл. Так після вакцинації відсоток осіб із захисними титрами антитіл серед тих, що мали довакцинальний рівень  $\leq 1:20$  склав: із нормальним розподілом алелей TLR до серотипу A/H1N1  $\square$  80,0%, A/H3N2  $\square$  50,0%, із генотипом Leu/Phe TLR-3 до A/H1N1  $\square$  100,0%, A/H3N2 – 75,0%, B – 33,3%. Слід відмітити, що серед обстежених із мутантними генотипами Phe/Phe TLR-3, Asp/Gly TLR-4, Arg/Gln TLR-2 та комбінаціями мутацій в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4 особи із початковим титром  $\leq 1:20$  визначалися лише до окремих штамів вірусу грипу, при цьому вони стовідсотково мали протективний рівень специфічних антитіл після вакцинації. За рівнем серопротекції особи із мутантними генотипами та нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4 з низьким початковим титром антитіл ( $\leq 1:20$ ) достовірно не різнилися.

При дослідженні рівня серопротекції в групах обстежених загалом (незалежно від початкового рівня протигрипозних антитіл) до та через 28 днів після вакцинації встановлено зростання відсотку осіб із протективним титром до всіх штамів грипу як серед вакцинованих із мутантними генотипами, так і з нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4. При цьому достовірно вищий рівень серопротекції виявився до серотипу A/H1N1 в осіб із нормальним розподілом алелей TLR ( $95,0 \pm 4,9$ , до вакцинації –  $75,0 \pm 9,7$ ,  $p < 0,05$ ) та генотипом Leu/Phe TLR-3 ( $100,0 \pm 2,1$ , до вакцинації –  $69,6 \pm 9,6$ ,  $p < 0,005$ ), з тенденцією до вірогідності до серотипу A/H3N2 в осіб з Leu/Phe TLR-3 ( $95,6 \pm 4,3$ , до вакцинації –  $82,6 \pm 7,9$ ,  $p < 0,1$ ) і A/H1N1 – з генотипом Arg/Gln TLR-2 ( $100,0 \pm 4,5$ , до вакцинації –  $60,0 \pm 21,9$ ,  $p < 0,1$ ).

Аналіз рівня сероконверсії показав, що вакцинальна відповідь в осіб із поліморфнозмінними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 не залежала від початкового рівня специфічних антитіл та визначалася на рівні вакцинованих із нормальним розподілом алелей TLR, а до штаму A/H1N1 виявилася навіть вірогідно вищою. Так за рівнем сероконверсії вакциновані із мутантними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 та нормальним розподілом алелей TLR із початковим титром специфічних антитіл  $\leq 1:20$  між собою достовірно не різнилися.

Таблиця 1.

Рівень сероконверсії в осіб із мутантними генотипами та нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4 з титром антитіл до вакцинації  $\leq 1:20$  та  $\geq 1:40$ , абс. число (%)

Генотипи TLR	Серотипи вірусу грипу	Кількість осіб із титром $\leq 1:20$ до вакцинації		Кількість осіб із сероконверсією		Кількість осіб із титром $\geq 1:40$ до вакцинації		Кількість осіб із сероконверсією	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальний розподіл алелей TLR (n=20)	A/H1N1	5	25,0	2	40,0	15	75,0	3	20,0
	A/H3N2	4	20,0	2	50,0	16	80,0	3	18,7
	B	2	10,0	0	0,0	18	90,0	7	38,9
Leu/Phe TLR-3 (n=23)	A/H1N1	7	30,4	7	100,0*	16	69,6	8	50,0
	A/H3N2	4	17,4	1	25,0	19	82,6	7	36,8
	B	6	26,1	0	0,0	17	73,9	3	17,6
Phe/Phe TLR-3 (n=6)	A/H1N1	0	0,0	0	0,0	6	100,0	4	66,7
	A/H3N2	0	0,0	0	0,0	6	100,0	2	33,3
	B	1	16,7	1	100,0	5	83,3	0	0,0
Asp/Gly TLR-4 (n=6)	A/H1N1	1	16,7	1	100,0	5	83,3	1	20,0
	A/H3N2	1	16,7	1	100,0	5	83,3	1	20,0
	B	1	16,7	1	100,0	5	83,3	0	0,0
Arg/Gln TLR-2 (n=5)	A/H1N1	2	40,0	2	100,0	3	60,0	2	66,7
	A/H3N2	0	0,0	0	0,0	5	100,0	2	40,0
	B	1	20,0	1	100,0	4	80,0	2	50,0
Комбінації мутантних генотипів TLR (n=6)	A/H1N1	1	16,7	1	100,0	5	83,3	2	40,0
	A/H3N2	0	0,0	0	0,0	6	100,0	0	0,0
	B	0	0,0	0	0,0	6	100,0	1	16,7

Примітка: \* –  $p < 0,05$ , у порівнянні з показниками осіб із нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4

Виключення склали особи із генотипом Leu/Phe TLR-3, в яких показник 4-х кратного приросту антитіл до серотипу A/H1N1 склав 100,0% проти 40,0% ( $p = 0,04$ ) у вакцинованих із нормальним розподілом алелей TLR. Встановлено відсутність імунної відповіді до штаму грипу B в осіб із генотипом Leu/Phe TLR-3, проте аналогічний результат отриманий і в обстежених із нормальним розподілом алелей TLR. У вакцинованих із мутантними генотипами Phe/Phe TLR-3, Asp/Gly TLR-4, Arg/Gln TLR-2 та їхньою комбінацією, які мали початковий титр  $\leq 1:20$  до

пу B в осіб із генотипом Leu/Phe TLR-3, проте аналогічний результат отриманий і в обстежених із нормальним розподілом алелей TLR. У вакцинованих із мутантними генотипами Phe/Phe TLR-3, Asp/Gly TLR-4, Arg/Gln TLR-2 та їхньою комбінацією, які мали початковий титр  $\leq 1:20$  до

окремих штамів грипу стовідсотково отримана сероконверсія (табл.1.).

Дослідженням рівнів сероконверсії в осіб із початковим титром протигрипозних антитіл  $\geq 1:40$  достовірної різниці у вакцинальній відповіді між обстеженими із мутантними генотипами досліджуваних TLR та нормальним розподілом алелей не виявлено (табл.1.). Слід відмітити відсутність 4-х кратного зростання титрів специфічних антитіл до серотипу В в осіб із генотипами Phe/Phe TLR-3, Asp/Gly TLR-4 та до A/H3N2 у вакцинованих із комбінаціями мутантних генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4, при цьому всі вони мали високі початкові титри протигрипозних антитіл. Медіана титрів специфічних антитіл до вакцинації склала в осіб із генотипом Phe/Phe TLR-3 – 240 [80; 320], Asp/Gly TLR-4 – 80 [40; 160] та комбінаціями мутантних генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 – 160 [80; 160], а зростання рівня специфічних антитіл відмічалось в 2 рази, порівняно з початковим.

Аналіз рівня сероконверсії в загальній групі вакцинованих виявив відмінності у вакцинальній відповіді до серотипу A/H1N1 в осіб із поліморфнозміненими генотипами TLR-2 та TLR-3, порівняно з вакцинованими із нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4. Так число 4-х кратних сероконверсій було достовірно вищим в осіб із генотипом Leu/Phe TLR-3 ( $65,2\% \pm 9,7$ ,  $p < 0,05$ ), Arg/Gln TLR-2 ( $80,0\% \pm 17,9$ ,  $p < 0,05$ ) та з тенденцією до вірогідності з Phe/Phe TLR-3 ( $66,7\% \pm 19,2$ ,  $p < 0,1$ ) порівняно з вакцинованими із нормальним розподілом алелей TLR ( $25,0\% \pm 9,7$ ). Рівень сероконверсії до серотипів A/H3N2 та В в осіб із поліморфнозміненими генотипами та нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4 достовірно не різнився.

Дослідження динаміки середньгеометричних титрів антитіл показало, що на 28 день вакцинального процесу відбулося зростання титрів в усіх групах вакцинованих. При порівняльному аналізі середньгеометричних титрів після вакцинації в осіб із мутантними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 та нормальним розподілом алелей TLR встановлено, що вакциновані із поліморфнозміненими генотипами TLR мали достовірно вищі показники до окремих вакцинних штамів. Так середньгеометричні титри до штаму A/H1N1 ви-

явилися вищими в осіб із генотипом Leu/Phe TLR-3 в 2,4 (126,9,  $p < 0,005$ ), Phe/Phe TLR-3 – в 4,2 (226,3,  $p < 0,001$ ), Arg/Gln TLR-2 – в 3 (160,0,  $p < 0,02$ ), комбінаціями мутацій в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4 – в 3,3 рази (179,6,  $p < 0,01$ ), порівняно з вакцинованими із нормальним розподілом алелей TLR (54,0). До штаму A/H3N2 відповідний показник був достовірно вищим у вакцинованих із генотипом Arg/Gln TLR-2 (320,0 при нормальному розподілі алелей TLR – 100,8,  $p < 0,0005$ ).

Таким чином, проведений аналіз антитілоутворення показав, що особи з мутантними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 мають вакцинальну відповідь на введення протигрипозної вакцини на рівні обстежених із нормальним розподілом алелей TLR, про що свідчить досягнутий рівень серопротекції, сероконверсії та динаміка середньгеометричних титрів антитіл на 28 день імунізації.

Проведені дослідження дозволяють розглядати вакцинацію проти грипу як ефективний метод профілактики ГРВІ в осіб із поліморфнозміненими генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 та рекомендувати його застосування в широкій клінічній практиці.

## Література

1. Лютов Н.Г. Оценка эффективности вакцинации против гриппа / Н.Г. Лютов // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 13-14. – С. 557-558.
2. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3-10.
3. Netea, M.G. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility / M.G. Netea, C. Wijmenga, L.A.J. O'Neill // Nature immunology. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 535-542.
4. Друцкая М.С. Врожденное распознавание вирусов / М.С. Друцкая, П.В. Белоусов, С.А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 7-19.
5. Barton G.M. Viral recognition by Toll-like receptors / G.M. Barton // Semin Immunol. – 2007. – Vol. 19 (1). – P. 33-40.
6. Xagorari A. Toll-Like Receptors and Viruses: Induction of Innate Antiviral Immune Responses / A. Xagorari, K. Chlichia // Microbiol J. – 2008. Vol. 2. – P. 49-59.
7. Kawai T. Innate immune recognition of viral infection / T. Kawai, S. Akira // Nat. Immunol. – 2009. – Vol. 7. – P. 131-137.
8. Дубинская Г.М. Роль полиморфизма генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 при гриппе / Г.М. Дубинская, Н.О. Прийменко, И.П. Кайдашев [и др.] // Georgian Medical News. – 2014. – № 7-8 (232-233). – С. 51-55.

## Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У ЛИЦ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ TLR-2, TLR-3, TLR-4

Дубинская Г. М., Прийменко Н. О., Изюмская Е. М., Руденко С.С., Артемьева Е. В.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, полиморфизм, генотип, титр, антитела.

Целью исследования было изучение эффективности вакцинации против гриппа у лиц с полиморфизмом Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4. Провакцинировано 66 человек с мутантными генотипами и нормальным распределением аллелей TLR-2, TLR-3, TLR-4, в возрасте от 18 до 63 лет. Установлен рост процента лиц с протективным титром ко всем штаммам гриппа как среди вакцинированных с мутантными генотипами, так и с нормальным распределением аллелей TLR-2, TLR-3, TLR-4 независимо от начального уровня противогриппозных антител. Уровень сероконверсии у лиц с полиморфноизмененными генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 соответствовал показателям вакцинированных с нормальным распределением аллелей TLR, а к штамму A/H1N1 был достоверно выше.

Проведений аналіз антителообразования показав, що лица с мутантними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 мають вакцинальний відповідь на рівні обстежених с нормальним розподілом алелів TLR, що дозволяє розглядати вакцинацію проти грипу як ефективний метод профілактики ОРВИ у носіїв мутацій в генах досліджуваних TLR.

### Summary

ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF SPECIFIC PREVENTION INFLUENZA IN PERSONS WITH POLYMORPHISM OF TLR-2, TLR-3, TLR-4 GENES

Dubinskaya G. M., Priyemko N. O., Izyumskaya Ye. M., Rudenko S.S., Artemyeva Ye.V.

Key words: vaccination, influenza, polymorphism, genotype, titer antibodies.

The aim of this study was to examine the effectiveness of influenza vaccination in individuals with polymorphisms Arg753Gln TLR-2 gene, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4. 66 persons were vaccinated with mutant genotypes and normal distribution of alleles TLR-2, TLR-3, TLR-4, aged 18 to 63 years. A percentage growth of persons with protective titers to all influenza strains was registered among vaccinated persons with mutant genotypes as well as in the individuals with normal distribution of alleles TLR-2, TLR-3, TLR-4, regardless of the initial level of anti-influenza antibodies. The level of seroconversion in the patients with polymorphically altered genotypes of TLR-2, TLR-3, TLR-4 correspond to the indices in the vaccinated persons with normal distribution of alleles TLR, while to a strain of / A H1N1 was significantly higher. The analysis of antibody has shown that individuals with mutant genotypes of TLR-2, TLR-3, TLR-4 have the vaccination response in individuals with normal distribution of alleles TLR, that suggests to consider influenza vaccination as an effective method of SARS prevention in carriers of mutations in the genes studied TLR.

УДК:616.36-002-036.2(477.53)

**Дубинська Г. М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Байбарза А.А., Марченко О.Г.**

## **ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою дослідження було з'ясування деяких аспектів епідемічного процесу ХГС в Полтавській області на сучасному етапі. Проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз даних офіційної статистичної звітної документації, затвердженої МОЗ України, звітних матеріалів Полтавської обласної санітарно-епідеміологічної станції за 2009-2013 рр. та дані первинної облікової документації 172 хворих на ХГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні (ПОКІЛ) протягом 2013-2014 рр. Під час проведеного аналізу встановлено, що протягом 2009-2013 рр. в Полтавській області відмічалось постійне зростання показника захворюваності на ХГС з переважанням серед інфікованих дорослого населення, яке проживає у містах. Серед хворих на ХГС переважали особи старшого віку (30-50 років і старше - 87,7%), за статтю – чоловіки (62,3%), за генотипом ВГС - особи з 1 генотипом (62,2%).*

Ключові слова: хронічний гепатит С, динаміка показників захворюваності, гендерна та вікова структура.

Хронічний гепатит С (ХГС) є одним з найбільш поширених інфекційних захворювань людини [3]. За останні 10 років захворюваність в Україні зросла щонайменше в 8 разів [1, 2]. Показник поширеності даної інфекції серед дорослого населення в Україні є одним з найбільш високих у Європейському регіоні і становить 3-5% [2]. Між тим, фактичний матеріал щодо захворюваності на ХГС у різних регіонах України знаходиться у стадії накопичення, оскільки його офіційна реєстрація, як самостійної нозологічної одиниці, розпочалася лише у 2010 році. В зв'язку з цим представляє інтерес вивчення та аналіз епідемічного процесу ХГС в Полтавській області.

### **Мета дослідження**

Охарактеризувати деякі аспекти епідемічного процесу ХГС у Полтавській області на сучасному етапі.

### **Матеріали і методи дослідження**

Для досягнення поставленої мети проведений ретроспективний епідеміологічний аналіз даних офіційної статистичної звітної документації, затвердженої МОЗ України, звітних матеріалів Полтавської обласної санітарно-епідеміологічної станції за 2009-2013 рр. та дані первинної облікової документації 172 хворих на ХГС, які знаходились на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні (ПОКІЛ) протягом 2013-2014 рр. Проаналізована наступна медична документація:

1. Форма № 1 – «Звіт про окремі інфекційні і паразитарні захворювання»;
2. Форма № 2 – «Звіт про окремі інфекційні і паразитарні захворювання» (щорічна);
3. Форма № 12 – «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування ЛПЗ Полтавської області»;
4. Форма № 40-здоров – «Звіт про роботу са-

нітарно-епідеміологічної станції»;

5. Форма № 003/0 – «Медична карта стаціонарного хворого».

### Результати досліджень та їх обговорення

Проведений аналіз показав постійне зростання захворюваності на ХГС у Полтавській області.

Динаміка захворюваності на ХГС у Полтавській області та Україні з моменту початку офіційної реєстрації представлена на рис.1.

Як видно з наведених на рис.1 даних, показники захворюваності на ХГС по Полтавській області характеризувалися їхнім щорічним зростанням. Так у 2009 році показник захворюваності склав 6,78; 2010 - 7,37; 2011 – 14,6; 2012 – 14,80; 2013 - 18,22 на 100 тис. населення, тобто за 5 років даний показник зріс майже в 2,7 рази.

Аналогічну динаміку мали показники захворюваності на ХГС по Україні, однак, починаючи з 2011 року, цей показник по Полтавській області перевищує такий по Україні. Протягом 2012-2013 рр., в області реєструвалося значне зростання показника захворюваності на ХГС - з 14,84 до 18,22 на 100 тис. населення (по Україні – з 11,49 до 13,52 на 100 тис.населення). При щорічному зростанні кількості вперше зареєстрованих випадків ХГС в Полтавській області, в 2012 р. спостерігалось значне зменшення темпів приросту показника захворюваності. Так, в 2011 році показник захворюваності на ХГС збільшився на 96,36%, в 2012 - лише на 0,93%, а в 2013 р. темп приросту склав 22,02%.

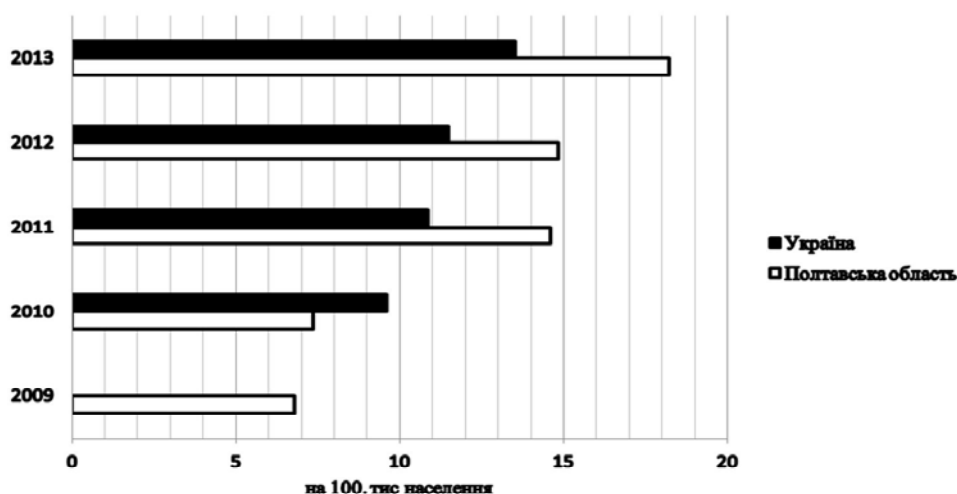


Рис. 1. Динаміка захворюваності на ХГС в Полтавській області та Україні (2009-2013 рр.)

Інтерес представило порівняння показників захворюваності на ХГС серед жителів міст та сільського населення Полтавської області. Проведений аналіз показав, що даний показник виявився вищим серед жителів міст, однак тенде-

нція до зростання відмічалася і серед жителів села. Динаміка показників захворюваності на ХГС в містах та окремих районах області, порівняно з обласними показниками, відображена на рис.2.

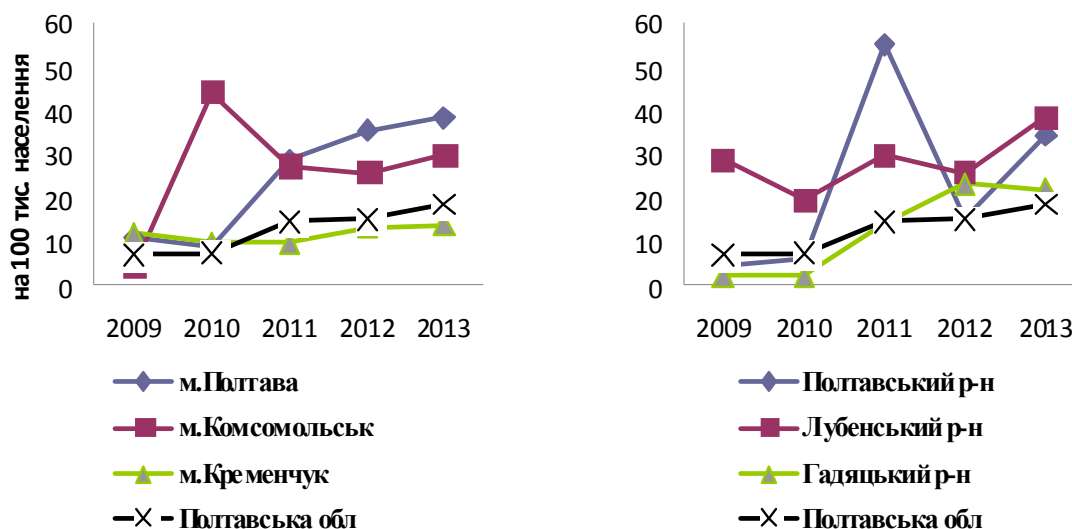


Рис.2. Динаміка показників захворюваності на ХГС в містах та районах Полтавської області (2009-2013 рр.).

Як видно з рис.2, по м. Полтава показник захворюваності на ХГС стабільно перевищував обласний. Протягом 2009-2010 рр. він визначався на рівні 8,86 - 10,86 на 100 тис. населення, а 2011 році стрімко зріс – в 3,25 рази (з 8,86 до 28,78 на 100 тис. населення) та в подальшому продовжував зростати (2012 - 35,10; 2013 - 38,30 на 100 тис. населення). Показник захворюваності по м. Комсомольськ, починаючи з 2010 року, також перевищив дані по Полтавській області. Так, в 2010 році зріс в 13 разів (з 3,66 до 44,16 на 100 тис. населення) і в 2012-2013 рр., визначався на рівні 26,93 - 29,31 на 100 тис. населення, перевищуючи аналогічні показники по Полтавській області в 1,6 - 6 разів. По м. Кременчук різких коливань показників захворюваності не зафіксовано: 2009 -11,41 (в 1,68 рази вище обласного показника), 2010 – 9,62; 2011 - 9,66; 2012 - 12,87; 2013 р. - 13,34 на 100. тис населення (нижче обласного показника).

Показники захворюваності серед всіх жителів сільської місцевості зростали і в 2013 році майже вдвічі перевищили аналогічні показники по Україні (9,99 проти 5,5 на 100 тис. населення відповідно). По районах області найвищі показ-

ники захворюваності на ХГС зареєстровано в Полтавському (55,21 на 100 тис. населення), Лубенському (38,42 на 100 тис. населення), Гадяцькому (23,26 на 100 тис. населення) районах (рис.2). В інших - визначалися на наступних рівнях: В.Багачанський - 7,56; Глобинський – 12,80; Гребінківський – 4,17; Диканський - 15,32; Зіньківський – 2,73; Карлівський -11,26; Кобеляцький - 15,47; Кременчуцький - 11,47; Лохвицький – 6,59; Миргородський – 10,96; Новосанжарський – 5,54; Оржицький - 3,93; Пирятинський - 12,31; Семенівський - 3,66; Хорольський - 11,16 на 100 тис. населення. Однак в Козельщинському, Котелевському, Машівському, Решетилівському, Чорнухинському, Чутівському і Шишацькому районах області протягом 2009-2013 рр. випадки ХГС не реєструвались взагалі, що свідчить про відсутність належної діагностики та реєстрації даної інфекції в цих районах.

Віковий склад хворих за даними медичних карт стаціонарних хворих, які протягом 2013-2014 рр., знаходились на стаціонарному лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні (ПОКІЛ) представлений на рис.3.

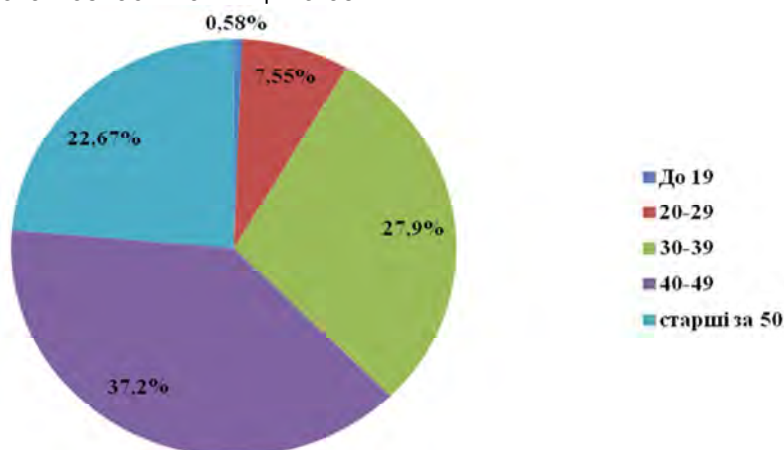


Рис.3. Вікова структура хворих на ХГС за даними ПОКІЛ (2013-2014 рр.)

Як видно з даних, наведених на рис.3, серед хворих на ХГС переважали особи старших вікових груп: 30-39 (27,9%), 40-49 (37,2%) та старше 50 років (22,6%). Найменшу питому вагу хворих на ХГС визначили у вікових групах до 19 років (0,58%) та 20-29 років (7,55%).

За статтю хворі, які були проліковані в ПОКІЛ, розподілилися наступним чином: чоловіки - 62,3%, жінки – 37,7 %. За генотипом ВГС встановлено значне переважання 1 генотипу (62,2 %), майже в 2 рази рідше визначався 3 генотип (33,7 %), 2 генотип реєструвався в поодиноких випадках (4%).

#### Висновки:

1. Протягом 2009-2013 рр., в Полтавській області відмічалася постійне зростання показника захворюваності на ХГС з переважанням серед інфікованих жителів міст.

2. Серед хворих на ХГС переважали особи старшого віку (30-50 років і старше - 87,7%), за статтю – чоловіки (62,3%), за генотипом ВГС - особи з 1 генотипом (62,2 %).

3. Отримані дані свідчать про необхідність активізації епідеміологічного нагляду за ХГС з метою своєчасного виявлення джерел інфекції та планування ефективних протиепідемічних заходів.

#### Література

1. Голубовська О.А. Інфекційні хвороби: підручник / За ред. О.А. Голубовської. – К. : ВСВ «Медицина», 2012. – 727 с.
2. Гураль А.Л. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева [та ін.] // Профілактична медицина – 2011. – №1. – С. 9-17.
3. Suarez A. Desired Social Distance From People Who Have Hepatitis C Virus: An Exploration Among Staff in Health Care, Dentistry, Drug Treatment, and Tattoo. Body Piercing / A. Suarez, D. Redmond // Substance Use & Misuse. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 466-447

### Реферат

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Дубинская Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.И., Байбарза А.А., Марченко Е.Г.

Ключевые слова: хронический гепатит С, динамика показателей заболеваемости, гендерная и возрастная структура.

Целью исследования было выяснение некоторых аспектов эпидемического процесса ХГС в Полтавской области на современном этапе. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистической отчетной документации, утвержденной МОЗ Украины, отчетных материалов Полтавской областной санитарно-эпидемиологической станции за 2009-2013 гг. и данные первичной учетной документации 172 больных ХГС, которые находились на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице (ПОКИБ) на протяжении 2013-2014 гг. При проведенном анализе установлено, что на протяжении 2009-2013 гг., в Полтавской области отмечается постоянное увеличение показателя заболеваемости ХГС с преобладанием среди инфицированных взрослого населения, проживающего в городах. Среди больных ХГС преобладали лица старшего возраста (30 – 50 лет и старше 87,7%), по полу – мужчины (62,3%), по генотипу ВГС – лица с 1 генотипом (62,2%).

### Summary

SOME ASPECTS OF EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS C IN POLTAVA REGION NOWADAYS

Dubinskaya G.M., Syzova L.M., Koval T.I., Baibarza A.A., Marchenko Ye.G.

Key words: chronic hepatitis C, the dynamics of incidence, gender and age structure.

This study was aimed to elucidate some aspects of the epidemic process of chronic hepatitis C (CHC) in the Poltava region nowadays based on a retrospective epidemiological analysis of official statistical reporting documentation approved by the Ministry of Healthcare of Ukraine and report materials of Poltava regional sanitary-epidemiological station for 2009-2013 as well as on the data of primary records of 172 patients with chronic hepatitis C who were treated at the Poltava Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases during 2013-2014. The analysis has shown that over the period of 2009-2013 in the Poltava region a steady increase in the incidence of CHC infection with prevalence among the adult population living in the cities was registered. Among patients with CHC the prevalence was observed among persons over 30 - 50 years and older (87.7%), in males (62.3%), and in persons with genotype 1 (62.2%).

УДК 616.1/4-002.77-08:615

**Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Волченко Г.В., Шилкіна Л.М., Ткаченко М.В.**

### ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЇ У РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Захворювання та пошкодження органів опорно-рухової системи займають одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення більшості європейських країн, в тому числі і України. Лікування гастропатій, індукованих НПЗП, є не лише актуальною проблемою, але і складним завданням, оскільки в більшості хворих не вдається відмінити НПЗП у зв'язку з високим ризиком загострення захворювання, із приводу якого пацієнт їх систематично приймає. Мета дослідження – оцінити клінічну ефективність 10-денної послідовної та стандартної АХБТ у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією. Дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського. Обстежено 28 хворих на ревматоїдний артрит, остеоартроз та подагру з НПЗП-гастропатією. Призначення 10-денної послідовної АХБТ у 92,0% випадків дає змогу досягти ерадикації Н.Рylori-інфекції у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією. Ефективність стандартної схеми лікування у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією не досягає значень, рекомендованих міжнародними угодами.*

Ключові слова. НПЗП-гастропатія, антихелікобактерна терапія, ревматоїдний артрит, остеоартроз.

### Вступ

Пошкодження та захворювання органів опорно-рухової системи займають одне з ведучих місць у структурі загальної захворюваності населення більшості європейських країн, в тому числі і України. Тільки за даними офіційної статистики, в нашій країні поширеність зазначеної патології становить більше 10 тис. випадків на 100 тис. населення, але цей показник явно занижений. Якщо у світі на остеоартроз страждає

12% населення, а на ревматоїдний артрит – 1%, то в нашій країні – 1 і 0,15% відповідно. Основною скаргою, пропонованою пацієнтами із захворюваннями кістково-м'язової системи, є біль, для симптоматичного лікування якої широко використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У наш час НПЗП відносять до препаратів, які найчастіше застосовуються у медичній практиці. Слід зазначити, що НПЗП представляють собою велику фармакологічну групу,

окремі представники якої істотно відрізняються за хімічною структурою, фармакодинамікою і фармакокінетикою. Це вимагає диференційованого і раціонального підходу до їх призначення, що далеко не завжди простежується в клінічній практиці [2].

НПЗП сьогодні якнайширше використовуються в індустріально розвинених країнах. Тільки у США їх періодично приймають понад 30 млн. людей, які страждають на різноманітні ревматичні хвороби та ішемічну хворобу серця, та понад 1% американців вживають їх щодня. Щороку лікарі США призначають майже 16000 тонн аспірину в таблетках, а пацієнти витрачають понад 2 млрд. дол. на купівлю НПЗП. В Австралії і Англії майже 20% хворих, які поступають до стаціонарів, приймають НПЗП. Починаючи з 1967 р., відзначається стійке зростання прийому НПЗП, особливо серед пацієнтів похилого віку. У розвинутих країнах від 4% до 9% усіх рецептів, що виписуються, припадає на НПЗП. Окрім того, велика кількість осіб вживають НПЗП, отримані без рецептів [1].

Специфічне ураження слизової оболонки шлунку (СОШ), що виникає при тривалому вживанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), що мають здатність у кислому шлунковому середовищі безпосередньо проникати в клітини слизової оболонки, порушуючи слизово-гідрокарбонатний бар'єр і викликаючи зворотну дифузію іонів водню, внаслідок чого «контактно» ушкоджуються клітини поверхневого епітелію у медичній літературі називають НПЗП-гастропатія. Морфологічна картина при НПЗП-гастропатії достатньо неспецифічна. Хоча НПЗП можуть викликати своєрідні зміни СОШ, що відповідають гістологічній картині «хімічного» гастриту, у більшості випадків ця патологія маскується проявами гастриту, асоційованого з *H. pylori*. На відміну від *H. pylori*-асоційованої виразкової хвороби, при якій характерним фоном виразки є хронічний активний гастрит, при НПЗП-гастропатії виразки можуть виявлятися при мінімальних змінах слизової оболонки.

До найбільш тяжких проявів гастропатії зараховують ерозивно-виразкові ураження СОШ і слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СОДК), причому частота утворення виразок шлунка складає в середньому 20%, а дванадцятипалої кишки – 10%. На фоні тривалого приймання НПЗП гастродуоденальні виразки в 40% випадків ускладнюються кровотечею. Гастродуоденальні виразки виникають у 20-25% хворих, які тривалий час приймають зазначені лікарські засоби, а ерозії слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки – більш ніж у 50% пацієнтів, при цьому ризик розвитку таких поразок зберігається протягом декількох місяців після припинення лікування [6,8].

Найчастіше патологічні зміни спостерігаються в антральному відділі шлунка, дещо рідше – у цибуліні дванадцятипалої кишки. НПЗП зумов-

люють 20% усіх побічних ефектів фармакотерапії в Англії, 25% – у США і понад 40% – в Україні; при цьому 90% становлять гастродуоденальні ускладнення [5].

Види ушкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони на фоні приймання НПЗП неоднакові й залежать від статі й віку пацієнтів, способу приймання й доз НПЗП, способу життя і шкідливих звичок, одночасного використання з іншими лікарськими засобами, що потенціюють дію нестероїдів на ШКТ [8]. Ці препарати викликають гострі ерозивно-виразкові ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки шляхом зниження гастроцитопротекції (зменшення синтезу простагландинів у клітинах слизової оболонки, посилення зворотної дифузії водневих іонів) і спричиняють загострення вже існуючої пептичної виразки. Виразки, пов'язані з дією НПЗП, можуть бути обумовлені також участю вільних радикалів, збільшенням утворення фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) і посиленням хемотаксису нейтрофілів в слизову оболонку шлунка.

Утворення клінічно виражених гастроінтестинальних виразок, що проявляються больовим синдромом, кровотечею або перфорацією, складає від 2 до 4% на рік у хворих, що приймають НПЗП. З огляду на те, що НПЗП вживають щорічно мільйони людей, ці невеликі відсотки перетворюються у мільйони клінічно маніфестних виразок, які щорічно виявляють, у тому числі досить часто як випадки гастроінтестинальних кровотеч і перфорацій.

Важливою характеристикою НПЗП є індекс селективності. Як відомо, селективні інгібітори ЦОГ-2 мають менш виражену гастроінтестинальну токсичність у порівнянні з класичними НПЗП. Оскільки НПЗП є препаратами симптоматичної дії, призначувані дози повинні бути мінімальними ефективними і застосовуються на вимогу мінімально можливими курсами. При відсутності больового синдрому пацієнт не повинен приймати НПЗП. Призначаючи дані лікарські засоби, необхідно ретельно зважувати переваги та ризики, особливо гастроінтестинальних ускладнень.

Лікування гастропатій, індукованих НПЗП, є не лише актуальною проблемою, але і складним завданням, оскільки в більшості хворих не вдається відмінити НПЗП у зв'язку з високим ризиком загострення захворювання, із приводу якого пацієнт їх систематично приймає.

У тактиці ведення хворих, у яких діагностуються гастродуоденальні ускладнення або є фактори ризику НПЗП-гастропатії, можна виділити два взаємозалежних підходи: оптимізація застосування НПЗП і противиразкова терапія, що повинна проводитися диференційовано залежно від її спрямування (на профілактику чи лікування НПЗП-гастропатії).

Обґрунтуванням для призначення антисекреторних препаратів хворим з НПЗП-гастропатіями

є:

- зниження зворотної дифузії іонів водню і їх ушкоджуючої дії на слизову оболонку;
- зменшення активності пепсину або його ін-активація при підвищенні інтрагастрального рН до 4,0 і вище, що призводить до зниження агресивних властивостей шлункового соку.

Тривала супресія кислотної продукції шлунка з підтримкою інтрагастрального рН на рівні 4-6 є одним із головних завдань лікування гастропатії, асоційованої з прийомом НПЗП, що з успіхом вирішують саме антисекреторні препарати. Встановлено, що пригнічення кислотної продукції призводить до рубцювання виразок та епітелізації ерозій шлунка, навіть у хворих, які продовжують приймати НПЗП [10].

На підставі метааналізу 25 досліджень, що включали 1625 хворих, з вивченням взаємозалежності *H.pylori* і НПЗП I. Regula і B. Kotowski дійшли висновку, що частота ризику виразкоутворення при поєднанні дії цих факторів майже вдвічі перевищує їх сумарний ефект при самостійному застосуванні, тоді як ризик виразкової кровотечі при взаємодії цих факторів дещо менший за суму частоти ризиків їх впливу. Як НПЗП, так і *H.pylori* спричиняють лише запальну реакцію, а ушкодження клітин травного каналу є вторинним і пов'язане з активізацією імунної системи [5,7].

*H.pylori* є практично єдиним модифікуючим фактором ризику, який зменшує вірогідність виникнення НПЗП-гастропатії. Тому усім хворим, яким планується довготривале лікування НПЗП рекомендована стратегія test and treat (діагностувати *H.pylori* і проводити ерадикацію) [4].

#### Мета дослідження

Оцінити клінічну ефективність 10-денної послідовної та стандартної АХБТ у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського. Обстежено 28 хворих на ревматоїдний артрит, остеоартроз та подагру з НПЗП-гастропатією. У 10 хворих була діагностована виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, у 13 хворих – ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки, у 5 хворих – хронічний гастрит типу С. У всіх обстежених хворих НПЗП-гастропатія була асоційована з хелікобактеріозом. Найбільшу кількість пацієнтів склали хворі

на деформуючий остеоартроз (47%), на другому місці був ревматоїдний артрит (45%), на третьому – подагра (3%).

Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили на початку лікування. Усім обстеженим пацієнтам виконували загальноклінічні дослідження, ультрасонографічне обстеження органів черевної порожнини, діагностику *H.pylori* за допомогою дихального уреазного тесту на початку лікування. Контроль ерадикації здійснювали з використанням дихального уреазного тесту через 4 тиж. після закінчення терапії.

Клінічна картина у хворих складалася з симптомів ревматологічного захворювання та симптомів гастриту, пептичної виразки шлунку та 12-палої кишки.

Хворі були розподілені на 2 групи по 14 чоловік у кожній групі. Першу групу склали 14 хворих, які отримували наступну АХБТ: пантопразол по 20 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів з переходом на кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів, тінідазол по 500 мг 2 рази на добу впродовж 5 днів (послідовна терапія). Другу групу склали 14 хворих, які отримували стандартну АХБТ: пантопразол по 20 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів. У подальшому хворі 1-ої та 2-ої групи отримували пантопразол 20 мг на добу до 4 тиж.

#### Результати та їх обговорення

Ерадикація, підтверджена через 4 тиж. після закінчення АХБТ за допомогою дихального тесту, відбулася у 13 (92,0%) пацієнтів 1-ої групи та у 10 (71,0%) – 2-ої групи, що співпадає з літературними даними [3,9,10].

Клінічна ефективність проявлялась вже на другу добу прийому препаратів. У 7 пацієнтів 1-ої групи (50%) біль зник в першу добу, зменшення вираженості болю відмічали 5 пацієнтів (36%), наприкінці ерадикаційної терапії (через 10 діб) біль зник у 13 пацієнтів 1-ої групи (93%). Диспепсичні явища (печія, відрижка кислим, нудота) зменшились на 2-3 добу у 5 (36%) пацієнтів. Через 10 діб ерадикації відрижка кислим зникла у 6 (43%) пацієнтів 1-ої групи, у 1 (7%) пацієнта – зменшилась їх інтенсивність (табл. 1).

Характеристика клінічної картини НПЗП-гастропатії у хворих 2-ої групи представлена у табл. 2.

Таблиця 1.  
Динаміка провідних клінічних симптомів у хворих 1-ої групи

Симптом	До лікування		Через 10 діб	
	Абс.	%	Абс.	%
Біль в епігастрії	14	100	1	7
Печія	10	71	2	14
Відрижка кислим	7	50	1	7
Нудота	6	43	1	7

Таблиця 2.  
Динаміка провідних клінічних симптомів у хворих 2-ої групи

Симптом	До лікування		Через 10 діб	
	Абс.	%	Абс.	%
Біль в епігастрії	14	100	2	14
Печія	11	78	2	14
Відрижка кислим	7	50	2	14
Нудота	7	50	3	21

При дослідженні рН помітили, що вже наприкінці еридикаційної терапії рівень кислотності шлункового вмісту (рН) >4 спостерігали у 13 (93%) пацієнтів 1-ої групи та у 10 (71%) пацієнтів 2-ої групи.

Аналіз даних контрольних ФГДС через 4 тижні з початку лікування показав, що нормалізація ендоскопічної картини (зникнення набряку, гіперемії слизової, рубцювання виразок та ерозій) спостерігалось у 13 (92%) пацієнтів 1-ої групи та 9 (64%) пацієнтів 2-ої групи, що співпадає з літературними даними та підтверджує високу ефективність даної схеми лікування [ ].

Під час лікування у 1-го пацієнта 1-ої групи спостерігались побічні ефекти у вигляді гіркоти в роті та у 2-х пацієнтів 2-ої групи у вигляді нудоти та гіркоти у роті, але всі вони були несуттєвими, купувались симптоматичними препаратами та не потребували відміни препаратів АХБТ. Після 10-денного курсу лікування додаткової кислото-знижуючої терапії пацієнти не потребували.

Опитування пацієнтів, успішно завершивших запропонований курс лікування, показав, що вони приймали препарат регулярно.

Таким чином, у зв'язку зі значним поширенням *H. Pylori*-асоційованих захворювань та зростанням резистентності *H. Pylori* до стандартних антигелікобактерних комплексів проблема ефективності АХБТ є актуальною. Найкращі результати демонструє чотирьохкомпонентна схема: 10-денна послідовна.

### Висновки

Призначення 10-денної послідовної АХБТ із застосуванням пантопрозолу, амоксициліну, кларитроміцину і тинідазолу у 92,0% випадків дає змогу досягти ерадикації *H. Pylori*-інфекції у

ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією. Ефективність стандартної схеми лікування у ревматологічних хворих з НПЗП-гастропатією не досягає значень, рекомендованих міжнародними угодами.

Ерадикація *H. Pylori* зменшує частоту клінічних проявів НПЗП-гастропатії.

Прийом 10-денної послідовної схеми не викликав суттєвих побічних ефектів, які б потребували відміни препаратів схеми.

### Література

1. Ждан В.М. Диагностика, профилактика и лечение НПЗП-гастропатий / Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. – Полтава : монографія. – Полтава : Кобзар М.Г., 2005. – 135 с.
2. Климчук В. Эффективность и безопасность НПВП при патологии опорно-двигательного аппарата / Климчук В. // Клиническая фармация: 20 лет в Украине : Национальный конгресс : Здоров'я України № 9 (310). – Харьков, 2013. – С. 40-41.
3. Осьодло Г.В. Про складові ефективності антигелікобактерної терапії при *H. Pylori*-асоційованих захворюваннях органів травлення / Г.В. Осьодло, С.М. Прокопчук, О.М. Войцеховський [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3 (77). – С. 73-79.
4. Передерий В.Г. Маастраختский консенсус IV – 2010: основные положения и их актуальность для Украины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6 (62). – С. 133-136.
5. Свінцицький А.С. Гастропатії, зумовлені нестероїдними протизапальними препаратами: сучасний погляд на проблему / А.С. Свінцицький // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. Тематический номер. – 2008. – С. 8-10.
6. Соловьева Г.А. Эрозии желудка – отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение / Г.А. Соловьева // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 07 (211). – С. 8-9.
7. De Francesco V. et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 94 – 100.
8. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna / Pod red S.J. Konturka. – Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. – 852 s.
9. Kalach N. Sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in children / N. Kalach [et al.] // Arch. de Pediatrie. – 2008. – Vol. 15. – P. 200-201.
10. Vaira D. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial / D. Vaira [et al.] // Ann. Int. Med. – 2007. – Vol. 146 (8). – P. 556-563.

### Реферат

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НПВП-ГАСТРОПАТИИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ждан В.Н., Бабанина М.Ю., Китура Е.М., Волченко Г.В., Шилкина Л.Н., Ткаченко М.В.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, антигелікобактерная терапия, ревматоидный артрит, остеоартроз.

Заболевания и травмы органов опорно-двигательной системы занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения большинства европейских стран, в том числе и Украины. Лечение гастропатий, индуцированных НПВП, является не только актуальной проблемой, но и сложной задачей, поскольку у большинства больных не удается отменить НПВП в связи с высоким риском обострения заболевания, по поводу которого пациент их систематически принимает. Цель исследования - оценить клиническую эффективность 10-дневной последовательной и стандартной АХБТ у ревматологических больных с НПВП-гастропатией. Исследование проводилось на базе ревматологического отделения ПОКБ им. Н.В. Склифосовского. Обследовано 28 больных с ревматоидным артритом, остеоартрозом и подагрой в сочетании с НПВП-гастропатией. Назначение 10-дневной последовательной АХБТ в 92,0% случаев позволяет добиться эрадикации *H. Pylori*-инфекции у ревматологических больных с НПВП-гастропатией. Эффективность стандартной схемы лечения у ревматологических больных с НПВП-гастропатией не достигает значений, рекомендованных международными соглашениями.

### Summary

#### IMPROVEMENT OF THE THERAPY OF NSAID-GASTROPATHY IN RHEUMATIC PATIENTS

Zhdan V.N., Babanina M.Yu., Kitura Ye.M., Volchenko G.V., Shylkina L.N., Tkachenko M.V.

Key words: NSAID gastropathologies, H. pylori therapy, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Diseases and injuries of the musculoskeletal system rank one of the leading positions in the structure of the overall incidence rate of the population in most European countries, including Ukraine. The therapy of gastropathy induced by NSAIDs is not only an urgent problem, but also a challenge because the majority of patients are unable to discontinue NSAIDs due to the high risk of exacerbation of the underlying disease for which the patient takes them systematically. The purpose of the study is to evaluate the clinical efficacy of the 10-day sequential and standard anti-helicobacter therapy in rheumatic patients with NSAID-gastropathy. The study involved 28 patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout in combination with NSAID-gastropathy who underwent the course of treatment at the rheumatological department of M. Sklifosofskiy Poltava Regional Clinical Hospital. The course of 10-day sequential anti-helicobacter therapy in 92.0% of cases enables to achieve eradication of H. pylori infection in rheumatic patients with NSAID-gastropathy. Effectiveness of standard treatment regimens in patients with rheumatic NSAID-gastropathy does not reach the values recommended by international protocols.

УДК 504.45(285.3):613.3](477.74)

**Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В.**

### ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ЕВТРОФІКАЦІЇ ПОВЕРХНЕВИХ ВОДОЙМ УКРАЇНСЬКОГО ПРИДУНАВ'Я

Одеський національний медичний університет

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

Міністерства охорони здоров'я України

*В роботі проведено аналіз проблем евтрофікації поверхневих водоем на глобальному та регіональному рівнях. Надано коротку характеристику ціанобактерій (продуцентів ціатоксинів), які можуть викликати суттєві розлади стану здоров'я тварин та людини. Встановлено взаємозв'язок евтрофікації водних об'єктів Українського Придунав'я (р. Дунай, озер Кагул, Ялпуг-Кукурлуй, Китай, Катлабух, Сасик) із високим вмістом неорганічних сполук азоту у воді. Обґрунтовано необхідність дослідження вмісту ціанобактерій у воді водних об'єктів Українського Придунав'я.*

Ключові слова: водні об'єкти, евтрофікація, ціанобактерії, неорганічний азот, Українське Придунав'я, гігієнічна оцінка.

#### Вступ

Евтрофікація є складним процесом у прісних і морських водах, де бурхливий розвиток певних типів мікроводоростей порушує водні екосистеми і представляє собою загрозу тваринам і здоров'ю людини. Первинна причина евтрофікації - надмірна концентрація нутрієнтів, джерелом яких є промислові підприємства, сільське господарство або стічні води.

Слово "евтрофікація" у наш час також використовується в контексті збереження екологічної якості вод, наприклад у Директивах Європейського союзу і різних міжнародних угодах. "Евтрофікація - прискорений ріст мікроводоростей, викликаний збагаченням води нутрієнтами, особливо сполук азоту і/або фосфору, що індукуює дисбаланс гідробіотів і якості води".

Головна причина евтрофікації – високі концентрації нутрієнтів у водному об'єкті і головний ефект – дисбаланс харчових ланцюгів, що призводить до високих рівнів біомаси фітопланктону у воді. Це може привести до водорослевого цвітіння. Прямий наслідок - надлишок кисневого споживання в придонному шарі. Додаткові фактори, що підтримують цей процес, можуть бути розділені на дві категорії залежно від того, чи зв'язані вони з дисперсією нутрієнтів і ростом

фітопланктону, або з кисневим циклом у придонному шарі (наприклад, рух води). Залежно від серйозності евтрофікації можуть спостерігатися різні ефекти.

Евтрофікація може впливати на здоров'я тварин і людини різними шляхами. Певні ризики здоров'ю населення з'являються після споживання питної води, отриманої після обробки прісної води із евтрофованих вододжерел. Серйозні наслідки можуть відбутися під час водопою тварин у «квітучих» водоемах [1].

#### Мета роботи

Аналізі проблеми евтрофікації поверхневих водоем Українського Придунав'я в гігієнічному контексті.

#### Матеріали і методи.

В роботі застосовували бібліометричні, санітарно-хімічні та аналітичні методи досліджень.

Для визначення неорганічних сполук азоту використовували загальноприйнятні методи [2, 3].

#### Результати та їх обговорення

Загальновідомо, що евтрофікація поверхневих водоем є глобальною проблемою, про що свідчать нижченаведені дані літератури.

Водна евтрофікація стала міжнародною проблемою охорони навколишнього середовища в останні роки.

Робоча група European Marine Strategy Framework Directive (MSFD, 2008/56/EC) з оцінки евтрофікації водойм запропонувала три критерії (рівні нутрієнтів; прямий вплив, непрямі впливи збагачення нутрієнтами) і вісім індикаторів, які можуть потенційно використовуватися в екологічній оцінці статусу евтрофікації: (1) для рівнів нутрієнтів: концентрація і співвідношення (кремній, азот і фосфор); (2) для прямого впливу збагачення нутрієнтами: концентрація хлорофілу; прозорість у зв'язку зі збільшенням суспендованих мікрободоростей; рівень опортуністичних макрободоростей (діатомові і флагелляти); бентичні і пеллагічні зміни, цвітіння води з виділенням речовин, що неприємно пахнуть, і токсичних сполук; (3) для непрямих впливів збагачення нутрієнтами: рівні мікрободоростей, що викликають зменшення прозорості; концентрації розчиненого кисню внаслідок збільшення органічних речовин [4].

У роботі [5] представлений аналіз поточного статусу і головних механізмів водної евтрофікації, оцінки та критеріїв оцінки і факторів впливу. Водна евтрофікація в озерах, резервуарах, устях і ріках широко поширена в усьому світі і серйозність проблеми тільки збільшується, особливо в країнах, що розвиваються. Оцінка водної евтрофікації просувалася від простих окремих параметрів (повний фосфор, повний азот тощо) до більш докладних показників, наприклад індекс повного живильного статусу. Головні фактори впливу на водну евтрофікацію включають живильне збагачення, гідродинаміку, фактори навколишнього середовища (температура, солоність, вуглекислий газ, баланс елементів тощо), мікробну і біологічну варіативність. Виникнення водної евтрофікації - фактично складна функція всіх можливих факторів впливу. Автори підкреслюють, що механізми цвітіння водоростей вивчені недостатньо і повинні бути далі досліджені.

У статті [6] запропонована оригінальна трифазна концептуальна модель евтрофікації прибережних вод, яка відповідає на запитання про ступінь впливу антропогенно викликаного збільшення рівнів нутрієнтів на функції прибережних екосистем.

У огляді [7] наголошується на необхідності розробки всебічної стратегії запобігання евтрофікації водойм внаслідок надмірної кількості азоту і фосфору та погіршення якості води.

Надзвичайно гострою проблемою водойм є розмноження ціанобактерій, тісно пов'язане з евтрофікацією.

Ціанобактерії (*Cyanobacteria* spp.) - фотосинтетичні бактерії, які мають деякі загальні властивості з морськими водоростями, про що свідчить наявність хлорофілу і виділення у вільному стані кисню у процесі фотохімічного синтезу. Перші

виявлені різновиди мали синьо-зелений колір, тому збірний термін для цих мікроорганізмів - синьо-зелені морські водорості. Внаслідок продукції інших пігментів колір великої кількості ціанобактерій коливається від синьо-зеленого до жовто-коричневого і червоного. Більшість ціанобактерій - аеробні фототрофи, але деякі є гетеротрофами. Вони можуть розмножуватися як окремі клітини або в багатоклітинних безперервних нитках чи колоніях. Ціанобактерії можуть бути ідентифіковані морфологічно на рівні роду при мікроскопії. Деякі різновиди формують поверхневі більшоватості або піну, у той час як інші залишаються диспергованими у водному середовищі або у бентосному шарі. Деякі ціанобактерії мають здатність регулювати плавучість через внутрішньоклітинні газові вакуолі або фіксувати азот, розчинений у воді.

Ціанобактерії широко поширені в різноманітному діапазоні середовищ, включаючи ґрунти, морську воду і, найбільше, прісні водойми. Деякі екологічні умови, включаючи сонячне світло, теплу погоду, низьку турбулентність і високі живильні рівні можуть сприяти їхньому розмноженню. Залежно від різновидів, це може привести до зеленуватого фарбування води через високу щільність суспендованих клітин і, у деяких випадках, формуванню поверхневої піни. Евтрофікація значною мірою ініціює розвиток ціанобактерій.

Найбільш відома особливість деяких різновидів ціанобактерій у контексті охорони здоров'я - здатність продукувати токсини (ціанотоксини).

Кожний токсин має певні специфічні властивості, включаючи ушкодження печінки, нейротоксичність і генерування пухлин. Гострі симптоми включають шлунково-кишкові розлади, лихоманку, подразнення шкіри, вух, ока, горла і дихальних шляхів. Ціанобактерії не розмножуються в організмі людини й, отже, не є інфекційними агентами.

Інтенсивне розмноження ціанобактерій може привести до формування високих концентрацій токсинів.

Потенційні занепокоєння в контексті впливу на здоров'я людини є результатом впливу токсинів при вживанні питної води. Повторний або хронічний вплив характерний для багатьох ціанотоксинів; у деяких випадках, однак гостра токсичність більш важлива (наприклад, нейротоксини сакситоксин і анатоксин).

Летальні випадки зустрічалися при використанні неадекватно очищеної води для гемодіалізу, яка містила високі рівні ціанотоксинів. Вплив на шкіру і слизові оболонки може привести до подразнення та алергічних реакцій.

Токсини класифіковані згідно з механізмом дії на гепатоксини (мікроцистін і циліндропермопсин), нейротоксини (анатоксин-а, сакситоксини і анатоксин-а /S/) і подразники або запальні агенти (ліпополісахариди). Гепатоксини продукуються різними видами в межах родів *Microcystis*,

Planktothrix, Anabaena, Aphanizomenon, Nodularia, Nostoc, Cyndrospermopsis і Umezakia. Ці токсини, зокрема мікроцистини (олігопептиди) і циліндроспермопсин (алкалоїд) зустрічаються найбільш часто в підвищених концентраціях (> 1мкг/л), тоді як для нейротоксинів це нехарактерно.

Фільтрація і хлорування є доступними засобами видалення ціанобактерій і ціанотоксинів. Окиснення озоном або хлором при достатніх концентраціях і експозиціях ефективно видаляє більшість ціанотоксинів, розчинених у воді.

Хімічний аналіз ціанотоксинів не перебуває у фокусі звичайного контролю якості води. Аналіз вимагає часу, устаткування і експертизи, кількісному аналізу деяких ціанотоксинів перешкоджає нестача аналітичних стандартів. Однак, експресні методи (ELISA і ферментні пробірні аналізи) стають доступними для ідентифікації мікрокілостей, наприклад, мікроцистинів. Попереднє (тимчасове) значення (1,0 мкг/л) введено для мікроцистину-LR як одного із самих токсичних у загальному числі 70 структурних варіантів мікроцистинів. Для мікроцистину-LR використовується термін "еквівалент токсичності" для взаємозв'язку мікроцистинів з мікроцистином-LR.

Така загальна думка експертів ВООЗ з даної проблеми [8], де наведені вибіркові посилання на першоджерела [9-11]. Ретроспективний погляд на розвиток досліджень ціанобактерій і їх токсинів показав наступне [12]. Минулі 50 років являли собою період прогресу у вивченні токсинотворюючих ціанобактерій. Знання й розуміння досягнутого були результатом колективного міжнародного співробітництва в рамках співтовариства фахівців. Ціанобактерії були ізольовані, закладені основи хімії, фізіології й токсикології певних ціанотоксинів. Розвиваються такі вектори як молекулярна біологія, біохімія, токсикологія і екологія. Результати фундаментальних і прикладних досліджень дозволили розширити й поглибити розуміння ціанобактерій як важливих факторів впливу як на природні ресурси, так і здоров'я людини.

Серед 2000 різновидів ціанобактерій, ідентифікованих за морфологічними критеріями, 40 є токсигенними [13]. Перше наукове повідомлення про ціанотоксин, що отруює тварин, було зроблено в Австралії Francis в 1878 г., але набагато більш раннє свідчення щодо отруєння ссавців ціанотоксинами відноситься до плейстоцену, тобто приблизно 150 000 років до н.е. Починаючи з першої публікації в 1878 г., були описані численні клінічні випадки ускладненого впливу у тварин і летальність під впливом ціанотоксинів. Частота отруєння синьо-зеленими водоростями тварин, імовірно, недооцінена через нестачу методів підтвердження і безліч неповідомлених випадків. Властивий діагностичний вакуум отруєнь людей і тварин синьо-зеленими водоростями може зажадати серйозних зусиль токсикологів і клінічних лікарів. Нові водорослеві токсини виявля-

ються безупинно і у багатьох випадках дані токсичності залишаються недоступними. Можливо, що такі отруєння є більш загальними для тварин, чим людей.

Огляд [14] присвячений деяким аспектам екофізіології ціанобактерій. Автор вказує на два важливі фактори, що визначають їх розподіл у водоймах: тривалість світлового дня і наявність живильних речовин. При цьому вид ціанобактерій у значній мірі залежить від властивостей озера. Наприклад, у нестратифікованих дрібних озерах найпоширеніший різновид - *Oscillatoria agardhii*. У стратифікованих озерах - *Microcystis aeruginosa*, *Oscillatoria agardhii* var *isothrix*, *Oscillatoria* var *red*, різні *Anabaena* species. В озерах із тривалим лімітуванням азоту - *Anabaena* і *Aphanizomenon*. Автор вважає, що баланс енергії фототрофічного росту може бути описаний рівнянням  $\mu = q_e \cdot c - \mu_e$ , де  $\mu$  - певний темп росту,  $\mu_e$  - певна величина енергії;  $q_e$  - певна світлова величина поглинання енергії;  $c$  - фактор ефективності росту, з яким світлова енергія перетворена в матеріал клітини. У цьому рівнянні, є два фактори, які визначають ріст ціанобактерій:  $\mu_e$  і  $c$ .

У статті [15] розглядається виникнення і властивості токсинів ціанобактерій у контексті ризиків здоров'ю людини. Ці токсини продукуються і планктонними, і бентосними різновидами ціанобактерій. Про виникнення токсинів у прісних, солонуватих, прибережних і морських водах повідомляється в джерелах більш ніж 45 країн. Основні токсигенні роди внесені в список. Коротко обговорені види токсинів (гепато-, нейро- і цитотоксини, подразники і шлунково-кишкові токсини). Розглянуті ключові процедури в керуванні ризиками від токсинів і ціанобактерій, включаючи деривати (де доступні достатні дані), щоденне водоспоживання ( $T_{dis}$ ) і директивні рівні ( $G_{vs}$ ) відносно токсинів у питній воді і рекреаційних водах. Обговорені також сумніви і деякі пробіли в знаннях, включаючи важливість пошуку нових живильних середовищ для виділення ціанобактерій з харчових продуктів, а також тварин й рослинної сировини на додаток до існуючих для питних і рекреаційних вод. У висновку представлена стратегія керування ризиком для ціанобактерій і токсинів у водних середовищах відповідно до принципів Hazard Assessment Critical Control Point (HACCP).

В огляді [16] розглядається виникнення ціанобактеріальних токсинів у різних водних системах із прикладами з національних і місцевих аналітичних статей. Обговорені властивості відомих токсинів, що впливають на здоров'я, і ймовірність виявлення надалі інших токсинів. Потреба в контрзаходах для мінімізації небажаних ефектів ціанобактеріальних токсинів обумовлена збільшенням евтрофікації водойм, підвищенням вимог до якості води, яку застосовують для пиття, іригації, рекреації, зростаючим занепокоєнням впливу токсинів на здоров'я.

В іншому огляді цього ж автора [17] акцентується увага на тому, що всі відомі роди ціанобактерій, що викликають цвітіння води в будь-яких водних екосистемах, включають види, здатні до створення потужних токсинів. Накопичений і продовжує наростати масив даних літератури про отруєння хребетних і безхребетних тварин і несприятливі ефекти ціанобактерій і їх токсинів. За станом на дату написання огляду (1995 р.) було відомо 60 токсинів. Представлений діапазон можливих функцій токсинів, як вторинних мікробних метаболітів ціанобактерій. Автор задається питанням, чи вносять ціанобактеріальні токсини свій внесок у здатність ціанобактерій домінувати у «квітучих» водоймах, хоча розуміння виникнення токсинів у водних середовищах і їх дії на молекулярному і органічному рівні в лабораторних дослідженнях вказує, що це можливо.

Ця проблема не оминула нашу країну, зокрема Українське Придунав'я, однак рівень її вивчення знаходиться на низькому рівні. Наприклад, констатується, що масове заселення опрісненого оз. Сасик синьо-зеленими водоростями і розмноження їх у величезних кількостях у цій штучній водоймі створило безпрецедентно небезпечну екологічну ситуацію для самої водойми, а також для здоров'я тварин і людей, що живуть на його берегах [18].

За даними того ж автора І.Т. Русєва [19], який докладно вивчав екологічні проблеми оз. Сасик, надмірний розвиток синьо-зелених водоростей породжує як мінімум три санітарно-екологічні проблеми:

- У процесі своєї життєдіяльності синьо-зелені водорості виділяють токсини.

- Вони створюють оптимальні умови для розвитку бактеріофлори.

- В результаті їх інтенсивного розмноження створюються заморні для гідробіонтів умови.

Синьо-зелені водорості є важливим фактором, що визначають розвиток і розподіл бактерій у Сасику. При великій кількості фітопланктону на ділянках, де концентруються нагонні маси синьо-зелених водоростей, слід очікувати максимального розвитку бактерій, у тому числі і бактерій групи кишкової палички. У такому випадку цілком імовірна поява в скупченнях синьо-зелених водоростей патогенних бактерій і, насамперед, легіонелл. Ці патогенні мікроорганізми активно розмножуються в такому середовищі. Не виключене і формування стійкого вогнища холери. І для цього є всі позитивні передумови виникнення, прояви і укорінення. Адже не секрет, що майже щорічно в Румунії з Дунаю виділяють збудників холери або реєструються локальні спалахи цього захворювання.

Слід зазначити, що проблема ціанобактерій і ціанотоксинів недостатньо досліджена в Україні, про що свідчить обмеженість вітчизняних публікацій, за винятком [20, 21], за умови, що актуальність евтрофікації водойм в нашій країні невинно зростає з кожним роком.

Це, зокрема, стосується водних об'єктів Українського Придунав'я - р. Дунай, придунайські озера-водосховища Кагул, Ялпуг-Кугурлуй, Китай, Катлабух та оз. Сасик, яке зрошувальним каналом сполучається із р. Дунай.

Впродовж 2009 – 2013 рр. Одеська обласна санітарно-епідеміологічна служби в рамках поточного санепідемоніторингу проводила моніторинг стану цих водних об'єктів. Загалом досліджено 81 зразок води. Результати визначень неорганічних сполук азоту (аміак, нітриту, нітрати) показують наступне (табл.).

Таблиця  
Результати визначень неорганічних сполук азоту (аміак, нітриту, нітрати) у воді водних об'єктів Українського Придунав'я,  $\text{mg/l}$  – тах (М)

№	Об'єкт	n	$\text{NH}_3$	n	$\text{NO}_2^-$	n	$\text{NO}_3^-$
1.	р. Дунай (м. Ізмаїл)	14	0,05 - 0,207 (0,09)	14	0,006 - 0,064 (0,024)	11	2,87 - 14,82 (7,39)
2.	р. Дунай (м. Рені)	12	0,05 - 0,306 (0,13)	9	0,004 - 0,104 (0,042)	9	3,76 - 11,64 (5,82)
3	р. Дунай (м. Кілія)	17	0,073 - 2,675 (0,33)	14	0,005 - 0,057 (0,021)	14	2,13 - 10,37 (5,36)
3	р. Дунай (м. Вилково)	7	0,058 - 0,860 (0,31)	6	0,007 - 0,027 (0,075)	6	2,36 - 7,10 (4,61)
4	Зрошувальний канал р. Дунай - оз. Сасик	4	0,06 - 0,126 (0,07)	4	0,018 - 0,064 (0,045)	3	3,75 - 10,83 (7,13)
5	оз. Сасик	5	0,084 - 1,153 (0,56)	5	0,007 - 0,06 (0,034)	5	1,46 - 10,37 (4,76)
6	оз. Китай	2	0,095 - 0,406 (0,25)	2	0,003 - 0,027 (0,015)	2	10,09 - 18,52 (14,24)
7	оз. Кагул	2	0,113 - 0,329 (0,22)	2	0,007 - 0,009 (0,008)	2	2,23 - 4,64 (3,43)
8	оз. Катлабух	4	0,107 - 0,144 (0,12)	3	0,008 - 0,013(0,011)	3	1,070 - 1,135 (1,12)
СанПІН № 4630-88 [22]			2,0 (в)		3,3 (в)		45,0(в)
ДСТУ 4808:2007 [23]			<0,13* (2,3)		<0,007* (2-4)		<0,88* (4)

Примітки: \* - після перерахунку із  $\text{mgN/dm}^3$  у  $\text{mg/dm}^3$ ; для ДСТУ 4808:2007 вказаний норматив для джерел 1 класу якості, у дужках клас якості даного джерела; в – відповідність.

Слід зазначити суттєві розбіжності нормування вмісту аміаку, нітриту та нітратів: якщо СанПІН № 4630-88 [22] такі значення трактував як відповідність вимогам, то більш жорсткий норматив (ДСТУ 4808:2007) [23] відносить ці води до 2,3 (аміак), 2-4 (нітриту), 4 (нітрати) класу якості.

За даними лабораторії Дунайського басейнового управління водних ресурсів (ЛДБУВР), яка здійснює регулярний моніторинг гідрохімічного стану водних об'єктів Українського Придунав'я, середній вміст неорганічних сполук азоту у воді Дунаю на українській частині становить 1,55  $\text{mg/dm}^3$ . Якщо ж порівняти їх з вищенаведеними

результатами, з'ясується наступне: у м. Ізмаїл коливання становили ( $\text{мг/дм}^3$ ) від 6,346 до 15,011, у м. Рені – 4,14 – 11,747, у м. Кілія – 2,348 – 10,626, м. Вилкове – 2,488 – 7,346. Тобто, ці цифри перевищують перші у 4,1 – 9,7; 2,7 – 7,6; 1,5 – 6,8; 1,6 – 5,0 разів.

Враховуючи, що надмірна евтрофікація водойм починається при вмісті в воді азоту в концентрації 0,2-0,3  $\text{мг/дм}^3$ , такі рівні забруднення сполуками азоту слід розглядати як загрозові для р. Дунай у визначених точках відбору за період спостережень.

Як видно із табл., у зрошувальному каналі та оз. Сасик спостерігається тенденція збереження підвищеного вмісту неорганічних сполук азоту у воді Дунаю (2,63 – 10,63  $\text{мг/дм}^3$ ), які перевищують середньо-статистичний рівень у 1,7 – 6,9 разів. Серед озер високими цифрами (18,52 та 10,10) сумарного неорганічного азоту, які перевищують середньо-статистичний рівень у 11,9 – 6,8 разів, вирізняється оз. Китай. Це підтверджує дані ЛБУВР, які свідчать про те, що цей об'єкт у 2012 р. знаходився у найгіршому стані, у порівнянні із останніми, і відносився до категорії «брудних».

### Висновки

1. Глобальність проблеми евтрофікації поверхневих водойм свідчить про необхідність її ретельного дослідження в Україні, у тому числі, у гігієнічному аспекті.

2. Евтрофікація водних об'єктів Українського Придунав'я (р. Дунай, придунайських озер-водосховищ Кагул, Ялпуг-Кугурлуй, Китай, Катлабух та оз. Сасик, яке зрошувальним каналом сполучається із р. Дунай) обумовлена високим вмістом неорганічних сполук азоту у воді.

3. Евтрофікація поверхневих водойм супроводжується розмноженням ціанобактерій – продуцентів ціатоксинів, які можуть викликати суттєві розлади стану здоров'я теплокровних та людини.

4. Актуальність проблеми ціанобактерій свідчить про необхідність досліджень їх вмісту у воді водних об'єктів Українського Придунав'я.

### Література

1. Kkein G. Eutrophication and health / Kkein G., Perera P. – WHO. – 2002. – 29 p.
2. ГОСТ 4192-82 Вода питьевая. Методы определения минеральных азотсодержащих веществ. – Чинний в Україні. – 8 с.

3. ГОСТ 18826-73 Вода питьевая. Методы определения содержания нитратов. – Чинний в Україні. – 8 с.
4. Ferreira J. G. Selection of criteria and indicators for eutrophication assessment by the MSFD / J.G. Ferreira, J.H. Andersen, A. Borja [et al.] // *Estuarine, Coastal and Shelf Science* June. – 2011. – V. 93, N 2. – P. 117-131.
5. Yang X. Mechanisms and assessment of water eutrophication / X. Yang, X. Wu, H.-I. Hao [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci B.* – 2008. – V. 9, N 3. – P. 197-209.
6. Cloern J.E. Our evolving conceptual model of the coastal eutrophication problem / J.E. Cloern // *Mar. Ecol. Prog. Ser.* – 2001. – V. 210. – P. 223-253.
7. Smith V.H. Eutrophication of freshwater and marine ecosystems / V.H. Smith, S.B. Joye, R.W. Howarth // *Limnol. Oceanogr.* – 2006. – V. 51, N 1, part 2. – P. 351-355.
8. Guidelines for drinking water quality. – The 4<sup>th</sup> ed. Recommendations. – World Health Organisation. – Geneva. – 2011. – V. 1. – 501 p.
9. Backer L.C. Cyanobacterial harmful algal blooms (CyanoHABs): Developing a public health response / L.C. Backer // *Lake and Reservoir Management.* – 2002. – V. 18. – P. 20-31.
10. Chorus I. Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management : Published by E & FN Spon, London, on behalf of the World Health Organization / I. Chorus, J. Bartram // Geneva. – 1999. – 354 p.
11. Lahti K. Occurrence of microcystins in raw water sources and treated drinking water of Finnish waterworks / K. Lahti // *Water Science and Technology.* – 2001. – V. 43. – P. 225-228.
12. Skulberg O.M. Cyanobacteria/cyanotoxin research - Looking back for the future: The opening lecture of the 6th ICTC, Bergen, Norway / O.M. Skulberg // *Environmental Toxicology.* – 2005. – V. 20, N 3. – P. 220-228.
13. Puschner B. Cyanobacterial proliferations in freshwater ecosystems / B. Puschner, J.-F. Humbert // *Veterinary Toxicology.* – 2007. – P. 714-724.
14. Mur L.R. Some aspects of the ecophysiology of cyanobacteria / L.R. Mur // *Annales de l'Institut Pasteur Microbiologie.* – 1983. – V. 134, N 1, Suppl. 2. – P. 61-72.
15. Codd G.A. Cyanobacterial toxins: risk management for health protection / G.A. Codd, L.F. Morrison, J.S. Metcalf // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2005. – V. 203, N 3. – P. 264-272.
16. Codd G.A. Cyanobacterial toxins, the perception of water quality, and the prioritisation of eutrophication control / G.A. Codd // *Ecological Engineering.* – 2000. – V. 16, N 1. – P. 51-60.
17. Codd G.A. Cyanobacterial toxins: Occurrence, properties and biological significance / G.A. Codd // *Water Science and Technology.* – 1995. – V. 32, N 4. – P. 149-156.
18. Русев И.Т. Синие-зеленые водоросли озера Сасык – угроза экосистеме / И.Т. Русев // *Екологічні проблеми Чорного моря : зб. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 жовт. – 2008. – Одеса, 2008. – С. 335-361.*
19. Русев И. Прорыв Сасыкской блокады: тернистый путь возрождения жемчужины причерноморья / Русев И. – Одесса, Астропринт, 2001. – 464 с.
20. Мокиенко А.В. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение седьмое). Цианобактерии и цианотоксины / А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко // *Вода і водоочисні технології.* – 2008. – № 3 (27). – С. 22-31.
21. Вода и водно-обусловленные инфекции / [А.В. Мокиенко, А.И. Гоженко, Н.Ф. Петренко и др.]. – Одесса : «Лерадрук», 2008. – Т. 1. – 412 с.
22. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630 – 88. – М. : МЗ СССР, 1988. – 69 с.
23. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання : ДСТУ 4808-2007 : К. : Держспоживстандарт України, 2007. – [Чинний від 01.01.2009]. – 36 с.

### Реферат

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭВТРОФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ УКРАИНСКОГО ПРИДУНАВЬЯ  
Ковальчук Л.И., Мокиенко А.В.

Ключевые слова: водные объекты, евтрофикация, цианобактерии, неорганический азот, Украинское Придунавье, гигиеническая оценка.

В работе проведен анализ проблемы евтрофикации поверхностных водоемов на глобальном уровне. Представлена краткая характеристика цианобактерий (продуцентов циатоксинов), которые могут вызывать существенные расстройства состояния здоровья животных и человека. Установлена взаимосвязь евтрофикации водных объектов Украинского Придунавья (р. Дунай, озер Кагул, Ялпуг-Кугурлуй, Китай, Катлабух, Сасык) с высоким содержанием неорганических соединений азота в воде. Обоснована необходимость исследования содержания цианобактерий в воде водных объектов Украинского Придунавья.

## Summary

HYGIENIC ASSESSMENT OF EUTROPHICATION OF SURFACE WATER BASINS OF UKRAINIAN DANUBE REGION.

Kovalchuk L.I., Mokienko A.V.

Key words: water bodies, eutrophication, cyanobacteria, inorganic nitrogen, Ukrainian Danube region, hygienic evaluation.

This paper presents the analysis of eutrophication of surface water bodies at the global level as well as the brief characteristics of cyanobacteria (cyano toxins producers), which can produce significant harmful impacts on overall health status of animals and humans. The interrelation of the eutrophication of water bodies of Ukrainian Danube region (the Danube river, lakes Cahul, Ialpug-Kugurluy, Kytai, Katlabuh, Sasyk) with a high content of inorganic nitrogen in the water has been detected. The necessity of the research content of cyanobacteria in water bodies Ukrainian Danube has been proven.

УДК 616.833.24:615.21

**Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Силенко Г.Я., Кривчун А.М.**

## **ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ $\alpha$ -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННИХ РАДИКУЛОНАТІЯХ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Для вивчення можливостей використання  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 46 пацієнтів (25 жінок і 21 чоловіка) із вертеброгенним синдромом. Для об'єктивізації оцінки больового синдрому використовували: візуально-аналогову шкалу (ВАШ), шкалу інтенсивності больового синдрому, опитувальник болу Мак-Гілла. Ступінь порушення життєдіяльності визначали за допомогою опитувальника Роланда- Морріса. Для оцінки психоемоційного стану пацієнтів використовували шкалу депресії Бека та опитувальник Спілберга-Ханіна. Для функціональної діагностики ураження периферичної нервової системи проводили стимуляційну електронейроміографію (ЕНМГ). Проведене дослідження показало безпечність та високу клінічну ефективність препарату у комплексній терапії хворих із вертеброгенними синдромами: відмічалось зменшення больового синдрому; виявлено зростання повсякденної рухової активності та об'єму рухів в попереково-крижовому відділі хребта; покращення психоемоційного стану у пацієнтів. Доведена сприятлива дія  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (Берлітіону) на покращення швидкості проведення збудження і скоротливої функції м'язів.*

Ключові слова: вертеброгенні радикулопатії,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, люмбоішіалгія.

*Дана робота є фрагментом НДР «Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики та лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко- гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імуннозапальних чинників» № держреєстрації 0111U006303.*

### **Вступ**

Як відомо, майже половина людей працездатного віку протягом життя переносять епізоди болю в спині, що не пов'язані з запальними, системними, онкологічними та метаболічними розладами. Статистичні дані підтверджують, що вертеброгенний больовий синдром, обумовлений дегенеративно-дистрофічними змінами різних відділів хребта, посідає одне з провідних місць у структурі захворювань із тимчасовою втратою працездатності, поступаючись тільки ішемічній хворобі серця [5,7]. За даними ВООЗ, збільшення кількості пацієнтів із болями в хребті в Європі набуває характеру пандемії [2,3]. В Україні вертеброгенна патологія в загальній структурі захворюваності з тимчасовою втратою працездатності займає друге місце і становить 20-30%, а в структурі захворюваності периферичної нервової системи - до 80% усіх випадків втрати працездатності [3,8]..

Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта супроводжуються розмаїттям неврологічних проявів, що залежать від того, які нервові структури залучені в патологічний процес. Розрізняють рефлекторні та компресійні синдроми. Рефлекторні виникають в результаті подразнен-

ня рецепторів хребта, закінчень спинномозкового нерва з дією аферентної імпульсації на мотонейрони передніх рогів із подальшим підвищенням тону і зміною трофіки відповідних м'язів. У разі розвитку компресійних синдромів відбувається натягування, стиснення і деформація корінців (корінцеві синдроми), судин (корінцево-судинні синдроми), що призводить до розвитку відповідно радикулопатії або радикулоішемії. Патоморфологічно в стисненому корінці виникають набряк, венозний застій, а надалі й асептичне запалення з розвитком больового, міодистонічного, ангіодистонічного, міодистрофічного та інших синдромів. Таким чином, проблема розробки комплексного патогенетичного лікування вертеброгенної радикулопатії, яка б включала застосування препаратів, що діють на різні патогенетичні ланки патологічного процесу, в тому числі й на активізацію трофічних розладів, залишається актуальною [V]..

Численні публікації з позитивними відгуками від застосування берлітіону при лікуванні полінейропатій різного генезу з'явилися основою для його використання в комплексній терапії радикулопатій компресійно - ішемічного генезу.

$\alpha$ -ліпоєва кислота (тіоктова, вітамін N, ліпа-

мід), яка під назвою «Берлітін» випускається підприємством «Berlin-Chemi» (Menarini Group), природний компонент клітин, синтезується ендогенно та потрапляє в організм із їжею [1,9]. До теперішнього часу встановлено, що це вітаміноподібна субстанція. Основними механізмами дії берлітіону є збільшення ендоневрального кровотоку, посилення функції антиоксидантних систем і зниження інтенсивності «окисного стресу», поліпшення засвоєння глюкози і відновлення енергетичного балансу в нерві, а також посилення виділення фактора росту нерва і прискорення росту нерва після його перерізання або здавлення (в експерименті). Виявлено, що аліпоева кислота (АЖ) крім антиоксидантних властивостей володіє вираженими протизапальними якостями. АЖ здатна пригнічувати продукцію молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) та молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) [9,10], впливати на рівень CD4+ Т-лімфоцитів [9,11]. Також АЖ знижує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІНФ- $\gamma$ , ФНП), хемоатрактантів, зменшує цитотоксичність та активацію NK-клітин [9,12,13].

#### Мета дослідження

Вивчення терапевтичної ефективності та безпечності аліпоевої кислоти в комплексній терапії пацієнтів із вертеброгенними больовими та радикальними синдромами, обумовлених дегенеративно-дистрофічними змінами поперекового відділу хребта.

#### Матеріали і методи дослідження

Для вирішення поставленої мети проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 46 пацієнтів (25 жінок і 21 чоловіка) віком 35-55 років із гострим та хронічним вертеброгенним больовим та радикальним синдромами попереково-крижового відділу хребта, які знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського.

Хворі були розділені на дві групи. І групу (основну) склали 23 пацієнта, які в комплексі з базисною терапією отримували препарат «Берлітін» по 600 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу на протязі 10 днів з наступним пероральним прийомом в дозі 600 мг на добу на протязі 1 місяця. У 15 пацієнтів цієї групи виявлені рефлекторні синдроми (люмбаго, люмбоішалгія), у 8 хворих діагностовано радикулопатії (L5 та S1 корінців).

До II групи увійшли 23 пацієнти, у 14 з яких виявлені рефлекторні синдроми, у 9 - попереково-крижові радикулопатії. Хворі II групи отримували базисну терапію. Базисна терапія включала нестероїдні протизапальні, протинабрякові препарати, анальгетики, міорелаксанти, хондропротектори.

Всім хворим проводили клініко-неврологічне обстеження, загальні лабораторні методи дослідження,

комп'ютерну томографію, МРТ хребта, спонділографію, електронейроміографію. Для об'єктивізації оцінки больового синдрому використовували: візуально-аналогову шкалу (ВАШ), шкалу інтенсивності больового синдрому, опитувальник болю Мак-Гілла. Ступінь порушення життєдіяльності визначали за допомогою опитувальника Роланда-Морріса. Для оцінки психоемоційного стану пацієнтів використовували шкалу депресії Бека та опитувальник Спілберга-Ханіна [4].

ВАШ представляє собою лінію довжиною 10 см, де 0 визначає відсутність болю, 2 см - слабку біль, 4 см - помірну, 6 см - виражену, 8 см - різко виражену, 10 см - нестерпну біль. За допомогою шкали оцінки інтенсивності больового синдрому визначали інтенсивність болю, ранкову ригідність, ходу, причісування. Максимальний бал складав 10 балів. Для багатомірної оцінки больового синдрому використовували метод багатомірної семантичної дескрипції болю. Даний метод дозволив отримати якісну характеристику болю. Сімдесят вісім слів, що характеризували біль, були розділені на 20 класів (субшкал) і утворювали 3 головні класи (шкали). Перший клас (з 1 по 13) давав характеристику болю на сенсорному рівні, другий клас (з 14 по 18) - на емоційному рівні, третій клас (з 19 по 20) - допомагав визначити вираженість болю. Хворий вибирав ті чи інші дескриптори з будь-якої 20 субшкал, але лише один дескриптор у відповідній шкалі. Вираховувався ранговий індекс болю - сума порядкових номерів дескрипторів в субшкалах зверху донизу. Шкала Мак-Гілла дозволяла виміряти сенсорну, емоційну та кількісну складові больового синдрому. Обмеження дводенної рухової активності оцінювали за опитувальником Роланда-Морріса, який включав 18 питань, які визначали життєдіяльність в зв'язку з болем у спині. Порушення життєдіяльності констатували у тому разі, якщо пацієнт визначав 7 пунктів. Порушення вважали вираженими (8-12 пунктів) або значно вираженими (13-18 пунктів).

Оцінка ступеню депресивних розладів проводилась за допомогою теста Бека. Результат 10-15 балів вказував на наявність м'якої депресії, 16-19 балів - на помірно виражену депресію, більше 19 балів - на значну ступінь депресивних розладів. Рівень тривожності проводився за допомогою теста Спілберга-Ханіна (визначення особистісної та реактивної тривоги). Результат до 30 балів відбивав низький рівень тривоги, 31-45 - середній, 46 і більше - високий рівень тривоги.

Основним функціональним методом діагностики ураження периферичної нервової системи є електронейроміографія (ЕНМГ), яку проводили на двоканальному електронейроміографі "Нейрософт-МВП-Мікро" фірми "Нейрософт" (Росія). Для діагностики ураження L5 та S1 спинномозкових корінців використовували стимуляційну методику ЕНМГ [6]. Визначали швидкість прове-

дення збудження (ШПЗ) по рухових волокнах мало- та великогомілкових нервів та чутливих волокнах ікроножних нервів; амплітуду М-відповіді (Ам) м'язу, що відводить великий палець стопи і коротких розгиначів ступней; досліджували F-хвил. Амплітуда моторної відповіді вимірювалась від негативного піку до ізоїнії. F-хвиля є пізнім нейрографічним феноменом, що характеризує проведення збудження по проксимальних відділах відповідних нервів і спинномозкових корінцях.

Оцінку стану хворих проводили щоденно. Аналіз результатів здійснювали до лікування, через 10 днів після лікування та через 1 місяць після лікування.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет прикладних програм на персональному комп'ютері. Вірогідність розбіжностей між порівнювальними групами оцінювалась за критеріями Стюдента. Статистично вірогідними визнавали розбіжності при рівні значимості  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі неврологічного статусу пацієнтів обох клінічних груп було виявлено, що переважна більшість із них скаржилась на обмеженість рухів, болі в поперековій ділянці, скованість, які поширювались на сідницю та ногу. Біль поєднувався з відчуттям оніміння в нозі, появою м'язо-

вих спазмів. Також хворі скаржились на обмеження рухів. У разі компресійного синдрому біль чітко локалізувалась в зоні іннервації L5, S1 корінців. В неврологічному статусі частими симптомами були зниження або відсутність ахіллового рефлексу (58%), гіпотрофія (26%), гіпотонія м'язів (46%), м'язовотонічний синдром (87%), виражені статико-динамічні порушення (66%), позитивні симптоми натягнення (100%).

У I групі в неврологічному статусі переважали м'язово-тонічні 10 (43,5%), вегетосудинні 3 (14,1%) та нейродистрофічні 2 (8,7 %) синдроми, у 5 (21,7%) хворих виявлено зниження ахіллового рефлексу, у 3 (12%) — його відсутність на хворій стороні. У II групі - м'язово-тонічні 11(47,3%), вегетосудинні 2(8,5%) та нейродистрофічні 1 (4,3 %); у 4 (18,3%) пацієнтів знижений і у 5 (21,6%) - відсутній аліловий рефлекс.

За даними обстеження за допомогою ВАШ, шкали оцінки інтенсивності больового синдрому у пацієнтів обох груп біль розцінювався як виражений. Хворі характеризували біль як стріляючий, пекучий, ниючий згідно з даними опитувальника Мак-Гілла. Больовий синдром, безумовно, супроводжувався вираженим порушенням життєдіяльності пацієнтів. Про це свідчила наявність обмежень, пов'язаних з болем, за даними опитувальника Роланда - Морріса (табл. 1).

Таблиця 1  
Динаміка показників болю та статико-динамічної функції хребта у пацієнтів із вертеброгенним больовим синдромом попереково-крижового відділу хребта

Метод дослідження	До лікування	Після лікування (традиційна терапія n=23)		Після лікування (берлітрон + традиційна терапія n=23)	
		через 10 днів	через 1 місяць	через 10 днів	через 1 місяць
БАТТТ (см)	7,4±0,57	4,1±0,25*	3,9±0,22*	3,6±0,33*	3,2±0,25*
Ранговий індекс болю за Мак-Гіллом (бали)	19,5±0,96	11,8±0,83*	10,6±0,78*	9,2±0,75*#	7,6±0,74*#
Шкала інтенсивності больового синдрому (бали)	8,8±0,51	7,2±0,54*	6,2±0,58*	6,3±0,46*	4,1±0,35*#
Шкала Роланда- Морріса (бали)	9,4±0,66	4,5±0,56*	4,4±0,54*	3,6±0,25*	2,5±0,54*#

Примітка: \* - достовірність різниці між групами нелікованих та лікованих за традиційною схемою ( $p < 0,05$ );  
# - достовірність різниці між групами лікованих ( $P < 0,05$ )

Таблиця 2  
Динаміка показників психоемоційного стану у пацієнтів з вертеброгенним больовим синдромом попереково-крижового відділу хребта

Метод дослідження	До лікування	Через 1 місяць після лікування (традиційна терапія, n=23)	Через 1 місяць після лікування (берлітрон + традиційна терапія, n=23)
Рівень депресії по шкалі Бека, (бали)	12,5±0,74	8,4±0,32*	6,5±0,56*#
Особиста тривожність (бали)	45,3±2,86	37,2±2,92*	35,9±3,2*
Реактивна тривожність (бали)	35,91±0,81	26,4±0,75*	21,8±0,91*#

Примітка: \* - достовірність відмінностей між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

За допомогою теста Бека у хворих до лікування виявлено депресію м'якого ступеню. Тести Спілберга-Ханіна демонстрували помірний рівень реактивної тривожності (табл. 2).

Після проведеного лікування в обох групах пацієнтів відмічалось зменшення больового синдрому. За даними ВАШ зареєстровано зменшення вираженості больового синдрому в 2 рази в I групі та в 1,8 разів в II групі Ранговий індекс болю Мак-Гілла став меншим в 1,6 разів у хворих, які отримували традиційне лікування, в 2

рази - у пацієнтів, які лікувались з використанням а-ліпоєвої кислоти (табл. 1).

Разом із цим у хворих обох груп зменшилась кількість балів за шкалою інтенсивності больового синдрому. При цьому потрібно підкреслити вірогідну різницю між показниками I та II групи після 10 днів лікування, при подальшому лікуванні вірогідної різниці між показниками не спостерігалось.

При аналізі даних опитувальника Роланда-Морріса виявлено зростання повсякденної рухо-

вої активності та об'єму рухів в попереково-крижовому відділі хребта за рахунок зменшення больового синдрому у хворих обох груп, але більш виражена позитивна динаміка спостерігалася у пацієнтів, які отримували берлітрон.

За показниками психологічного тестування відмічалася зменшення депресивних проявів, особливо по відношенню до реактивної тривожності, в той же час показники особистісної тривожності вірогідно не змінилися (табл.2).

При аналізі ЕНМГ до і після 6-тижневого курсу терапії в 1 групі хворих зафіксовано вірогідне підвищення швидкості проведення збудження по рухових волокнах мало- та великогомілкових нервів і підвищення амплітуди М-відповідей у м'язах стоп ураженої сторони. Визначені швидкість поширення збудження по рухових волокнах і амплітуда М-відповідей пацієнтів 2 групи і чут-

ливих волокнах (n.Suralis) нервів нижніх кінцівок 1 та 2 груп за даними ЕНМГ також збільшилися, але не мали статистично значущої різниці між групами дослідження до і після лікування (табл. 3).

Мінімальна швидкість поширення збудження по F-хвилі (великогомілковий нерв) та кількість блоків проведення збудження по F-хвилі у пацієнтів 1-ї та 2 групи суттєво також не відрізнялася (табл. 4). Після проведення лікування спостерігалася позитивна динаміка даних показників у обох групах. Але статистично значущої різниці у збільшенні мінімальної швидкості до і після лікування виявлена у 1 групі і становила  $34,26 \pm 2,37$  м/с та  $42,97 \pm 1,53$  м/с ( $p < 0,05$ ). Кількість блоків проведення збудження по F-хвилі після лікування вірогідно зменшилася в обох групах пацієнтів.

Таблиця 3

Показники зміни швидкості та амплітуди М-відповіді при стимуляції ЕНМГ на стороні ураження

ЕНМ-показник	1 група до лікування	1 група після лікування	2 група до лікування	2 група після лікування
ШПЗс, м/с	45,56±3,45	46,67±2,85	47,11±1,41	54,76±2,25*
ШПЗм, м/с	45,86±1,63	49,56±0,45*	47,56±1,35	53,56±1,41*
А, мВ	7,38±2,23	10,72±1,92*	6,81±3,13	9,73±1,11*

Примітка: \* - достовірність відмінностей між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

Динаміка мінімальної швидкості та проведення збудження по F-хвилі при стимуляції ЕНМГ на стороні ураження

ЕНМ-показник	1 група до лікування	1 група після лікування	2 група до лікування	2 група після лікування
Fні, м/с	34,26±2,37	42,97±1,53*	34,13±4,50	45,64±3,25*
F блоки, %	42	29,2*	40,5	31*

Примітка: \* - достовірність відмінностей між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

Наведені дані свідчать про позитивну динаміку та ефективність обраної нами схеми лікування, на фоні якої спостерігався не тільки вірогідний регрес больового синдрому, але й швидке покращення обсягу рухів та зменшення м'язово-тонічних проявів.

## Висновки

1. Проведене дослідження показало високу клінічну ефективність а-ліпоевої кислоти (Берлітону) у комплексній терапії хворих із вертеброгенним больовим синдромом.

1. Берлітрон достатньо добре переноситься хворими, безпечний, не спричиняє суттєвих побічних ефектів.

2. За даними ЕНМГ доведена сприятлива дія а-ліпоевої кислоти (Берлітону) на покращення швидкості проведення збудження і скоротливої функції м'язів.

Берлітрон доцільно використовувати у комплексній терапії хворих із вертеброгенними синдромами.

## Література

- Барабой В.А. А-ліпоевая - дигидроліпоевая кислоти-активна біоантиоксидантна і біорегуляторна система / В.А. Барабой // Укр. біохім. журн. - 2005. - Т. 7. - № 3. - С. 20-26.
- Белова А.Н. Шкалы, тести і опросники в неврології і нейрохірургії / Белова А.Н. - М., 2004. - 435 с.
- Вінічук С.М. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування із застосуванням ві-

- тамінів групи В / Вінічук С.М., Бедрий І.І., Уніч П.П. [та ін.] // Український медичний часопис. - 2007. - № 6 (62). - С. 39-44.
- Миразимов Д.Б. Диагностические и экспериментальные шкалы в неврологической практике (методические рекомендации) / Миразимов Д.Б. - Симферополь, 2004. - 34 с.
- Кушнер Г.М. Современная диагностика рецидивов грыж поясничных межпозвоночных дисков / Г.М. Кушнер, В.В. Могильников, Л.Л. Корсунская [и др.] // Украинский нейрохирургический журнал. - 2000. - № 2. - С. 100-103.
- Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии / Николаев С.Г. - [2-е изд., перераб. и доп.]. - Гос. мед. академия: Иваново, 2003. - 264 с.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине и конечностях / Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно // Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно. - М.: Медицина, 2005. - С. 313-318.
- Попелянский Я.Ю. Боли в шее, спине и конечностях / Я.Ю. Попелянский, Д.Р. Штульман // Болезни нервной системы. - Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. - М.: Медицина, 2003. - С. 306-329.
- Соколова Л.І. Застосування препаратів а-ліпоевої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на розсіяний склероз / Л.І. Соколова, Г.В. Гудзенко, І.С. Лобанова [та ін.] // Український неврологічний журнал. - 2012. - № 2. - С. 72-78.
- Chaudhary P. Lipoic acid inhibits expression of ICAM 1 and VCAM1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis / P. Chaudhary, G.H. Marracci, D.H. Bourdette // J. Neuroimmunol. - 2006. - Vol. 175. - P. 87-96.
- Marracci G.H. Lipoic acid down modulates CD4 from human T lymphocytes by dissociation of p56 (Lck) / G.H. Marracci, W.E. Marquardt, A. Strehlow [et al.] // Biochim. Biophys. Res. Commun. - 2006. - Vol. 344. - P. 963-971.
- Salinthon S. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS / S. Salinthon, D.N. Yadav, R.V. Schillace [et al.] // Endocrine, Metabolic Immune Disorders. - 2008. - Vol. 8, № 2. - P. 132-142.
- Salinthon S. Lipoic acid stimulates cAMP production via the EP2 and EP4 prostanoid receptors and inhibits IFN gamma synthesis and cellular cytotoxicity in NK cells / S. Salinthon [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2008. - Vol. 199. - P. 46-55.

### **Реферат**

#### **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ $\alpha$ -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ РАДИКУЛОПАТИЯХ**

Литвиненко Н.В., Пинчук В.А., Силенко Г.Я., Крывчун А.М.

Ключевые слова: вертеброгенные радикулопатии,  $\alpha$ -липоевая кислота, люмбоишиалгия.

Для изучения возможностей использования  $\alpha$ -липоевой кислоты проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 46 пациентов (25 женщин и 21 мужчины) с вертеброгенными синдромами. Для объективизации оценки болевого синдрома использовали: визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), шкалу интенсивности болевого синдрома, опросник боли Мак-Гилла. Степень нарушения жизнедеятельности определяли с помощью опросника Роланда-Морриса. Для оценки психоэмоционального состояния пациентов использовали шкалу депрессии Бека и опросник Спилберга-Ханина. Для функциональной диагностики поражения периферической нервной системы проводили стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ). Проведенное исследование показало безопасность и высокую клиническую эффективность  $\alpha$ -липоевой кислоты (Берлитион) в комплексной терапии больных с вертеброгенными синдромами: отмечалось уменьшение болевого синдрома; выявлен рост повседневной двигательной активности и объема движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника; улучшение психоэмоционального состояния у пациентов. Доказано благоприятное действие  $\alpha$ -липоевой кислоты (Берлитион) на улучшение скорости проведения возбуждения и сократительной функции мышц.

### **Summary**

#### **POTENTIAL OF $\alpha$ -LIPOIC ACID IN THERAPY OF VERTEBROGENIC RADICULopathy**

Lytvynenko N.V., Pinchuk V.A., Silenko G.Ya., Kryvchun A.M.

Key words: vertebrogenic radiculopathy,  $\alpha$ -lipoic acid, lumboschialgia.

To study the therapeutic potential of  $\alpha$ -lipoic acid a comprehensive clinical neurological trial was carried out on 46 patients (25 women and 21 men) with vertebrogenic syndromes. To assess the intensity of pain syndrome we used visual-analogue scale (VAS), the scale of pain intensity, the McGill pain questionnaire. The degree of disruption of life activity was measured by the Roland-Morris questionnaire. The Beck depression scale and Spielberg-Hanin questionnaire were used to assess the psycho-emotional state of patients. Stimulation electroneuromyography (ENMG) as a functional diagnostics technique was applied to detect disorders of the peripheral nervous system. The study has demonstrated the safety and high clinical efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid (Valium) in the treatment of patients with vertebrogenic syndromes. They demonstrate marked decrease in pain, growth of daily locomotor activity and range of motion in the lumbar-sacral spine, improvement of mental and emotional state. The beneficial effect of  $\alpha$ -lipoic acid (Valium) on the rates of excitation and contractile function of the muscle has been proven.

УДК 615.22+616.12-008.318+616.127-004

Мергель Т.В.

## ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ АМЛОДИПІНУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ТУРБУЛЕНТНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

У хворих із постінфарктним кардіосклерозом спостерігається висока ймовірність виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС), серцевої недостатності, фатальних аритмій. Широке застосування методу електрокардіографії (ЕКГ) та холтерівського моніторингу ЕКГ у клінічній практиці дозволяє оцінити ризик ускладненого перебігу ІХС після перенесеного інфаркту міокарда за допомогою патологічних значень турбулентності серцевого ритму (ТСР). Досліджено вплив антиангінальної терапії на показники ТСР у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та епізодами безболівової ішемії міокарда. Встановлено, що використання комбінації амлодипіну з базовою терапією (БТ) призводить до оптимізації рівня початку та нахилу турбулентності серцевого ритму та до зниження ступеня міокардіальної ішемії. Застосування амлодипіну в поєднанні з базовою терапією призводить до зменшення частоти виникнення патологічних значень ТСР. Виявлено вищу ефективність, безпечність, обґрунтованість комбінованого диференційованого антиангінального лікування з використанням амлодипіну на тлі базової терапії для забезпечення адекватного антиішемічного ефекту, зменшення частоти виникнення патологічних значень ТСР та ризику виникнення ускладнень ІХС. Отримані результати дозволяють стверджувати, що включення амлодипіну до комплексної терапії постінфарктного кардіосклерозу з епізодами безболівової ішемії міокарда є патогенетично обґрунтованим та клінічно виправданим.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, турбулентність серцевого ритму, амлодипін

### Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш поширених патологій серед серцево-судинних захворювань і посідає провідне місце як у структурі причин тимчасової або стійкої втрати працездатності, так і загальної смертності [2, 11]. Розповсюдженість ІХС в Україні складає 23 455, 8 на 100 тис. населення. Смертність унаслідок даного захворювання постійно зростає. За період 2011 року цей показник становив 570 на 100 тис. населення [6].

Однією з найнебезпечніших форм ІХС є інфаркт міокарда (ІМ). Смертність від ІМ в Україні сягає 30% [5]. Аналогічний рівень в країнах Європейського Союзу не перевищує 7%. Визначення ризику формування ускладнень ІХС, фатальних та нефатальних кардіальних подій, серцево-судинної смертності у хворих із постінфарктним кардіосклерозом залишається одним із головних завдань сучасної кардіології [1]. Відомі на сьогодні методи прогнозування перебігу ІХС часто характеризуються високою технологічністю, дороговартісністю та низьким рівнем доступності для практичного лікаря загальної практичної сімейної медицини. Широке застосування методу електрокардіографії (ЕКГ) та холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) у клінічній практиці дозволяє оцінити ризик ускладненого перебігу ІХС після перенесеного інфаркту міокарда за допомогою значень турбулентності серцевого ритму (ТСР) [4]. За шлуночковою екстрасистолією (ШЕ) виникають короткі коливання тривалості синусового ритму. Це явище вперше було описано дослідницькою групою на чолі G.Schmidt у 1999 році та отримало назву турбулентності серцевого ритму. Відразу після ШЕ синусовий

ритм прискорюється, а потім знову сповільнюється. G.Schmidt et all. [9] запропонував 2 показники ТСР. ТО (turbulence onset) – це початок турбулентності, показник прискорення синусового ритму після ШЕ. TS (turbulence slope) – інтенсивність сповільнення синусового ритму після його прискорення.

Початок турбулентності визначають за формулою:

$$TO = (RR1 + RR2) - (RR3 + RR4) \times 100 [\%],$$
 де RR3 і RR4 – інтервали перед ШЕ, RR1 і RR2 – два RR інтервали, які слідує за компенсаторною паузою.

Для визначення TS (мс/RR) розраховують нахил зміни RR інтервалів за допомогою прямих ліній регресії для кожних 5 RR інтервалів із 20, які виникають після компенсаторної паузи. За значення TS вважають максимальний позитивний регресійний нахил [10].

Дослідження можливості прогнозування ризику ускладненого перебігу ІХС у хворих із інфарктом міокарда оцінювали за допомогою аналізу 2 великих клінічних досліджень EMIAT та MPIP. Однофакторний аналіз загальної смертності показав, що параметр TS був найсильнішим стратифікуючим фактором ризику виникнення смерті у дослідженні EMIAT та другим по значимості чинником у дослідженні MPIP після систолічної дисфункції лівого шлуночка (ФВ<30%). Багатофакторний аналіз дослідження EMIAT виявив, що патологічні значення ТО, TS, ФВ і ЧСС (більше 75 ударів на хвилину) були незалежними предикторами кардіальної смертності. Таким чином, доведено можливість прогнозування несприятливого перебігу ІХС та розвитку смерті за допомогою оцінки значень турбулентності сер-

цевого ритму [7, 8, 10].

Питання впливу антиангінальної та антигіпертензивної терапії на ТСР залишається недостатньо вивченим. Існують дані про позитивну дію препаратів базового лікування ІХС, зокрема бісопрололу та деяких медикаментів групи інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента на ТСР [4]. Застосування блокаторів кальцієвих каналів є патогенетично обґрунтованим при явищах міокардіальної ішемії [3]. Проте питання впливу даних препаратів на показники турбулентності серцевого ритму залишається недостатньо вивченим.

### Мета дослідження

Вивчити вплив блокатора кальцієвих каналів амлодипіну у комплексі базової терапії на показники турбулентності серцевого ритму у хворих на ІХС із постінфарктним кардіосклерозом.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 38 хворих на ішемічну хворобу серця. Критеріями включення були наявність перенесеного інфаркту міокарда та зареєстровані за допомогою холтерівського моніторингу ЕКГ епізоди безболісової ішемії міокарда. У дослідження не включалися хворі з гострими та хронічними запальними захворюваннями серцево-судинної системи (ендокардит, міокардит, перикардит), нестабільною стенокардією, у перші 12 місяців після перенесеного інфаркту міокарда, із клінічними ознаками серцевої недостатності ІІА-ІІІ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка, що відповідало ІІ-ІV ФК згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), з важкими порушеннями серцевого ритму та провідності.

Хворі, включені у дослідження були рандомізовані на 2 групи. До першої групи ввійшло 18 хворих (n=18), які отримували базову терапію

(БТ): метопрололу сукцинат (25-50 мг/добу), еналаприл (5-10 мг/добу), клопидогрель (75 мг/добу) та аторвастатин (10 мг/добу). Хворі 2 групи (n=20) одержували крім БТ амлодипін у дозі 2,5-5 мг/добу. Встановлено однорідність досліджуваних груп за віком, статтю, рівнем офісного артеріального тиску, показниками турбулентності серцевого ритму. Хворим здійснювали комплексне загально-клінічне обстеження із визначення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), сечовини, креатиніну, проводили електрокардіографію з використанням електрокардіографа Cardiofax (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина), холтерівське (амбулаторне, добове) моніторування ЕКГ за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва «ХАІ-МЕДИКА» (м.Харків, Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-6 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Проводили лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру.

### Результати та їх обговорення

Із метою визначення впливу показників турбулентності серцевого ритму, ліпідограми, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка, сечовини, креатиніну, офісного рівня артеріального тиску на ризик виникнення гострого коронарного синдрому проведено дискримінантний лінійний аналіз за Фішером. За групууючу змінну приймали хворих, у яких в період спостереження (4 місяці) виник гострий коронарний синдром та досліджуваних, у яких не зафіксовано дестабілізації перебігу ІХС. Незалежними змінними були наведені вище біохімічні, імуноферментні та інструментальні показники.

Таблиця 1  
Показники дискримінантного аналізу фактичних значень лабораторних та інструментальних показників у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від формування гострого коронарного синдрому

Метеорологічний показник	Показник F Видалення	Толерантність	Лямбда Уілкса	Власна Лямбда	p
ТО, %	8,45	0,92	0,058	0,77	<0,01
TS, мс/RR	0,34	0,75	0,04	0,86	<0,05
ЛПНЩ, мл	8,04	0,88	0,06	0,78	<0,01
ФВ, %	6,5	0,84	0,55	0,81	<0,05
Сечовина, мкмоль/л	0,73	0,92	0,046	0,97	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	0,003	0,90	0,045	0,99	>0,05
Офісний рівень АТ, мм рт.ст.	9,73	0,96	0,06	0,74	<0,01

Примітка: p- вірогідність дискримінації

Як видно з табл. 1, хворі з дестабілізацією та без дестабілізації перебігу ІХС достовірно відрізнялися між собою за показниками початку та нахилу турбулентності, офісним рівнем артеріального тиску, систолічною функцією лівого шлуночка та концентрацією ЛПНЩ. При чому, вираженість дискримінантного внеску показників ТО була співставною із рівнем ЛПНЩ та офісним артеріальним тиском (АТ), що підтверджується значенням власної лямбди для ТО - 0,77. Рівень дискримінації хворих по TS (власна лямбда -

0,86) практично не відрізнявся від аналогічного показника для ФВ лівого шлуночка (власна лямбда -0,81). Не виявлено статистично значимого впливу на розвиток ГКС у хворих із постінфарктним кардіосклерозом концентрації в плазмі крові сечовини та креатиніну (p>0,05). Таким чином, показники турбулентності серцевого ритму можуть бути використанні для прогнозування перебігу ІХС та ризику виникнення гострого коронарного синдрому.

Таблиця 2  
Динаміка показників турбулентності серцевого ритму, ліпопротеїнів низької щільності та фракції викиду лівого шлуночка під впливом досліджуваних схем антиангінальної терапії

Група хворих	ТО, %	TS, мс/RR	ЛПНЩ, мл	ФВ, %
<b>I група – БТ (n=18)</b>				
- до лікування	-0,89±0,021	2,76±0,13	2,06±0,12	56,79±2,18
- через 2 місяці	-1,68±0,018 p<0,001	3,19±0,16 p<0,05	1,64±0,13 p<0,05	59,39±2,95 p>0,05
- через 4 місяці	-1,97±0,022 p<0,001	3,97±0,17 p<0,001	1,59±0,152 p<0,05	60,25±2,52 p>0,05
<b>II група – БТ+амлодипін (n=20)</b>				
- до лікування	-0,83±0,024	2,67±0,15	1,98±0,11	57,63±3,17
- через 2 місяці	-2,74±0,02 p<0,001 p1-2<0,001	4,28±0,18 p<0,001 p1-2<0,001	1,57±0,13 p<0,05 p1-2>0,05	58,86±2,11 p>0,05 p1-2>0,05
- через 4 місяці	-3,24±0,021 p<0,001 p1-2<0,001	4,56±0,16 p>0,001 p1-2<0,001	1,53±0,14 p<0,05 p1-2>0,05	61,29±2,21 p>0,05 p1-2>0,05

Примітка: p- достовірність різниці середніх значень до та після лікування;  
p1-2 – достовірність різниці середніх значень у 1 та 2 групі.

Як видно з табл. 2, досліджувані групи не відрізнялися між собою по середньому значенні ТО, TS, ЛПНЩ та ФВ лівого шлуночка до початку лікування. Проте, після закінчення курсу антиангінальної терапії відзначено нормалізацію показників турбулентності серцевого ритму, зниження концентрації ліпопротеїдів та зростання фракції викиду.

Використання базової терапії та комбінації БТ із амлодипіном мало призводило до нормалізації показників ТСР, а також до зменшення кон-

центрації ЛПНЩ. Проте при порівнянні середніх значень у I та II групі через 4 місяці лікування, встановлено, що у хворих, які крім БТ отримували додатково амлодипін, рівень ТО дорівнював -3,24±0,021 %, що значно нижче ніж в I групі (p<0,001). Рівень TS складав 4,56±0,16 мс/RR та суттєво відрізнявся в порівнянні з хворими групи базової терапії (p<0,001). Отримані результати свідчать про більш інтенсивну нормалізацію показників ТСР при додаванні амлодипіну до стандартного лікування ІХС (рис.1).

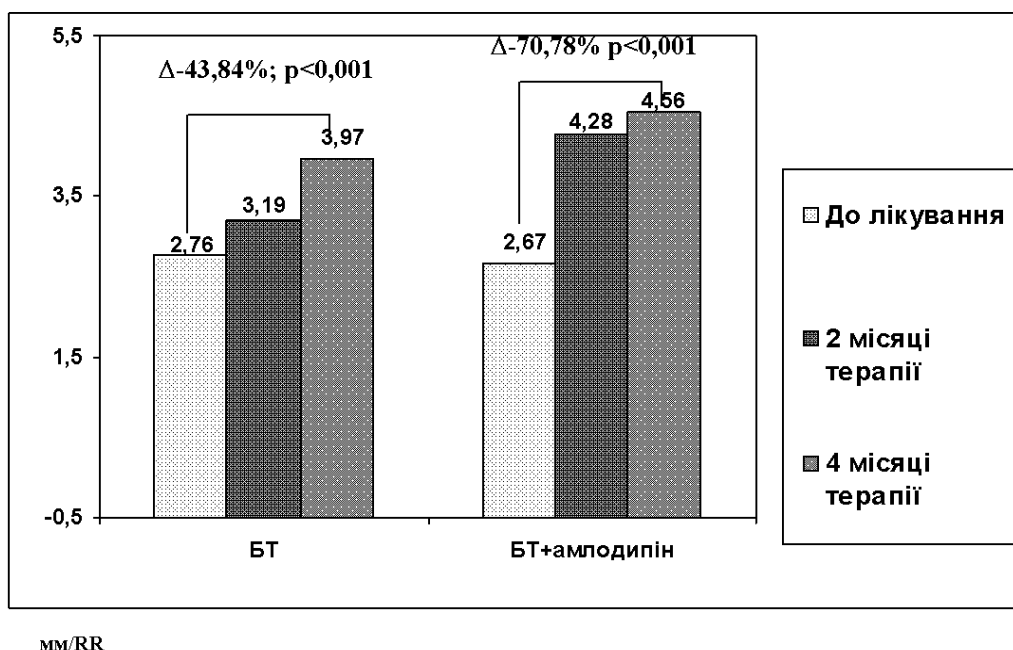


Рис. 1. Динаміка показників нахилу турбулентності під впливом антиангінальної терапії

У всіх досліджуваних групах відзначено вірогідне зниження рівня ЛПНЩ, яке достовірно не відрізнялося від вибраної лікувальної тактики. У хворих, які отримували БТ, зниження ЛПНЩ становило 22,8%. Аналогічне значення у досліджуваних, яким проводили комбіновану антиангінальну терапію з використанням амлодипіну, дорівнювало 22,77% (p>0,05).

До початку терапії середній рівень ФВ ЛШ відповідав нормативним значенням у всіх групах.

Застосування базової терапії та комбінації БТ із амлодипіном не призводило до достовірної зміни рівня фракції викиду лівого шлуночка після лікування.

Таблиця 3

Динаміка частоти реєстрації патологічних значень турбулентності серцевого ритму під впливом антиангінальної терапії у хворих із постінфарктним кардіосклерозом

Група хворих	Кількість хворих із патологічним рівнем $TO_1$	Кількість хворих із патологічним рівнем $TS$ , %
I група -БТ (n=18)		
- до лікування	9 (50%)	10 (55,5%)
- через 2 місяці	7 (38,8%) $p_{1-2}>0,05$	7(38,8%) $p_{1-2}>0,05$
- через 4 місяці	6 (33,3%) $p_{1-2}<0,05$	7 (38,8%) $p_{1-2}<0,05$
II група -БТ+амлодипін (n=20)		
- до лікування	8(40%)	9(45%)
- через 2 місяці	3(15%) $p_{1-2}>0,05$	2(10%) $p_{1-2}>0,05$
- через 4 місяці	1(5%) $p_{1-2}<0,05$	2(10%) $p_{1-2}<0,05$

Примітка: вірогідність різниці середніх значень показана згідно точного критерію Фішера;

 $p_{1-2}$  – вірогідність різниці середніх значень у 1 та 2 групі

Проаналізовано частоту реєстрації патологічних значень  $TO$  та  $TS$  у групах дослідження до та після лікування.

Як видно із таблиці 3, кількість хворих із патологічним рівнем  $TO$  після завершення курсу терапії тривалістю 4 місяці у групі комбінованого лікування БТ із амлодипіном дорівнювала 5%, що значно нижче в порівнянні з цим же показником у хворих I групи, які одержували лише стандартну терапію ІХС. Аналогічний результат отримано також при аналізі рівня патологічного

значення  $TS$ . До початку лікування патологічні значення  $TS$  зафіксовані у 55,5% та 45% хворих I та II груп, відповідно ( $p>0,05$ ). Водночас після лікування даний показник значно відрізнявся між групами. Так, у хворих, яким додатково призначали амлодипін, патологічні значення  $TS$  залишалися у 2 хворих (10%), що достовірно нижче порівняно з групою базової терапії ( $p<0,05$ ).

Вивчено динаміку показників ішемічного пошкодження міокарда під впливом досліджуваних схем лікування.

Таблиця 4

Динаміка показників девіації сегмента ST у хворих із постінфарктним кардіосклерозом під впливом лікування

Показник	Базова терапія (n=18)		Базова терапія + амлодипін (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість епізодів депресії ST	283,0 $\pm$ 4,27	227,7 $\pm$ 3,36 $p<0,01$	324,37 $\pm$ 9,02	194,34 $\pm$ 4,78 $p<0,01$
$\Delta$ , %		-19,5%		-40,0%
Максимальна ступінь депресії сегменту ST, мм	1,96 $\pm$ 0,06	1,80 $\pm$ 0,04 $p<0,05$	1,89 $\pm$ 0,06	1,15 $\pm$ 0,02 $p<0,01$
$\Delta$ , %		-8,2%		-39,1%
Середня тривалість епізодів ішемії за добу, хв	77,65 $\pm$ 1,52	70,52 $\pm$ 1,84 $p<0,01$	80,77 $\pm$ 2,07	58,34 $\pm$ 1,98 $p<0,05$
$\Delta$ , %		-9,2%		-27,8%

Примітка:  $p$  – вірогідність різниці середніх значень до та після лікування

Як видно з табл. 4, використання амлодипіну в поєднанні з базовою терапією призводило до інтенсивного зменшення кількості епізодів депресії сегмента ST, максимального ступеня депресії сегмента ST, середньої тривалості епізодів ішемії за добу.

Таким чином, отримані у науковій роботі дані дозволили довести ефективність базової терапії на основі метопрололу, еналаприлу, клопідогрелю та аторвастатину для нормалізації показників турбулентності серцевого ритму. У дослідженні встановлено значну інтенсифікацію процесів зниження  $TO$  та підвищення  $TS$  при використанні комбінації базової терапії із амлодипіном.

Встановлено, що додавання до базової терапії амлодипіну призводить до підвищення антиангінальної ефективності лікування, що проявляється зменшенням проявів ішемії міокарда, верифікованої при холтеровському моніторингу ЕКГ.

Використання амлодипіну в поєднанні з стан-

дартним лікуванням ІХС дозволяє оптимізувати антиангінальну терапевтичну тактику у хворих із постінфарктним кардіосклерозом.

### Висновки:

1. Патологічний рівень турбулентності серцевого ритму є предиктором виникнення гострого коронарного синдрому у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, що робить можливим визначення рівнів початку та нахилу турбулентності для прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця.

2. Використання метопрололу, еналаприлу, аторвастатину та клопідогрелю у якості базової терапії забезпечує достовірне підвищення значення  $TS$ , зниження середнього рівня  $TO$ , середньодобової тривалості міокардальної ішемії та середнього значення глибини депресії сегмента ST.

3. Застосування комбінації базової терапії з амлодипіном призводить до оптимізації антиангінального ефекту лікування, що проявляється

більш вираженою нормалізацією показників турбулентності серцевого ритму та зменшенням електрокардіографічних проявів міокардіальної ішемії в порівнянні з використанням виключно базової терапії.

### Література

1. Амосова Е.Н. Эффективность коррекции факторов риска и различных методов хирургического лечения больных хронической ИБС в отношении предотвращения смерти и инфаркта миокарда: мифы и реальность / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2009. – № 4. – С. 12-24.
2. Аникин В.В. Факторы риска развития ишемической болезни сердца при инфаркте миокарда у женщин и мужчин / В.В. Аникин // Врач. – 2009. – № 12. – С. 62-63.
3. Багрий А.Э. Роль блокаторов кальциевых каналов в современной кардиологической практике / А.Э. Багрий // Кардиология. – 2010. – № 20. – С. 16-18.
4. Вайханская Т.Г. Новые критерии турбулентности сердечного ритма в оценке риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии / Т.Г. Вайханская, С.М. Комиссарова, О.П.

Мельникова // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 31-35.

5. Горбась І.М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування / І.М. Горбась // Практическая ангиология. – 2010. – № 11. – С. 58-62.
6. Матвеева С.А. Своевременная оценка факторов риска ишемической болезни сердца – основа профилактики ее осложнений / С.А. Матвеева // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 11. – С. 19-23.
7. Шляхто Е.В. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Э.Р. Бернгардт, Е.В. Пармон // Вестник аритмологии. – 2004. – № 38. – С. 49-55.
8. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 17. – P. 1353-1365.
9. Schmidt G. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1390-1396.
10. Schmidt G. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off beta-blockers / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel // PACE. – 2000. – Vol. 23. – P. 619.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АМЛОДИПИНА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТУРБУЛЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Мергель Т.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, турбулентность сердечного ритма, амлодипин

У больных с постинфарктным кардиосклерозом наблюдается высокая вероятность возникновения острого коронарного синдрома (ОКС), сердечной недостаточности, фатальных аритмий. Широкое применение метода электрокардиографии (ЭКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ в клинической практике позволяет оценить риск осложненного течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда с помощью патологических значений турбулентности сердечного ритма (ТСР). Исследовано влияние антиангинальной терапии на показатели ТСР у больных с постинфарктным кардиосклерозом и эпизодами безболевой ишемии миокарда. Установлено, что использование комбинации амлодипина с базовой терапией (БТ) приводит к оптимизации уровня начала и наклона турбулентности сердечного ритма и снижение степени миокардиальной ишемии. Применение амлодипина в сочетании с базовой терапией приводит к уменьшению частоты возникновения патологических значений ТСР. Выявлено высокую эффективность, безопасность, обоснованность комбинированного дифференцированного антиангинального лечения с использованием амлодипина на фоне базовой терапии для обеспечения адекватного антиишемического эффекта, уменьшение частоты патологических значений ТСР и риска возникновения осложнений ИБС. Полученные результаты позволяют утверждать, что включение амлодипина в комплексной терапии постинфарктного кардиосклероза с эпизодами безболевой ишемии миокарда является патогенетически обоснованным и клинически оправданным.

### Summary

Influence of combined pharmacotherapy including amlodipine on the dynamics of heart rate turbulence in patients with post-infarction cardiosclerosis

Mergel T.V.

Key words: coronary artery disease, post-infarction cardiosclerosis, heart rate turbulence, amlodipine.

Patients with post-infarction cardiosclerosis demonstrate high likelihood of occurrence of acute coronary syndrome (ACS), heart failure, fatal arrhythmias. The wide use of electrocardiography (ECG) and Holter ECG monitoring in clinical practice enables to evaluate the risk of complicated course of coronary heart disease after myocardial infarction by using pathological values of heart rate turbulence (HRT). The influence of antianginal therapy on HRT in patients with myocardial infarction, and episodes of silent myocardial ischemia has been studied. It has been established that the combination of amlodipine and standard basic therapy (BT) leads to the improved level of the beginning and the inclination of HRT and reduction of myocardial ischemia. The use of amlodipine in combination with basic therapy reduces the incidence of pathologic values of HRT. The high efficiency, safety, pathophysiological ground for combined differential antianginal treatment with amlodipine against the background of conventional therapy to ensure adequate anti-ischemic effect has been established. This therapy also causes reducing the frequency of pathological values of TCP and the risk of coronary events. These results suggest that the inclusion of amlodipine in the complex therapy of myocardial infarction with episodes of silent myocardial ischemia is effective.

УДК 612.79:612.56]-054

Пац Н.В., Костяхина Г.А., Костяхин Е.А

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Целью работы было определить кожную температуру в трех точках (на лбу, плече, грудной клетке) и провести сравнительный анализ кожных температур у подростков и молодежи в зависимости от расовой принадлежности и пола. Выявлено, что показатели кожной температуры тела человека зависят от расовой принадлежности и пола. Кожная температура у юношей негроидной расы выше, чем у юношей европеоидной в области лба - на 0,3 °С, на уровне 4-го межреберья - на 1 °С, на плече - на 1 °С. Показатели кожной температуры на плече у девушек европеоидной расы выше, чем у юношей на 0,3 °С. Измеренная на уровне 4-го межреберья кожная температура у девушек, представительниц европеоидной расы, на 1, 6 °С меньше, чем у девушек негроидной расы и на 1 °С меньше, чем у юношей негроидной расы. У девушек негроидной расы температура кожи в четвертом межреберье выше, чем у юношей негроидной расы на 0,7 °С.*

Ключевые слова: температура кожи, раса.

### Введение

Измерение кожной температуры стало широко входить в практику физиологических и клинических исследований. Кожная температура относится к показателям, характеризующим реакцию организма на изменение многих факторов. На показатели температуры кожи оказывает влияние комбинация микроклиматических факторов, изменяя тонус и просвет кровеносных сосудов. Повышение температуры кожи сопровождается у человека ощущением тепла, снижение - ощущением холода. На изменение кожной температуры оказывают влияние как условия внешней среды, так и физиологическое состояние организма, его конституциональные особенности и психологические факторы. Большинство исследователей связывают кожную температуру с функциональным состоянием сосудов кожного покрова, с кровоснабжением данного участка, иначе говоря, ставят её в зависимость от просвета сосудов [5].

Поверхностная, или кожная, температура также поддерживается балансом между теплом, возникающим вследствие циркуляции крови в локальной области, и теплом, теряемым этой областью за счёт проводимости, излучения, конвекций и испарения. Следовательно, кожная температура зависит от поверхностной циркуляции, температуры окружающей среды и воздушной циркуляции вблизи зоны, температура которой измеряется [2].

Температура кожи понижается по направлению сверху вниз. Наиболее высокой и постоянной температурой отличается кожа лба, которая находится в пределах 31-34°С. Температура кожи конечностей не должна быть ниже 27 °С [1].

Артериальный кровоток является одним из основных факторов, определяющих кожную температуру конечностей [3]. Кожная температура конечностей в местах проекции магистральных сосудов, особенно, в дистальных отделах подвержена значительным колебаниям даже у здоровых людей [3].

На поверхности человеческого тела температура распределяется симметрично (разница не превышает 0,24 °С). Наличие большей разницы указывает на повреждение сосудисто-нервного пучка и другой патологии. Одним из проявлений измерений вегетативной нервной системы являются сосудистые реакции и связанные с ними изменения кожной температуры. Для точных измерений кожной температуры необходимо, чтобы пациент обнажил область, где измеряется температура, и оставил её обнажённой во время измерений в достаточно прохладной окружающей среде (21°С). Необходимо принять меры, чтобы у пациента не возник озноб и связанные с ним реакции. Если при поверхностных измерениях имеет место реакция на охлаждение локальной зоны, то необходимо учесть, что охлаждение кожи увеличивает поверхностную циркуляцию, которая в свою очередь вызывает некоторое локальное нагревание соседних зон. Поэтому надо учитывать теплоту, переданную в зону, где производятся измерения, от смежных зон тела. [2]. Точность измерения средней температуры кожи растёт с увеличением количества участков измерения. Кроме того, точность измерения температуры тела зависит от частоты ее измерения. Самым лучшим способом является динамическое измерение или мониторинг температуры тела за определенный промежуток времени [6]. В первую очередь, это зависит от вида нозологии [7, 8], тяжести протекания патологического процесса, а также играет неосценимую роль в дифференциальном поиске и скрининге пациентов, особенно в период эпидемий [4].

### Цель работы

Определить кожную температуру в четырех точках (на лбу, плече, грудной клетке) и провести сравнительный анализ кожных температур у подростков и молодежи в зависимости от расовой принадлежности и пола.

### Материалы и методы

Объект исследования: 82 здоровых челове-

ка. Все обследуемые были разделены на две группы по расовой принадлежности (негроидная и европеидная). Среди них 43 представителя европеидной расы и 39 негроидной. Средний возраст обследуемых составил 17,7 лет. В европеидной группе: 23 человека мужского пола (средний возраст 17 лет), 20 - женского пола (средний возраст 17 лет). Группу негроидной расы составили 17 юношей (средний возраст 19,5 лет) и 22 девушки (средний возраст 18,5 лет).

Исследование проводилось на базе Гродненского государственного медицинского университета и Гродненского колледжа техники, технологий и дизайна.

Температуру кожи определяли электротермометром в следующих точках (справа и слева): на лбу – на 3-4 см от средней линии, на груди – на уровне 4-го межреберья, на плече – на середине средней линии по наружной поверхности.

Исследование кожной температуры проводилось в помещении при температуре окружающей среды  $+21^{\circ}\text{C}$ , относительной влажности - 45%, скорости движения воздуха – 0,39 м/с. Перед исследованием каждый из испытуемых находился в положении сидя в течение 25 минут. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Статистика 6.1.

### Результаты и обсуждение

При сравнении средних показателей температуры кожи, измеренной в области лба слева и справа, у лиц мужского пола негроидной и европеидной расы отличий не выявлено, показатели составили  $32,5^{\circ}\text{C}$  и  $32,2^{\circ}\text{C}$  и  $32,2^{\circ}\text{C}$  (соответственно). Однако, у лиц негроидной расы средняя температура в области лба была на  $0,3^{\circ}\text{C}$  выше, чем у лиц мужского пола европеидной расы (рис. 1).

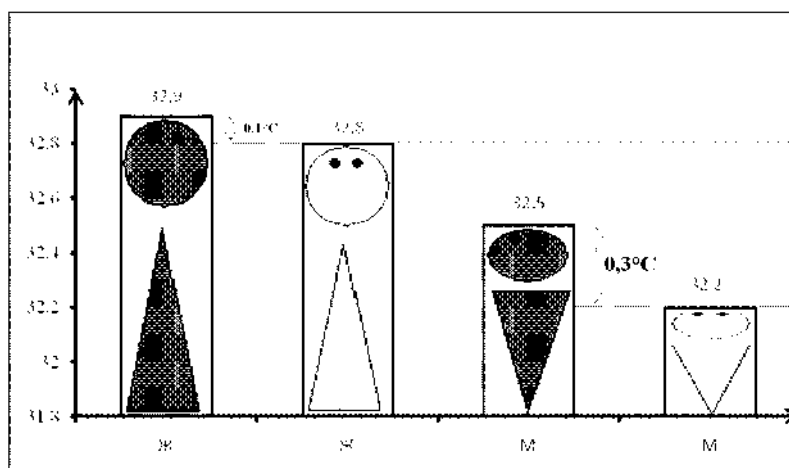


Рис. 1. Кожная температура в области лба в зависимости от расовой принадлежности.

Средняя температура кожи в области лба у девушек негроидной расы, измеренная слева и справа, отличалась на  $0,1^{\circ}\text{C}$  и составила  $32,8^{\circ}\text{C}$  и  $32,9^{\circ}\text{C}$ , у девушек. У девушек показатели температуры в области лба слева и справа не отличались и составили  $32,5^{\circ}\text{C}$ .

Выявлены достоверные различия в результатах средней температуры лба в зависимости от пола. Как у лиц негроидной расы, так и у лиц европеидной они отличались на  $0,3^{\circ}\text{C}$  и преобладали у девушек (рис. 2).

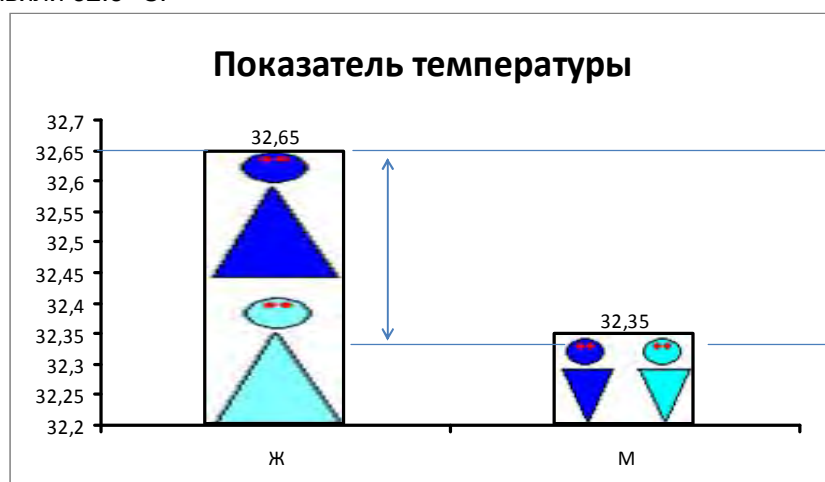


Рис. 2. Кожная температура лба в зависимости от пола.

При сравнении кожной температуры в области плеча между точками справа и слева достоверных различий в показателях у обследуемых, представителей обеих рас, не получено. Однако обнаружены достоверные различия между расовыми группами: у лиц мужского пола негроидной расы средняя температура кожи на плече была выше на 1 °С по сравнению с кожной температурой у юношей европеоидной расы и составила 33,2 °С (рис. 3).

совыми группами: у лиц мужского пола негроидной расы средняя температура кожи на плече была выше на 1 °С по сравнению с кожной температурой у юношей европеоидной расы и составила 33,2 °С (рис. 3).

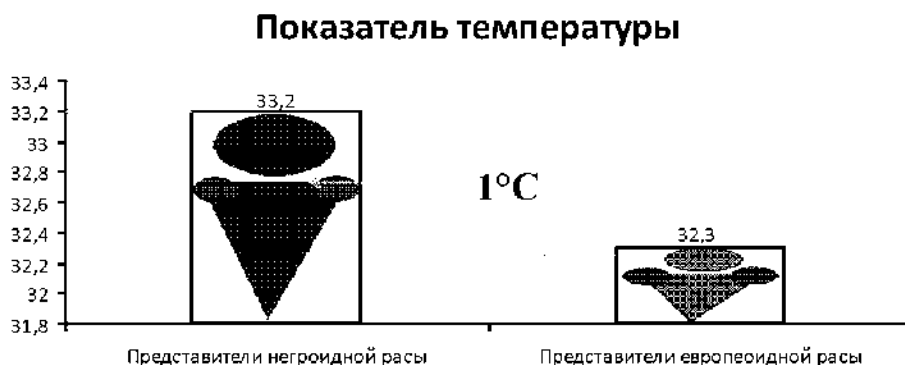


Рис. 3. Кожная температура плеча в зависимости от расовой принадлежности.

Достоверных различий в показателях кожной температуры на плече по половому признаку у представителей негроидной расы не выявлено. В то же время показатели кожной температуры на плече у девушек европеоидной расы были выше чем у юношей на 0,3 °С.

Температура, измеренная слева и справа на уровне 4-го межреберья, в каждой отдельной группе не имела достоверных различий. Однако достоверно отличалась по расовому признаку. У юношей негроидной расы кожная температура

выше на 1 °С и составила 35,2 °С, у девушек негроидной расы - 35,9 °С, что выше на 1,6 °С, чем у девушек европеоидной расы (34,3 °С). Были отмечены и отличия по половому признаку у лиц негроидной расы: у лиц мужского пола средняя кожная температура в области 4-го межреберья (35,2 °С) - ниже на 0,7 °С, чем у девушек, в то время как различий по этому показателю у юношей и девушек европеидной группы не получено (рис. 4).

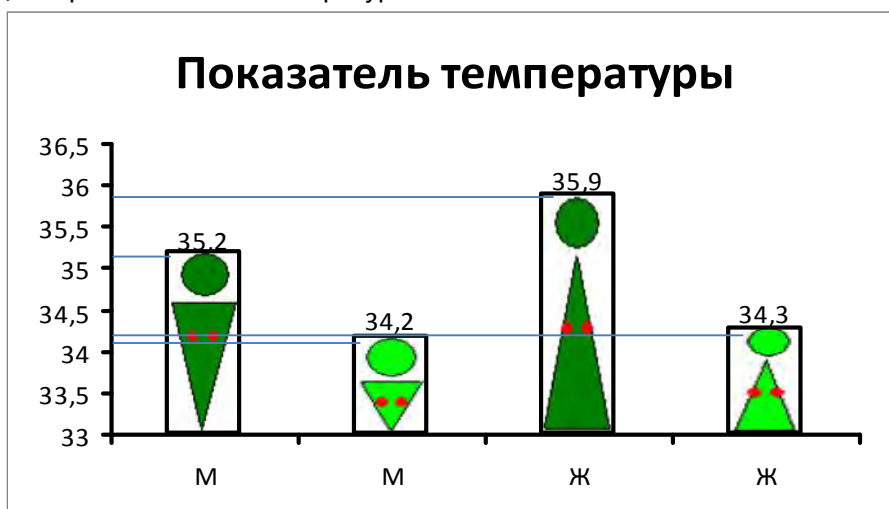


Рис. 4. Кожная температура в области IV межреберья в зависимости от пола и расы.

### Выводы

1. Показатели кожной температуры тела человека зависят от расовой принадлежности и пола.

2. У юношей негроидной расы кожная температура выше, чем у юношей европеоидной в области лба на 0,3 °С, на уровне 4-го межреберья - на 1 °С, на плече - на 1 °С.

3. У девушек, представительниц негроидной расы, температура, измеренная на уровне 4-го межреберья, выше, чем у девушек европеоид-

ной расы на 1,6 °С.

4. Показатели кожной температуры на плече у девушек европеидной расы выше, чем у юношей на 0,3 °С.

5. На уровне 4-го межреберья кожная температура у девушек европеоидной расы меньше на 1 °С, чем у юношей негроидной расы, и на 1,6 °С меньше, чем у девушек негроидной расы. У девушек негроидной расы температура в этой точке выше, чем у юношей негроидной расы на 0,7 °С.

## Литература

1. Гурова А.И. Практикум по общей гигиене / А.И. Гурова, О.Е. Горлова. – М. : Изд-во УДН, 1991. – С.22-23.
2. Кромвелл Л. Медицинская электронная аппаратура для здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://books.google.by/books?id>.
3. <http://www.neuroaescular.ru/temperatura-konechnostey.htm>. Дата доступа: 12.10.2014.
4. Мониторинг кожной температуры тела человека и его применение в клинической практике // Международный журнал экспериментального образования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.rae.ru/meo/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=4220&lng=ru](http://www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=4220&lng=ru)
5. [http://books.google.by/books?id=4RT\\_](http://books.google.by/books?id=4RT_) Дата доступа: 12.10.2014.
6. Daniel I. Temperature Monitoring and Perioperative Thermoregulation / I. Daniel, M.D. Sessler // Anesthesiology. – 2008. – № 109. – P. 318–338.
7. Lenhardt R. Estimation of mean body temperature from mean skin and core temperature / R. Lenhardt, D.I. Sessler // Anesthesiology. – 2006. – № 105. – P. 1117–1121.
8. Stoner H.B. Relationships between skin temperature and perfusion in the arm and leg / H.B. Stoner, P. Barker, G.S. Riding // Clin. Physiology. – 1991. – V. 11, № 1. – P. 27–40.

## Реферат

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШКІРНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РАСОВОЇ ПРИНАЛЕЖНОСТІ

Пац Н.В., Костяхіна Г.А., Костяхін Є.А.

Ключові слова: температура шкіри, раса

Метою роботи було визначити шкірну температуру в трьох точках (на лобі, плечі, грудній клітці) та провести порівняльний аналіз температури шкіри у підлітків та молоді в залежності від расової приналежності та статі. Виявлено, що показники шкірної температури тіла людини залежать від расової приналежності та статі. Шкірна температура у юнаків негроїдної раси вище, ніж у юнаків європеїдної в лобній області - на 0,3 °С, на рівні 4-го міжребер'я - на 1 °С, на плечі - на 1 °С. Показники шкірної температури на плечі у дівчат європеїдної раси вище, ніж у юнаків на 0,3 °С. Виміряна на рівні 4-го міжребер'я шкірна температура у дівчат, представниць європеїдної раси, на 1,6 °С менше, ніж у дівчат негроїдної раси і на 1 °С менше, ніж у юнаків негроїдної раси. У дівчат негроїдної раси температура шкіри в четвертому міжребер'ї вище, ніж у юнаків негроїдної раси на 0,7 °С.

## Summary

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SKIN TEMPERATURE DEPENDING ON ETHNICITY

Pats N. V., Kostyakhina G. A., Kostyakhin E. A.

Key words: skin temperature, race

The purpose of this study was to determine skin temperature in three points (the forehead, arm and chest) and to carry out the comparative analysis of skin temperatures in teenagers and adolescents depending on ethnicity and sex. It was revealed that indicators of human skin temperature depended on ethnicity and sex. Skin temperature in male adolescents of black race was 0.3 °C higher compared with Caucasian adolescents by on the forehead area, by 1 °C higher at the level of the 4<sup>th</sup> intercostal space, and 1 °C higher on the arm. The indicators of skin temperature on the arm in caucasian girls were by 0.3 °C higher, than in young men of the same race. The skin temperature measured at the level of the 4<sup>th</sup> intercostal space in the Caucasian girls was by 1.6 °C lower, than in the girls of black race and by 1 °C lower than in young men of black race. Girls of black race demonstrated a skin temperature at the level of the 4<sup>th</sup> intercostal space by 0.7 °C higher than young men of black race.

УДК 616.24 – 002 + 616.12 – 005.4 – 053.9

Савченко Л.В., Хайменова Г.С.

**МОДЕРНІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАНІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Прогресуюче збільшення кількості пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ у поєднанні з серцево-судинною патологією, їх взаємообтяжливий перебіг з використанням великої кількості лікарських препаратів та ятрогенний вплив останніх спонукають до пошуку нових методів модернізації лікування та реабілітації які б підвищували ефективність дії медикаментозних засобів, зменшуючи медикаментозне навантаження. Мета: вивчити ефективність застосування небулайзерного введення 0,02% розчину декаметоксину з сеансами галотерапії, як елементів комплексної терапії на якість життя та показники функції зовнішнього дихання хворих на інфекційне загострення ХОЗЛ II-III стадій в поєднанні з ІХС у людей похилого віку. Матеріали та методи. В дослідження було включено 40 хворих на ХОЗЛ II-III ст. в поєднанні з ІХС в період інфекційного загострення. Відповідно до поставленої мети дослідження, всі хворі були розділені на дві групи. В I групі (основна) було 20 пацієнтів. Хворим даної групи в схему лікування поряд із базовою терапією (левофлоксацин 0,5г один раз на добу, аерофілін 0,4г два рази на добу, беродуал Н по 1 дозі три рази на день, амброксол 0,3г два рази на день) та пролонгованими нітратами, статинами, включали небулізацію 4,0 мл 0,02% р-ну декаметоксину двічі на добу, протягом семи днів та сеанси галотерапії на 10 днів, тривалістю 45 хв. В II групу (контрольна) увійшло 20 пацієнтів. Вони отримували базисну та небулайзерну терапію. Визначали якість життя пацієнтів за результатами проходження САТ-тесту (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test), показники загального аналізу крові (ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів), лейкоцитарну формулу) та функцію зовнішнього дихання (функціональну життєву ємність легень (ФЖЕЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індекс Тифно (ІТ) - (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Результати. Отримані результати свідчать про зменшення запального процесу, покращення стану прохідності дихальних шляхів та якості життя у пацієнтів I групи, де додатково були призначені сеанси галотерапії. Висновки: 1. В процесі дослідження мало місце достовірне покращення по САТ-тесту таких показників як інтенсивність кашлю, відчуття стиснення в грудній клітці, сон, енергія. 2. Дослідження показало, що застосування 0,02% розчину декаметоксину шляхом небулізації та сеансів галотерапії у хворих похилого віку з інфекційним загостренням ХОЗЛ II-III ступенів в поєднанні з ІХС має позитивний вплив на перебіг захворювання, що відображається в покращенні загальноклінічних та спірометричних показників в обох групах.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідність, САТ-тест, галотерапія.

Дана стаття є фрагментом НДР «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювання респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», 2011-2015 рік №0110У008151.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з важливих медичних проблем. Незважаючи на розвиток медичної науки, захворюваність і смертність від ХОЗЛ продовжує зростати. За прогнозами світових експертів, до 2020 року ХОЗЛ посідає третє місце серед причин смертності дорослого населення планети [9].

Вивчення та лікування ХОЗЛ, як правило, проводиться без урахування вікового аспекту, хоча перебіг захворювання, частота і тривалість загострень, сприйнятливість до проведеної терапії в похилому віці мають свої особливості, що безсумнівно позначається на ефективності проведеної терапії.

Основною причиною прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та звернення за медичною допомогою пацієнтів є часті загострення, лікування яких залишається однією з найскладніших проблем сучасної пульмонології. Так, приблизно у 28% хворих, виписаних із стаціонару після лікування загострення хвороби, протягом найближчих 14 днів знов повторюється загострення, а 17% пацієнтів потребують повто-

рної госпіталізації в стаціонар.

Однією з найскладніших проблем сьогодення є коморбідність, тобто наявність захворювань патогенетично взаємопов'язаних і співпадаючих за часом.

Дослідження останніх років свідчать, що серцево-судинні захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ трапляються в 2-3 рази частіше, ніж в загальній популяції [4].

Так, частота поєднання ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця (ІХС) сягає за різними даними від 13,2 до 83,7% [1].

Відомо, що ці захворювання починаються приблизно в одному й тому віці, мають спільні доведені фактори ризику, патогенетичні ланки (гіпоксія, легенева гіпертензія, тощо). Синхронний перебіг ХОЗЛ та ІХС супроводжується синдромом «взаємного обтяження», який призводить до більш ранньої інвалідизації та смерті хворих [6].

В клінічній практиці досить важко визначити, яка з патологій є провідною, оскільки захворювання мають схожість в клінічній картині та маскують перебіг одне одного і це породжує певні

труднощі в диференційній діагностиці. А проведення верифікаційних діагностичних тестів має певні обмеження для цієї категорії хворих. Так застосування добутаміну та дипіридамола для діагностики ІХС протипоказане цим хворим через можливість виникнення небезпечних порушень серцевого ритму та бронхоспазму. Велоергометрія у хворих із поєднаною патологією часто неможлива через низьку толерантність до фізичного навантаження внаслідок легеневої недостатності [3].

Таким чином, активне медикаментозне лікування одного захворювання при синхронному перебігу ХОЗЛ та ІХС є реальною загрозою ятрогенного негативного впливу на дану констатовану патологію.

Значну роль у покращенні стану хворих на ХОЗЛ і профілактиці цього захворювання відводиться фізичній реабілітації, яка дає можливість зменшити медикаментозне навантаження та знизити кількість побічних ускладнень, що виникають при проведенні базисної терапії. Окрім цього методи фізичної реабілітації дають змогу покращити стан дихальної, серцево-судинної системи, посилюють імунореактивність організму [5].

На сьогоднішній день питання використання фізіотерапевтичних методів у хворих похилого віку з ХОЗЛ в поєднанні з ІХС залишається мало вивченим.

У зв'язку з локалізацією патологічного процесу в дихальних шляхах найбільш ефективним способом застосування лікарських препаратів при бронхолегеневих захворюваннях є інгаляційний. Суттєвою перевагою інгаляційної терапії є висока концентрація медикаментів у дихальних шляхах при незначній загальній кількості препарату і низький рівень концентрації в організмі в цілому [2]. Одним із сучасних засобів доставки лікарських препаратів у дихальні шляхи пацієнта є дозовані ультразвукові інгалятори - небулайзери, тобто пристрої для розпилення лікарських речовин. Розпилюючись за допомогою небулайзера, лікарські речовини створюють аерозолі, які залежно від розмірів осідають на різних ділянках дихальних шляхів. Частки діаметром 8-10 мкм осідають в порожнині рота і носа, від 5 до 8 мкм – у верхніх дихальних шляхах і трахеї, від 3 до 5 мкм – у нижніх дихальних шляхах, від 1-3 мкм – в бронхіолах, від 0,5 мкм – не осідають взагалі, вони як вдихаються, так і видихаються. Аерозолі, потрапляючи в дихальні шляхи, сприяють розрідженню та виведенню мокрот, зменшують набряк слизової оболонки та регулюють ступінь зволоження дихальних шляхів. Таким чином, небулайзерної терапії відводиться важливе місце в лікуванні та реабілітації хворих із бронхолегеневими захворюваннями. Вона може застосовуватися як при стабільному перебігу хвороб органів дихання, так і при загостренні на всіх етапах надання медичної допомоги.

Особливий інтерес спеціалістів викликають методи аерозольної терапії з використанням природних факторів, що цілеспрямовано діють на органи дихання [7]. Одним із таких методів є соляне лікування (галотерапія), що засноване на давно відомому методі лікування - спелеотерапії, яка полягає в перебуванні хворого в природній (карстовій) соляній печері або в забої соляної шахти.

Спелеотерапія в умовах соляних печер є високоефективним не медикаментозним методом оздоровлення, профілактики та лікування. Але обмеженість кількості самих родовищ і покладів солі, необхідність переїзду в інші кліматичні зони, невелика кількість ліжок, висока вартість процедур обмежують широке використання.

Саме тому прагнення використовувати лікувальні властивості мікроклімату соляних печер спонукали до пошуку шляхів відтворення штучного лікувального мікроклімату. Таким чином були створені терапевтично активні модельовані штучні мікрокліматичні середовища аналогічні природним - галокамери, що дали можливість розповсюдити і широко впровадити методи галотерапії в багатьох населених пунктах, незалежно від природних кліматичних характеристик зовнішнього середовища конкретного регіону, пори року та інших факторів, що носять періодичний або сезонний характер.

При вивченні лікувального ефекту галокамери було встановлено, що основним фактором є вискодисперсний сухий аерозоль хлориду натрію певного діапазону (від 0,5 мг/м<sup>3</sup> до 10 мг/м<sup>3</sup>) з контрольованими лікувальними концентраціями, який має муколітичну, бронходренажну, протизапальну, імуномодулюючу дію на респіраторний тракт. Основну масу часток аеродисперсного середовища (більше 80%) складає респирбельна фракція (1-5 мкм), завдяки чому відбувається ефективний вплив аерозолу в усіх, в тому числі самих глибоких відділах дихальних шляхів. Аерозоль хлориду натрію сприяє розрідженню слизового секрету і відновленню фізіологічних властивостей миготливого епітелію, видаленню разом з мокротою частини патологічної мікрофлори та продуктів її життєдіяльності і відповідно, значному зменшенню інтенсивності сенсibiliзації організму мікробними алергенами.

Мікроклімат галокамери є найбільш сприятливим для органів дихання за рахунок сталості температури (18-24<sup>o</sup>C), атмосферного тиску, газового складу, іонізації повітря з переважанням негативно заряджених іонів, низької відносної вологості (40-60%), насиченості повітря частками кам'яної солі. Таким чином створюється гіпобактеріальне та безалергенне повітряне середовище.

Прогресуюче збільшення кількості пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ у поєднанні з серцево-судинною патологією, їх взаємообтяжливий перебіг з використанням великої кількості лікарських препаратів та ятрогенний вплив останніх

спонукають до пошуку нових методів модернізації лікування та реабілітації, які б підвищували ефективність дії медикаментозних засобів, зменшуючи медикаментозне навантаження.

### Мета

Вивчити ефективність застосування небулайзерного введення 0,02% розчину декаметоксину з сеансами галотерапії як елементів комплексної терапії на якість життя та показники функції зовнішнього дихання хворих на інфекційне загострення ХОЗЛ II-III стадій в поєднанні з ІХС у людей похилого віку.

### Матеріали та методи

В дослідження було включено 40 хворих на ХОЗЛ II-III ст. в поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія ФК II-III) в період інфекційного загострення, які знаходились на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні ПОКЛ. Діагноз ХОЗЛ встановлювався відповідно до рекомендацій Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease та наказу МОЗ України №555 від 30.10.2013 року. Діагноз ІХС (стабільна стенокардія ФК II-III) був верифікований на підставі скарг, даних анамнезу та інструментальних методів дослідження (ЕКГ), 6-ти хвилинного тесту.

Відповідно до поставленої мети дослідження всі хворі були розділені на дві групи. В I групі (основна) було 20 пацієнтів з них 70% чоловіків та 30% жінок. Середній вік пацієнтів склав  $63,85 \pm 3,3$  років. ХОЗЛ II (B) мали 55% пацієнтів, ХОЗЛ III (C) – 45%. Поряд із базисною терапією ХОЗЛ (левофлоксацин 0,5г один раз на добу, аерофілін 0,4г два рази на добу, беродуал Н по 1 дозі три рази на день, амброксол 0,3г два рази на день) та пролонгованими нітратами, статинами, хворим даної групи в схему лікування включали небулізацію 4,0 мл 0,02% р-ну декаметоксину двічі на добу, протягом семи днів за допомогою компресорного небулайзера CN-02 MY «Ulaizer Home» та сеанси галотерапії на 10 днів, які проводилися в першій половині дня тривалістю 45 хв. з використанням галогенератора «IONNA» в режимі (іонізатор  $30 \pm 50\%$  потужності, об'єм потоку повітря  $15 \pm 20$  м<sup>3</sup>/год, температура в камері  $40 \pm 50^{\circ}\text{C}$ ).

В II групу (контрольна) увійшло 20 чоловік з них 60% чоловіків та 40% жінок. Середній вік пацієнтів склав  $64,6 \pm 2,9$  років. ХОЗЛ II (B) мали 65% пацієнтів, ХОЗЛ III (C) – 35%. Вони отримували базисну терапію та небулізацію 4,0 мл 0,02% р-ну декаметоксину двічі на добу, протягом семи днів за допомогою компресорного небулайзера.

Вивчення анамнезу показало, що тривалість ХОЗЛ складала 10-15 років. Дослідження проводили до початку та на 10-11 день лікування. Визначали якість життя пацієнтів за результатами проходження CAT-тесту (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test), який складається з 8 питань і достовірно характеризує за-

хворювання незалежно від статі пацієнта, країни проживання, стадії захворювання (загострення або ремісії) і описує наступні симптоми і відчуття: кашель, харкотиння, стиснення в грудній клітці, задишку, активність вдома, впевненість поза домом, якість сну, енергійність/втомлюваність. Кожна відповідь оцінювалась по 5-ти бальній системі. Результати тесту інтерпретувались по наступній схемі: 0-10 балів-незначний вплив на життя пацієнта, 11-20 балів - помірний, 21-30 балів – сильний, 31-40 балів – надзвичайно сильний вплив [8]. Оцінювали також показники загального аналізу крові (ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів), лейкоцитарну формулу) та функцію зовнішнього дихання за допомогою спірометрії. Досліджували показники функціональної життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індекс Тифно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ).

Статистична обробка результатів була проведена за допомогою прикладних програм Statistica 6.0. Для оцінки відмінностей показників у порівнянні з вихідними даними були використані t-критерій Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

При оцінці якості життя пацієнтів було встановлено, що середній бал по САТ-тесту у пацієнтів I групи після проведеного лікування склав  $17,97 \pm 2,01$  (до лікування  $23,65 \pm 1,9$ ) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів II-ої групи -  $18,25 \pm 1,4$  (до лікування  $23,3 \pm 1,9$ ) ( $p < 0,05$ ).

При аналізі результатів САТ-тесту у пацієнтів обох груп було встановлено, що до лікування ХОЗЛ мало "сильний" вплив на якість життя, після – "помірний".

Однак в пацієнтів I групи була відмічена менша кількість балів в порівнянні з пацієнтами II групи при відповідях на питання, що стосувались інтенсивності кашлю, відчуття стиснення в грудній клітці, сну, енергії, що свідчить про кращу якість життя.

Так інтенсивність кашлю в пацієнтів I групи зменшилась на 29,88%, в пацієнтів II групи на 18,37% ( $p < 0,05$ ). Відчуття стиснення в грудній клітці в I групі зменшилось на 31,75%, в II – на 24,57% ( $p < 0,05$ ). Сон покращився на 25,62% в I групі, в II – 19,88% ( $p < 0,01$ ). Енергія збільшилась в пацієнтів I групи на 22,77%, в II групі на 11,61% ( $p < 0,01$ ).

При аналізі показників периферичної крові було встановлено зниження рівня ШОЕ в I групі  $11,27 \pm 0,96$  (до лікування  $16,29 \pm 1,4$ ) ( $p < 0,01$ ), в II групі -  $12,34 \pm 1,01$  (до лікування  $16,94 \pm 1,6$ ) ( $p < 0,05$ ). Кількість лейкоцитів зменшилась з  $9,97 \pm 0,8$  до  $8,41 \pm 0,6$  в пацієнтів I групи, з  $10,04 \pm 0,63$  до  $8,92 \pm 0,32$  у пацієнтів II групи. ( $p < 0,05$ ).

За результатами спірометрії пацієнти I групи мали наступні показники: ОФВ<sub>1</sub> до лікування склав  $54,5 \pm 2,3$ , після -  $62,2 \pm 2,1$  ( $p < 0,01$ ), в II групі відповідно  $55,2 \pm 1,7$  та  $60,73 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ).

ФЖЕЛ в пацієнтів I групи до лікування складало  $57,6 \pm 2,76$ , після  $64,9 \pm 2,61$  ( $p < 0,05$ ), в пацієнтів II групи –  $55,3 \pm 2,4$  та  $62,5 \pm 2,3$  ( $p < 0,01$ ). ІТ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) – до лікування в I групі  $58,6 \pm 2,3$ , після –  $66,1 \pm 2,1$  ( $p < 0,01$ ), в II групі до  $57,9 \pm 2,4$ , після –  $62,6 \pm 2,3$ . ( $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. В процесі дослідження мало місце достовірне покращення по САТ-тесту таких показників як інтенсивність кашлю, відчуття стиснення в грудній клітці, сон, енергія.

2. Дослідження показало, що застосування 0,02% розчину декаметоксину шляхом небулізації та сеансів галотерапії у хворих похилого віку з інфекційним загостренням ХОЗЛ II-III ступенів в поєднанні з ІХС має позитивний вплив на перебіг захворювання, що відображається в покращенні загальноклінічних та спірометричних показників в обох групах.

### Перспективи подальших розробок

В подальшому планується дослідження віддалених результатів у пацієнтів через 3 та 6 місяців після проведеного курсу лікування.

### Література

1. Амосова К.М. Ішемічна хвороба серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: деякі особливості клініки

та морфо функціонального стану міокарду за даними ретроспективного аналізу / К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Д.Ш. Січинава [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 9.

2. Коваленко С.В. Досвід застосування небулайзерної терапії декасаном хворих із інфекційним захворюванням хронічного обструктивного захворювання легень в умовах пульмонологічного відділення / С.В. Коваленко // Український хімотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1-2. – С. 65.
3. Лазебник Л.Б. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких : автореф. дис. д-ра мед. наук. / Л.Б. Лазебник. – Москва, 1990.
4. Ласиця Т.С. Особливості надання первинної медичної допомоги пацієнтам з важким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і коморбідною артеріальною гіпертензією / Т.С. Ласиця // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 2. – С. 81.
5. Рубан Л.А. Диференційована комплексна фізична реабілітація при хронічному обструктивному захворюванні легень / Л.А. Рубан // Педагогіка. Психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. – 2011. – № 12. – С. 91.
6. Танцирева И.В. Исследование скоростных характеристик электрической активности сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста / И.В. Танцирева, Э.Г. Волкова, Г.Л. Игнатова [и др.] // Пульмонология. – 2000. – Приложение. – № 12. – С. 17.
7. Червинская А.В. Галоаэрозольная терапия в реабилитации больных с патологией дыхательных путей / А.В. Червинская, А.Н. Александров // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 48.
8. Feeny D. Evaluation of HROL in special populations: children. Abstracts issue 7<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research / D. Feeny // Qual. Life Research. – 2000. – № 03. – P. 246.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy of the diagnosis, Management and Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Last update. – 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.goldcopd.com>.

### Реферат

МОДЕРНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Савченко Л.В., Хайменова Г.С.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, САТ-тест, галотерапия.

Прогрессирующее увеличение количества пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, их взаимотягостенное течение с использованием большого количества лекарственных препаратов и ятрогенное влияние последних побуждают к поиску новых методов модернизации лечения и реабилитации, которые повышали бы эффективность действия медикаментозных средств, уменьшая медикаментозную нагрузку. Цель: изучить эффективность применения небулайзерного введения 0,02% раствора декаметоксина с сеансами галотерапии, как элементов комплексной терапии на качество жизни и показатели функции внешнего дыхания больных инфекционным обострением ХОБЛ II-III стадий в сочетании с ИБС у людей пожилого возраста. Материалы и методы. В исследование было включено 40 больных на ХОБЛ II-III ст. в сочетании с ИБС в период инфекционного обострения. В соответствии с поставленной целью исследования, все больные были разделены на две группы. В I группе (основная) было 20 пациентов. Больным данной группы в схему лечения вместе с базисной терапией (левофлоксацин 0,5г один раз в сутки, аэрофиллин 0,4г два раза в сутки, беродуал Н по 1 дозе три раза в день, амброксол 0,3г два раза в день), пролонгированными нитратами, статинами, включали небулизацию 4,0 мл 0,02% р-ра декаметоксина дважды в сутки, в течении семи дней и сеансы галотерапии на 10 дней, длительностью 45 мин. Во II группу (контрольная) вошло 20 пациентов. Они получали только базисную и небулайзерную терапию. Определяли качество жизни пациентов по результатам прохождения САТ-теста (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test), показателей общего анализа крови (СОЭ (скорость оседания эритроцитов), лейкоцитарную форму) и функцию внешнего дыхания (функциональную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), индекс Тиффно (ИТ) соотношение (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Результаты. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении воспалительного процесса, улучшении состояния проходимости дыхательных путей и качества жизни у пациентов I группы, где дополнительно были назначены сеансы галотерапии. Выводы. 1. В процессе исследования имело место достоверное улучшение по САТ-тесту таких показателей как интенсивность кашля, ощущение сжатия в грудной клетке, сон, энергия. 2. Исследование показало, что применение 0,02% раствора декаметоксина путем небулизации и сеансов галотерапии у больных пожилого возраста с инфекционным обострением ХОБЛ II-III степеней в сочетании с ИБС оказывает положительное влияние на течение заболевания, что отражается в улучшении общеклинических и спирометрических показателей в обеих группах.

### Summary

APPROACHES IN UPDATING THERAPY OF INFECTIOUS EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT CORONARY ARTERY DISEASE IN THE ELDERLY PATIENTS

Savchenko L.V., Haymenova G.S.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, galotherapy.

The progressive increase in the number of elderly patients with COPD and comorbid cardiovascular disease, their mutual aggravation and therefore complicated course of treatment requiring a large number of medicines and their iatrogenic influence encourage searching for new methods to improve the treatment and rehabilitation which would enhance the effectiveness of the medication, reducing medication burden. Aim: to investigate the effects of nebulizer administration of decamethoxine 0.02% solution and galotherapy sessions as components of a comprehensive therapy on the life quality and lung function in elderly patients with infectious exacerbation of COPD stages II-III and concomitant coronary artery disease. Materials and methods. The study included 40 patients with COPD II-III stages and concomitant coronary artery disease during acute infection exacerbation. In accordance with the purpose of the study, all the patients were divided into two groups. The group I (test) consisted of 20 patients. The patients in this group followed the treatment regimen including basic therapy, prolonged nitrates, statins, nebulisation 4.0 ml of 0.02% decamethoxine solution twice a day for seven days and galotherapy sessions for 10 days, lasting 45 minutes. The group II (control) included 20 patients. They received only basic and nebulizer therapy. The parameters determined were the following: the life quality of patients according to the results of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test, indices of total blood count (ESR, leukogram) and respiratory function (lung functional capacity, LFC), forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), the Tiffno index (TI), ratio (FEV<sub>1</sub> / LFC). Results. The obtained results show a decrease in the inflammatory process, the improvement of the air passageway condition and the quality life of the patients of group I, who passed through galotherapy sessions. Conclusions. 1. The findings obtained demonstrate significant improvement according to the COPD Assessment Test indicators such as the intensity of coughing, squeezing sensation in the chest, sleep, energy. 2. The study has shown the use of 0.02% decamethoxine solution by nebulisation and galotherapy sessions in elderly patients with infectious exacerbation of COPD II-III degrees and concomitant coronary artery disease produces a positive effect on the course of the disease, which is reflected in the improvement of general clinical and spirometric indices in both groups.

УДК 613.64:061.5:629.73

Сова С.Г.

### ФІЗІОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ПРАЦІ СКЛАДАЛЬНИКІВ-КЛЕПАЛЬНИКІВ І СЛЮСАРІВ-СКЛАДАЛЬНИКІВ НА СУЧАСНИХ АВІАПІДПРИЄМСТВАХ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Проведено комплексне вивчення умов праці робітників вібро-шумових професій авіапідприємств з метою встановлення можливих виробничих причин високої частоти виявлення у цього контингенту специфічної та неспецифічної клінічної симптоматики. Оцінка умов праці складальників-клепальників і слюсарів-складальників авіапідприємств проведена на основі методик діючих в Україні санітарних норм, а також стандартів урядових організацій по безпеці праці Сполученого королівства Великобританії та Північної Ірландії Health and Safety Executive (HSE). Встановлено, що тяжкість трудового процесу та напруженість праці в професіях складальників-клепальників і слюсарів-складальників відповідає класу 3.2 (тяжка, напружена праця 2 ступеню).*

Ключові слова: локальна імпульсна вібрація, нормування, стандарт, вібраційна хвороба, профілактика.

Авіаційна промисловість є однією із базових галузей народного господарства нашої країни. Особливості експлуатації авіаційного транспорту обумовлюють підвищені вимоги до якості виконання всіх робіт з будівництва та ремонту літальних апаратів і особливо складально-клепальних робіт. При виконанні цих видів робіт працівники зазнають шкідливого впливу багатьох факторів виробничого середовища, що обумовлює високий рівень захворюваності, а професійні захворювання, пов'язані з впливом цих факторів, стабільно займають 3-4 рангові місця в структурі професійної патології працівників підприємств машинобудування [1-4,6]. Проте в умовах сучасного виробництва особливе значення набувають чинники, що діють на рі-

вні порогових і субпорогових величин, часто викликаючи розвиток неспецифічної клінічної симптоматики, яка не набуває характерних рис професійного захворювання, але призводить до суттєвого зниження працездатності і трудового довголіття [5,7].

Поглиблене фізіолого-гігієнічне вивчення особливостей трудового процесу і виробничого середовища працівників основних професій авіапідприємств відкриває можливості для підвищення якості діагностики та профілактики негативного впливу поєднаної дії на організм працюючих комплексу шкідливих факторів і створює умови для збереження здоров'я та зменшення плинності висококваліфікованих кадрів.

### Мета дослідження

Підвищення ефективності профілактики впливу шкідливих виробничих факторів на основі поглибленого дослідження фізіолого-гігієнічних особливостей праці складальників-клепальників і слюсарів-складальників авіапідприємств для подальшого комплексного застосування отриманих результатів в системі профілактичних заходів.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на підприємстві з будівництва літаків – Державне підприємство "Антонов" та на підприємстві з ремонту літальних апаратів – Державне підприємство "Завод 410 цивільної авіації". Вивчені технологія та організація трудового процесу за даними технологічної та технічної документації, проведені хронометражні спостереження за ходом технологічного процесу та трудовими операціями працівників основних професій – складальників-клепальників та слюсарів-складальників. Визначені розмірні характеристики та проведена ергономічна оцінка робочих місць відповідно до вимог ГОСТ 12.2.032-78. ССБТ "Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования" та ГОСТ 12.2.033-78. ССБТ "Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования". Вивчення показників фізичного та нервово-емоційного навантаження проведені відповідно до вимог діючої нормативно-методичної документації МОЗ України, оцінка важкості та напруженості праці – відповідно до критеріїв ГН 3.3.5-3.3.8; 6.6.1-083-2001 "Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу". Використані засоби вимірювання – секундомір механічний та рулетка вимірювальна металева. Рівні імпульсної локальної вібрації (ЛВ) вимірювали за допомогою віброметра типу Октава-101-В згідно з ДСН 3.3.6.039-99 "Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації". Параметри виробничого шуму визначали прецизійним інтегруючим приладом "Larson Davis 800b" згідно методики, викладеної в ДСН 3.3.6.037-99 "Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку". Мікроклімат виробничих приміщень вивчався в холодний і теплий період року згідно ДСН 3.3.6.042-99 "Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень". Температуру і відносну вологість визначали за допомогою аспіраційного психрометра Ассмана і сферичного термометра "Тензор-41", швидкість руху повітря вимірювали сферичним кататермометром F564. Вивчення інших факторів виробничого середовища (освітлення, запиленості, концентрації токсичних речовин) здійснювали у відповідності до діючих в Україні санітарних норм. Вся вимірювальна апа-

ратура, яка застосовувалася в дослідженнях, була перевірена ДП "Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації та захисту прав споживачів Укрметртест-стандарт" і мала відповідні свідоцтва.

### Результати та їх обговорення

Технологічний процес складальних робіт на підприємствах з будівництва літальних апаратів передбачає виконання основних робочих операцій, в процесі яких окремі готові деталі з'єднуються у відповідні вузли літака шляхом заклепування та розклепування заклепок із застосуванням пневматичних клепальних молотків, тобто в ручний спосіб клепаання. В основному використовуються пневматичні клепальні молотки типу КМП-13, КМП-14, КМП-23, КМП-24, масою відповідно – 1,3 кг; 1,3 кг; 1,5 кг; 1,6 кг. При застосуванні пневматичних молотків передбачається використання допоміжного інструмента – обжимок, які підбираються за формою, розміром та масою в залежності від конструкції вузла, що збирається. При методі зворотного клепаання у якості опорної поверхні застосовується робочий інструмент - підтримка, на якій відбувається розклепування заклепки. Маса підтримки залежить від типу клепального молотка і становить відповідно – 1,0 кг; 2,0 кг; 2,0 кг; 3,0 кг. Свердління отворів здійснюється свердлильними машинами типу СМ 11-6-3600, СМ 21-9-2 500, СМ 10-19-200, масою відповідно – 0,8 кг; 1,67 кг; 1,7 кг.

Роботи при ручному способі клепаання виконуються працівниками двох провідних професій: складальник-клепальник та слюсар-складальник. Основні роботи включають: вивчення креслень складальних робіт, влаштування деталей в складальне положення, розміщення засобів тимчасового кріплення, розмітка за допомогою вимірювальних приладів місць розташування отворів, свердління та зенківка (розробка) отворів під заклепки, вставлення заклепок, розклепування заклепок та створення замикаючих головок, зняття засобів тимчасового кріплення, контроль якості. Засобами тимчасового кріплення зазвичай слугують пружинні та гвинтові фіксатори, технологічні гвинти та контрольні заклепки. При з'єднанні частин літака, які будуть обтікати зовнішнім повітряним потоком, здійснюють знежирення поверхонь та нанесення герметика. В цьому випадку використовують також заклепки з прихованими головками, які можуть складати більше третини їх загальної кількості.

Клепаання з двобічним доступом передбачає використання стрижневих, а також високоміцних заклепок, а з однобічним доступом – спеціальних заклепок для однобічного клепаання. Заклепки виготовлені, як правило, із алюмінієвих сплавів, сталі, латуні та титану. Застосовують клепаання різних видів: ударом, пресуванням, розка-

туванням. Діаметр заклепки залежить від вимог технологічного процесу, визначається видом та типом клепального молотка і коливається від 4 до 8 мм.

Процес ручного клепаання виконується за участю працівників обох професій і полягає в наступному. Складальник-клепальник вставляє в буксу молотка допоміжний робочий інструмент (обжимку), бере рукоятку молотка правою рукою, а лівою рукою підтримує ствол молотка, який направляє на заклепку. Потім нажимає великим пальцем на курок молотка, притискає молоток до заклепки і пускає його в роботу. Слюсар-складальник працює одночасно з складальником-клепальником, застосовуючи підтримку або пневматичний клепальний молоток, але меншої потужності. Працюючи з підтримкою, слюсар-складальник притискає її однією чи двома руками до закладної головки заклепки, а складальник-клепальник в цей час наносить пневмоудари молотком по торцю стрижня заклепки. Якщо слюсар-складальник працює пневматичним молотком, в який вставлена обжимка відповідно до форми головки заклепки - він клепає заклепку з внутрішньої сторони, а складальник-клепальник в цей час клепає клепаальним молотком з бойком із зовнішньої сторони. Таким чином, робота слюсара-складальника при виконанні цієї операції має не менше значення ніж складальника-клепальника. Сам описаний процес клепаання полягає в генерації пневмомолотком імпульсної високочастотної вібрації, під час якої відбувається розклепування заклепки і з'єднання деталей конструкції.

На підприємстві з ремонту літальних апаратів технологічний процес клепальних робіт виконується працівниками однієї професії – складальниками-клепальниками. При цьому передбачається виконання наступних основних операцій: вивчення креслень ремонтних робіт; розмітка об'єкта, який підлягає ремонту із застосуванням вимірювальних приладів; висвердлювання старих клепок із застосуванням ручних свердильних машин або клепальних молотків; зенківка (розробка) отворів із застосуванням свердильних машин або протяжної машини МП-100; виконання клепальних робіт із застосуванням пневматичних клепальних молотків. При необхідності виконуються роботи з герметизації отворів із застосуванням герметиків.

Особливості технологічного процесу та організація трудового процесу в складальних цехах та дільницях при будівництві літаків та ремонті літальних апаратів передбачає непостійні робочі місця, розташування яких залежить від виду деталей та вузлів, що підлягають опрацюванню. Більшість робіт виконуються на стапелях з розташуванням робочих місць на висоті 5000 мм від підлоги цеху, що передбачає підйом і спуск працівників по сходах. Ці роботи кваліфікуються як

"роботи на висоті" і згідно з ГОСТ 12.0.003-74. "ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация." відносяться до небезпечних та шкідливих. При виконанні робіт з розташуванням опорної поверхні на підлозі цеху робоча зона може мати розміри по горизонталі до 4000-4500 мм і по вертикалі від 300 до 1800 мм. При цьому роботи в нижній зоні виконуються в робочій позі сидючи, а в верхній зоні – стоячи із застосуванням підставки з двома сходинками висотою по 200 мм кожна. Це забезпечує виконання робіт відповідно в зоні легкої досяжності та в зоні досяжності, що відповідає вимогам ГОСТ 12.2.032-78 та ГОСТ 12.2.033-78.

Разом з тим при виконанні багатьох видів клепальних робіт, таких як складання кесона крила, клепаання нижньої частини фюзеляжу або стабілізатора, мотогондולי двигуна та інших працівники перебувають у незручній робочій позі сидючи або стоячи з поворотом голови і тулуба, нахилом голови назад, незручним розташуванням рук з інструментом над головою. Крім того, виконання клепальних робіт в середині фюзеляжу та в інших подібних складових частинах літака вимагає протягом всього часу виконання основної роботи перебування у вимушеній робочій позі – на колінах, напочіпки та лежачи, що не відповідає вимогам ГОСТ 12.032-78 та ГОСТ 12.2.033-78. В цих умовах може працювати одночасно бригада із 5-6 працівників. Спількування між членами бригади передбачено із застосуванням радіозв'язку, оскільки наявність високого рівня шуму від роботи клепальних молотків обумовлює розбірливість слів не більше 50%.

Форми організації праці на підприємствах мають деякі відмінності. При будівництві літаків застосовують таку організацію праці, коли складальники-клепальники і слюсарі-складальники чергують виконання робочих операцій з підтримкою та клепаальним молотком. На підприємстві з ремонту літальних апаратів використовується при виробничій необхідності диференційована (спеціалізована) форма організації праці, коли складальник-клепальник виконує протягом однієї робочої зміни один із двох основних видів робіт – розмітку місць розташування на об'єкті отворів для заклепок, а протягом іншої робочої зміни – клепаальні роботи. Працівники обох підприємств можуть використовувати в процесі роботи мікропаузи за своїм бажанням.

Хронометражними спостереженнями та вивченням організації трудового процесу встановлено, що щільність завантаження робочого часу складає на підприємствах з будівництва літаків та підприємстві з ремонту літальних апаратів відповідно 86,5% і 89,6%, а тривалість оперативної роботи – відповідно 81,3% і 85,4% часу робочої зміни. При вивченні показників фізичного навантаження встановлено, що на підприємстві з будівництва літаків у працівників обох профе-

сій фізичне динамічне навантаження обумовлене переміщенням вручну комплекту інструментів масою 7 кг на робоче місце і назад на відстань по горизонталі в середньому 200 м і по вертикалі - 10 м, а також матеріалів для обшивки та інших складових частин літака масою до 25 кг із майстерні на робоче місце на відстань 200 м по горизонталі і 10 м по вертикалі в середньому 3 рази за зміну, що складає в цілому 17800 кгс•м. Статичне навантаження у складальника-клепальника має місце при свердлінні отворів та виконанні клепальних робіт і складає відповідно 16092 кгс•м і 30240 кгс•м. При свердлінні отворів працівник утримує свердлильну машину масою в середньому 1,49 кг протягом 10800 с, а при клепальних роботах – клепальний молоток масою в середньому 2,8 кг протягом такого ж часу. Всього за робочу зміну складальник-клепальник заклепує в середньому 3000 заклепок і здійснює свердління біля 3000 отворів, що потребує в середньому 18000 робочих рухів за зміну. В робочій позі стоячи складальник-клепальник перебуває протягом 56,3% робочої зміни, у тому числі в незручній робочій позі з поворотом голови і тулуба, незручним розташуванням кінцівок з інструментом над головою – протягом 40,6% робочої зміни.

Робота слюсаря-складальника характеризується також суттєвим статичним фізичним навантаженням, яке обумовлене при виконанні робіт з розробки (зенкування) отворів утриманням однією рукою свердлильної машини масою в середньому 0,8 кг протягом 10800 с (8640 кгс•с), при роботі клепальним молотком масою в середньому 1,73 кг, який облаштований обжимкою, протягом 3600 с (6228 кгс•с) та при проведенні клепальних робіт з притисканням до головки заклепки підтримки масою в середньому 4,5 кг протягом 7200 с (32400 кгс•с). Всього статичне навантаження за робочу зміну у слюсаря-складальника сягає 47268 кгс•с. Слюсар-складальник протягом тривалого часу виконує роботу в робочій позі стоячи та в незручній робочій позі відповідно 58,0% та 37,5% часу робочої зміни.

Таким чином, важкість праці складальника-клепальника та слюсаря-складальника підприємств з будівництва літаків оцінюється за сумою показників класом 3.2 (фізичне статичне навантаження - клас 3.1; перебування в робочій позі стоячи - клас 3.1).

На підприємстві з ремонту літальних апаратів на робочому місці складальника-клепальника фізичне динамічне навантаження обумовлене переміщенням вручну комплекту робочих інструментів масою 8 кг на робоче місце і назад на відстань по горизонталі в середньому 150 м і по вертикалі – 10 м, а також складових частин для ремонту масою до 20 кг із майстерні на робоче місце на відстань 200 м по горизонталі і 10 м по

вертикалі в середньому 3 рази за зміну, що складає в цілому 13240 кгс•м. Статичне навантаження при свердлінні отворів обумовлене утриманням однією рукою свердлильної машини масою в середньому 1,49 кг протягом 10800 с і складає 16092 кгс•с.

При виконанні клепальних робіт складальник-клепальник працює не тільки клепальним молотком, а й близько 12,5% робочого часу працює з одночасним застосуванням підтримки, притискаючи її до головки заклепки лівою рукою. В цьому разі статичне навантаження обумовлюється утриманням клепального молотка масою в середньому 2,8 кг протягом 10800 с, що складає 30240 кгс•с, та утриманням підтримки масою в середньому 2,5 кг протягом 3600 с, що складає 9000 кгс•с. Всього статичне навантаження досягає 55332 кгс•с.

Разом з тим нами не враховано значення зусилля натискання на органи керування ручними машинами в зв'язку з відсутністю цих даних в технічних характеристиках та відсутністю приладів для достовірного визначення цих показників.

При виконанні робіт з ремонту літальних апаратів суттєве значення має оцінка робочої пози. Окрім перебування в робочій позі стоячи та в незручній робочій позі з поворотом голови вбік чи нахилом назад, а також розташуванням рук з інструментом над головою протягом відповідно 60% та 24% робочого часу, складальник-клепальник перебуває у вимушеній робочій позі (лежачи, на колінах, напочіпки) протягом 20% часу робочої зміни.

Таким чином, праця складальника-клепальника на підприємстві з ремонту літальних апаратів може бути оцінена як шкідлива (важка) загальною оцінкою за сумою показників класом 3.2 (фізичне статичне навантаження - клас 3.1, перебування в робочій позі стоячи - клас 3.1, у незручній позі - клас 3.1, у вимушеній позі - клас 3.1).

При вивченні показників напруженості трудового процесу на досліджених робочих місцях виявлені показники, значення яких перевищує допустимі.

На робочих місцях складальника-клепальника і слюсаря-складальника підприємств з будівництва літаків такими показниками є сенсорне навантаження (тривалість зосередженого спостереження (клас 3.2) та емоційне навантаження (відповідальність за якість основної роботи (клас 3.1); ризик для власного життя в зв'язку з роботою на висоті (клас 3.2)). Загальна оцінка напруженості праці цих працівників відповідає класу 3.2 і встановлена за показником, який має найвищий ступінь. На робочому місці складальника-клепальника підприємства з ремонту літальних апаратів напруженість праці також оцінена класом 3.2 за сенсорним (тривалість зосередженого спостереження (клас 3.2),

навантаження на слуховий аналізатор при виробничій необхідності сприйняття мови (клас 3.2) і емоційними навантаженнями (ризик для власного життя в зв'язку з роботою на висоті (клас 3.2), несе відповідальність за якість основної роботи (клас 3.1)).

Разом з тим особливістю технологічного процесу і характеру праці при виконанні робіт з ремонту літальних апаратів є наявність наступних шкідливих факторів: навантаження на зоровий аналізатор в процесі виконання робіт з розмітки місць розташування отворів при застосуванні вимірювальних і контрольних приладів з ціною поділок 0,01 мм та при проведенні контролю якості виконаних клепальних робіт за розмірами об'єктів розрізнення 0,1-0,3 мм (клас 3.1); навантаження на слуховий аналізатор при виконанні клепальних робіт в середині фюзеляжу бригадою працівників, коли для сприйняття мови в умовах високого шуму використовується радіозв'язок (клас 3.1); перебування у вимушеній робочій позі (клас 3.1).

Одночасно вважаємо за необхідне звернути увагу на важливість однозначного трактування критеріїв важкості і напруженості праці в діючих класифікаціях умов праці як при проведенні атестації робочих місць ("Гигиеническая классификация труда" № 4137-86, далі - "Гігієнічна класифікація праці" №4137-86), так і при складанні санітарно-гігієнічних характеристик умов праці, а також вивченні зв'язку стану здоров'я працюючого з умовами його праці ("Гігієнічна класифікація праці", 2001 р.). У нашому дослідженні це стосується оцінки робочої пози за показником "перебування у вимушеній позі". За Гігієнічною класифікацією праці, 2001 року значення цього показника в межах від 10% до 25% часу зміни відповідає класу 3.1, а за Гігієнічною класифікацією праці №4137-86 – до 25% часу зміни, тобто треба приймати значення в межах від мінімально можливого до 25% часу зміни, оскільки цей показник в критеріях класу умов праці 2 відсутній.

Таким чином, встановлене нами значення показника перебування у вимушеній позі 20% часу робочої зміни відповідає класу умов праці 3.1 за обома діючими класифікаціями.

Одержані данні про важку та напружену працю класу 3.2 складальників-клепальників та слюсарів-складальників обох підприємств свідчать про можливість підвищення у працівників виробничо обумовленої захворюваності та розвитку професійної патології, пов'язаних з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем, а також можливість негативних проявів поєднаної дії шкідливих факторів трудового процесу з шкідливими факторами виробничого середовища.

У зв'язку з цим предметом подальшого дослідження стало вивчення супутніх шкідливих факторів виробничого середовища.

Так результати вимірювання пікових значень віброприскорення в дБ при здійсненні процесів клепаання та складання конструкцій в механо-складальних цехах авіапідприємств при опорному значенні віброприскорення  $a = 3 \cdot 10^{-4} \text{ м/с}^2$  виміряні у взаємно перпендикулярних площинах по осях X, Y, Z в дБ виявилися нижче гранично допустимих рівнів (ГДР) для імпульсної ЛВ відповідно до діючих ДСН 3.3.6.039-99. На підтримках рівні віброприскорення були на 5-10 дБ нижче ніж на клепальних молотках, а при клепаанні дюралевих заклепок вищі ніж при клепаанні металевих ( $P > 0,05$ ). Кількість імпульсів (ударів), що створювали різні типи пневмомолотків за одну годину роботи складала більше 2000 ударів. Слід зауважити, що в супереч відповідності визначених рівнів локальної вібрації вітчизняним нормативам, за результатами періодичних медичних оглядів у робітників згаданих професій продовжують реєструватись клінічні синдроми, характерні для шкідливої дії вібраційного чинника [4,8]. У зв'язку з цим, а також з урахуванням євро інтеграційних процесів в Україні, нами було проведено аналіз літературних даних, що відображають принципи і критерії нормування виробничої вібрації в країнах Європейської Спільноти.

Виявилось, що в британських стандартах урядової організації з безпеки праці Health and Safety Executive (HSE) використовується більш гнучка система нормування та оцінки впливу вібрації на організм людини, в основі якої закладено принцип багаторівневості потенційного ризику для здоров'я, що спирається на ранжовану в балах (пойнтах) оцінку рівнів віброприскорення і сумарного часу впливу вібрації за робочу зміну [9, 10]. Безсумнівною перевагою такої системи є оцінка саме сумарного впливу шкідливого чинника за робочу зміну, а не тільки пікових рівнів при роботі з певним типом віброгенеруючого інструменту, а також оцінка комбінованої дії вібрації по трьох просторових осях X, Y і Z, що ви- значається за формулою:

$$a_{\text{комб.}} = \sqrt{(a_x^2 + a_y^2 + a_z^2)} \quad (1),$$

де  $a_x$  - віброприскорення по осі X,  $a_y$  - віброприскорення по осі Y,  $a_z$  - віброприскорення по осі Z.

З метою зіставлення, отриманих в ході нашого дослідження результатів з нормами HSE, проведено перерахунок рівнів імпульсної локальної вібрації з дБА в  $\text{м/с}^2$ , а також розрахований показник комбінованої дії вібрації по трьох просторових осях X, Y і Z у відповідності до наведеної формули (1). Тривалість сумарного вібровантаження за робочу зміну у складальників-клепальників і слюсарів-складальників в середньому становила 3 години у відповідності до наведених вище результатів хронометражу виробничого часу (таблиця 1).

Таблиця 1  
Перерахування отриманих рівнів імпульсної ЛВ в  $\text{м/с}^2$  та їх оцінка відповідно до критеріїв HSE

Назва підприємства, цех	Марка молотка/ операція	Матеріал заклепки	N	Віброприскорення, $\text{м/с}^2$			Комб. показник, $\text{м/с}^2$
				Z	X	Y	
ДП «АНТОНОВ» цех №3 (АН-70)	КМП-14 заклепка підтримка КМП-32 заклепка підтримка	дюраль, $\varnothing$ 5 мм	9	5,3·10 *** 6,0*	6,0·10*** 1,7##	6,7·10*** 3,8#	104,4 ***
			6	6,0·10*** 3,4·10***	3,4·10*** 3,8·10***	4,2·10*** 3,0·10***	7,3** 80,8 ***
		дюраль, $\varnothing$ 5 мм	6				59,2 ***
			6				
ДП «АНТОНОВ» цех №4 (АН-32, АН-24)	КМП-14 заклепка підтримка КМП-24 заклепка підтримка	метал, $\varnothing$ 4 мм	6	1,5·10*** 3,4#	9,5***	1,9·10*** 3,0#	26,0 ***
		-	6	5,3 10	3,0#	6,0 10	5,4*
		дюраль, $\varnothing$ 4 мм	6	***	5,3 10	***	96,0 ***
		дюраль, $\varnothing$ 4 мм	5	8,5 **	9,5 ***	6,0 *	14,1 ***
Завод 410 цех №7	КМП-14 заклепка підтримка КМП-24 заклепка підтримка	дюраль, $\varnothing$ 4 мм	15	2,7·10*** 3,8·10***	1,5·10*** 3,4·10***	2,7·10*** 3,4·10***	41,0 ***
		-	15	4,8·10*** 4,8·10***	4,2·10*** 5,3·10***	3,8·10*** 4,8·10***	61,3 ***
		дюраль, $\varnothing$ 4 мм	20				74,2 ***
		дюраль, $\varnothing$ 4 мм	20				86,1 ***

Примітка: \*\*\*Перевищення граничного рівня ELV ( $5,0 \text{ м/с}^2$ ); \*\*Вірогідне перевищення граничного рівня  
\*Перевищення рівня впливу EAV ( $2,5 \text{ м/с}^2$ ); # Вірогідне перевищення рівня впливу; ##Нижче рівня впливу

Порівняльний аналіз англійських нормативів HSE (рис. 1) і результатів обстеження механоскладальних цехів авіапідприємств (таблиця 1) показав, що рівні імпульсної локальної вібрації на робочих місцях складальників-клепальників і слюсарів-складальників за розрахунком комбінованим показником віброприскорення перебувають у діапазоні істотного «перевищення граничного рівня ELV», в окремих випадках відрізняючись від нормативів HSE у десятки разів. Так, коливання показника комбінованої дії вібрації за трьома осями протягом 3 годин робочої зміни перебувало у межах 5,4 - 104,4  $\text{м/с}^2$ , що відповідає значенню ризиків від 175 (перевищення рівня впливу EAV) до 64949 балів (перевищення максимального граничного рівня ELV у 40 разів). Очевидно, саме цим можна пояснити часті випадки виявлення у цієї когорти працюючих патологічних змін, характерних для клініки вібраційної хвороби, які не реалізуються в офіційно встановлений діагноз у зв'язку з особливостями існуючої вітчизняної системи визнання професійної етіології захворювання, що вимагає в якості доказу документально підтвердженого перевищення ГДР чинних санітарних норм. Крім того, з цим можуть бути пов'язані відмінності в рівнях професійної захворюваності на вібраційну хворобу в Україні та в країнах ЄС, де ці показники істотно вищі [13]. Така ситуація актуалізує необхідність перегляду діючих сьогодні в Україні стандартів нормування виробничої вібрації та приведення їх у відповідність до європейських критеріїв нормування й оцінки.

Переходячи до гігієнічної оцінки інших виробничих факторів, слід відзначити, що основними

джерелами шуму в механоскладальних цехах обстежених авіапідприємств виявилися пневматичні клепальні молотки, пневмо- та електричні дрилі, пістолети й компресори для обдуву стисненим повітрям, слюсарні молотки та робота загальною обмінною механічною вентиляцією. Шум за походженням був структурним, а за часовою характеристикою – непостійним.

Під час дослідження встановлено, що відповідно до ДСН 3.3.6.037-99 перевищення ГДР реєструється при роботі трьох основних типів пневмомолотків КМП-14, КМП-24 і КМП-32. Вже на стадії підготовчих робіт (свердління, зенкування) еквівалентні рівні звуку становили 84-87 дБА<sub>екв</sub>. Коливання еквівалентних рівнів шуму на робочих місцях складальників-клепальників і слюсарів-складальників сягали 88-110 дБА<sub>екв</sub>, що свідчило про суттєве перевищення ГДР вітчизняних санітарних норм. Крім того, при роботі пневмомолотків одного й того ж типу рівні шумового навантаження всередині конструкцій були на 6-8 дБА<sub>екв</sub> вище ніж назовні, що обумовлено відбиттям звуку від стін фюзеляжу в середині замкнутого простору.

В структурі комплексного фізіологічного дослідження робочих місць складальників-клепальників і слюсарів-складальників авіапідприємств вивчені параметри виробничого мікроклімату, рівнів освітлення та запилення робочих місць, а також концентрації токсичних речовин у повітрі робочої зони. Показано, що параметри цих виробничих чинників в механоскладальних цехах обстежених авіапідприємств не перевищували діючих в Україні санітарних норм.

Таким чином, в результаті проведеного до-

слідження визначені основні шкідливі фактори виробничого середовища і трудового процесу, комбінація яких здатна суттєво впливати на здоров'я та працездатність робітників основних професій механоскладальних цехів авіапідприємств, викликаючи розвиток неспецифічних і специфічних синдромів професійної патології, що є предметом подальшого наукового пошуку.

### Висновки

1. Провідними шкідливими факторами виробничого середовища і трудового процесу на робочих місцях складальників-клепальників і слюсарів-складальників авіапідприємств є важкість і напруженість трудового процесу, а також локальна імпульсна вібрація і виробничий шум.

2. На підприємствах з будівництва і ремонту літаків умови праці на робочих місцях складальників-клепальників і слюсарів-складальників за важкістю та напруженістю трудового процесу оцінюються класом 3.2 (важкі і напружені).

3. Рівні імпульсної локальної вібрації, що передається на руки робітників, не перевищують ГДР діючих в Україні санітарних норм ДСН 3.3.6.039-99 і, водночас, значно перевищують граничні рівні нормативів HSE.

6. Параметри виробничого шуму в механоскладальних цехах авіапідприємств на 8-30 дБА перевищують ГДР, як відповідно до діючих в Україні санітарних норм ДСН 3.36.037-99, так і до світових стандартів.

7. Для покращення умов праці та збереження здоров'я працівників авіаційних підприємств нами рекомендовано вдосконалити технології ведення складально-клепальних робіт в напрямку зменшення кількості та рівня шкідливих факторів трудового процесу; мінімально скоротити застосування диференційованої (спеціалізованої) форми організації праці; ініціювати питання про

перегляд діючих в Україні санітарних норм локальної вібрації і приведення їх у відповідність до європейських стандартів.

8. Одержані результати дослідження доцільно використовувати при проведенні атестації робочих місць та при встановленні зв'язку захворювання з умовами праці.

### Література

1. Кундієв Ю.І. Напруженість праці як фактор професійного стресу та ризику здоров'ю / Ю.І. Кундієв, В.І. Чернюк, В.М. Шевцова // Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – № 3-4. – С. 90-98.
2. McCluskey S. The implementation of occupational health guidelines principles for reducing sickness absence due to musculoskeletal disorders for / S. McCluskey, A.K. Burton, C.J. Main // Occup.Med. – 2006. – V. 56. – № 4. – P. 237-242.
3. Giersiepen K. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease / K. Giersiepen, M. Spallek // Dtsch Arztebl Int. – 2011. – V. 108. – № 14. – P. 238-242.
4. Яворовський О.П. Гігієнічна оцінка шуму на робочих місцях і характеристика початкових порушень в слуховому аналізаторі у працівників "шумових професій" авіаційного машинобудування / О.П. Яворовський, М.В. Вертеленко, Т.В. Шидловська // Український журнал з проблем медицини праці. – 2008. – № 3. – С. 63-70.
5. Крылова И.В. Производственные факторы и их влияние на здоровье рабочих машиностроения / И.В. Крылова, Д.С. Иванова // Современные проблемы гигиены и эпидемиологии и пути их решения. – Воронеж, 2008. – Вып. 20. – С. 147-148. (Научные труды ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана).
6. Кундієв Ю.І. Професійне здоров'я в Україні / Ю.І. Кундієв, А. Нагорная // Епідеміологічний аналіз. – К. : Авіценна, 2007. – 396 с.
7. Боярський М.Р. Стан професійної захворюваності на підприємствах машинобудування / М.Р. Боярський, І.Г. Боровик, В.Г. Шестаков [та ін.] // Гігієнічна наука та практика: сучасні реалії : Матеріали XV з'їзду гігієністів України. Під ред. А.М. Сердюка, Ю.І. Кундієва, М.Р. Гжегоцького. – Львів, 2012. – С. 73-75.
8. Гречковская Н.В. Воздействие условий труда на заболеваемость рабочих вибро-шумоопасных профессий авиапредприятий / Н.В. Гречковская, И.А. Парпалей // Лікарська справа. Врачебное дело. – 1997. – № 5. – С. 20-23.
9. Health and Safety Executive. [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <http://www.hse.gov.uk/vibration/hav/readreckoner.htm>.
10. South Tim Managing Noise and Vibration at Work / Tim South // A practical guide to assessment, measurement and control. Elsevier Butterworth-Heinemann Linacre House, Jordan Hill, Oxford OX2 8DP, 30 Corporate Drive, Burlington, MA 01803, First published, 2004. – 268 p.

### Реферат

ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТРУДА СБОРЩИКОВ-КЛЕПАЛЬЩИКОВ И СЛЕСАРЕЙ-СБОРЩИКОВ НА СОВРЕМЕННЫХ АВИАПРЕДПРИЯТИЯХ

Сова С. Г.

Ключевые слова: локальная импульсная вибрация, нормирование, стандарт, вибрационная болезнь, профилактика

Проведено комплексное изучения условий труда рабочих вибро-шумовых профессий авиапредприятий с целью установления возможных производственных причин высокой частоты выявления у этого контингента специфической и неспецифической клинической симптоматики. Оценка условий труда сборщиков-клепальщиков и слесарей-сборщиков авиапредприятий проведена на основе методик действующих в Украине санитарных норм, а также стандартов правительственной организации по безопасности труда Соединенного королевства Великобритании и Северной Ирландии Health and Safety Executive (HSE). Установлено, что тяжесть трудового процесса и напряженность труда в профессиях сборщика-клепальщика и слесаря-сборщика отвечают классу 3.2 (тяжелый, напряженный труд 2 степени).

### Summary

Physiological and hygienic evaluation of labour conditions of assembly fitters and clinchers in modern aircraft manufacturing facilities. Sova S.G.

Key words: local pulse vibration, regulation, standard, vibration disease, prevention.

This article describes a comprehensive study of working conditions of vibration noise professions in aircraft manufacturing facilities aimed to identify possible occupational causes of high detection rate of specific and nonspecific clinical symptoms in professionals of above mentioned industry. The assessment of working conditions of assembly fitters and clinchers in aircraft manufacturing facilities was carried out

according to the operating techniques of sanitary standards of Ukraine as well as according to the standards of Health and Safety Executive (HSE), the governmental organization of occupational safety of Great Britain and Northern Ireland. It was founded the severity of the labour process and the intensity of work in the professions of an assembly fitter and clincher corresponded to class 3.2 (heavy, hard work of II degrees).

УДК 616-018.74-008.6:616.24-007.271:612.392

Ступницька Г.Я.

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Мета дослідження. Вивчити маркери функціонального стану ендотелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залежно від нутритивного статусу пацієнта та системного запалення. Матеріали та методи. Обстежено дві групи осіб із нормальною функцією дихання (7 осіб із нормальною масою тіла та 8 осіб із ожирінням), а також хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (8 пацієнтів), із надмірною масою тіла (12 пацієнтів), із ожирінням (18 пацієнтів) та з дефіцитом маси тіла (7 хворих). Досліджували функціональний стан ендотелію за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, ендотеліну-1 (ЕТ-1), кількістю циркулюючих у крові злуцених ендотеліоцитів та розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин першого типу (sVCAM-1). Визначали рівень С-реактивного білка у сироватці крові (СРБ). Результати. Рівень ЕТ-1 та sVCAM-1 у сироватці крові значно зростає у всіх групах хворих на ХОЗЛ та в осіб із ожирінням порівняно із здоровими особами ( $p < 0,01$ ). Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів перевищувала норму у всіх групах хворих ( $p < 0,01$ ). Рівень метаболітів NO (нітратів/нітритів) у сироватці крові вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 34,1% ( $p < 0,05$ ) – в осіб із ожирінням, на 37,8% ( $p < 0,05$ ) – у хворих із нормальною масою тіла, на 23% – у хворих із надмірною масою тіла, в 2,5 раза – у хворих із ожирінням і на 41,6% ( $p < 0,05$ ) – у хворих із дефіцитом маси тіла. Рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням був найвищим. Висновки. Перебіг ХОЗЛ у хворих різним нутритивним статусом характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, вагомим чинником якого є наявність системного запалення, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням.*

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, системне запалення.

НДР № 0112U003546: "Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів"

### Вступ

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним із універсальних механізмів патогенезу багатьох захворювань. Причинами ЕД можуть бути різні фактори: ішемія/гіпоксія тканин, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, дисліпидопрофілія, вплив цитокінів, ендогенні (печінкова та ниркова недостатність) та екзогенні інтоксикації. Виділяють декілька форм ЕД: вазомоторну, яка проявляється порушенням утворення монооксиду нітрогену (NO), простагліну, підвищенням синтезу ендотеліну-1 (ЕТ-1) та ін.; гемостатичну, що характеризується зміною утворення тромбогенних та антитромбогенних ендотеліальних факторів; адгезивну, яка супроводжується гіперекспресією ендотеліальних молекул адгезії; ангіогенну – з надлишковим утворенням ангіогенних факторів або ймовірною зміною чутливості до них [1].

Останнім часом обговорюється питання розвитку ЕД у хворих на ХОЗЛ [3]. Ендотелій бере участь у вивільненні вазоактивних речовин та дезагрегантів, у фібринолізі, регуляції імунних реакцій. Клітини ендотелію мають власну ферментативну активність. Під впливом ендотеліальних метаболітів розвивається гіпертрофія гладком'язових клітин, проліферативна реакція

інтими та адвентиції судин, що призводить до ремоделювання судинного русла та супроводжується вторинною хронічною вазоконстрикцією. Відомо, що при хронічному запаленні та гіпоксії відбувається пошкодження ендотелію та зниження продукції ендогенних релаксуючих факторів, у тому числі простагліну, простагландину та NO. Активно вивчалась ЕД у легеневих судинах, яка пов'язана з гіпоксією та розвитком легеневої артеріальної гіпертензії [8]

Важливу роль у порушеннях функціонального стану ендотелію відводять ЕТ-1, концентрація якого в крові збільшується при гіпоксії, вірусній інфекції. Безсумнівно, ЕД відіграє важливу роль у патогенезі ХОЗЛ, оскільки йому притаманні хронічне запалення, оксидативний стрес, хронічна гіпоксія.

Оцінити ендотеліальну функцію можна шляхом дослідження рівня в плазмі крові маркерів ендотеліальної активації, зокрема розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин першого типу (sVCAM-1), розчинної форми молекули міжклітинної адгезії (sICAM), ендотеліну-1, Е-селектину; інших маркерів коагуляції/фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену-1, тканинного активатора плазміногену або фактора Вільбранда); чинників запалення ни-

зької градації (С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкінів-1,6 або фактор некрозу пухлина (ФНП $\alpha$ )) [7].

В останніх дослідженнях доведено, що тяжкість бронхіальної обструкції істотно впливає на функціональний стан ендотелію у хворих на ХОЗЛ. Надалі продовжують вивчати роль потенційних біологічних факторів, що лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ та ендотелієм, зокрема гіпоксії, системного запалення, оксидативного стресу, оскільки даних для остаточних висновків не вистачає [5].

#### Мета дослідження

Вивчити маркери функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу пацієнта та системного запалення.

#### Матеріали та методи дослідження

В обстежені брали участь дві групи осіб із нормальною функцією дихання: з нормальною масою тіла (група 1 – 7 осіб) та з ожирінням (група 2 – 8 осіб), а також хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 3 – 8 пацієнтів), із надмірною масою тіла (група 4 – 12 пацієнтів), із ожирінням (група 5 – 18 пацієнтів) та з дефіцитом маси тіла (група 6 – 7 хворих). Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу загострення захворювання, були ознайомлені з протоколом дослідження та дали свою згоду. Діагноз виставлявся згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.

Пацієнти, які мали супутню патологію в період загострення або ускладнення, а також хворі на ХОЗЛ І стадії, виключалися із дослідження.

Комп'ютерну спірографію проводили усім обстежуваним особам. Хворим на ХОЗЛ визначали післябронходилатаційні показники, зокрема об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. В обстеження включали хворих із післябронходилатаційним співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менше 0,7 та II, III ступенем бронхіальної обструкції за спірометричною класифікацією GOLD 2010. ІМТ розраховували за формулою: маса тіла/ріст<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). М'язову масу, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру визначали за допомогою біоімпедансного аналізу, використовуючи портативний апарат BC-601 (TANITA, Японія). Задишку оцінювали за модифікованою шкалою міжнародної дослідницької ради (МДР). Тolerантність хворих до фізичного навантаження оцінювали за тестом із 6-хвилинною ходьбою згідно із рекомендаціями Американського респіраторного товариства. Індекс BODE розраховували за шкалою Celli та співавторів:  $IMT \geq 21 = 0$  балів,  $< 21$  кг/м<sup>2</sup> = 1. Шкала задишки: 0-1=0, 2=1, 3=2, 4=3. 6-хвилинна ходьба:  $\geq 350$  м=0, 250-349 м=1, 150-249 м=2,  $\leq 149$  м=3, ОФВ<sub>1</sub>% від належного значення:  $\geq 65$ =0, 50-64=1, 36-49=2,  $\leq 35$ =3.

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів мо-

нооксиду нітрогену, ET-1, кількістю циркулюючих у крові злуцених ендотеліоцитів, вмістом sVCAM-1. Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначалася за методом Hladovcs J. у модифікації Петрищева Н.Н. та співавт.. Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) досліджували за методом Green L.C. et al., рівень ET-1 – за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія). sVCAM-1 визначали у сироватці крові за допомогою ІФА із використанням реактивів «Bender MedSystems» (Австрія). Рівень СРБ визначали згідно з інструкцією (латексний аналіз, Німеччина).

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S.Grantz, США), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, GIMP (the GNU Image Manipulation Program) Portable 2.2.13, Excel. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначали коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шаніро-Уілкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. Для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уітні. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених осіб наведена у табл. 1.

У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла спостерігалась вірогідно нижча м'язова маса в порівнянні із іншими групами (на 32,5% та 40,4% - порівняно із здоровими особами та із ожирінням, відповідно ( $p < 0,001$ ); на 21,4%; 31,9% та 38,01% - порівняно із групами хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ), надмірною масою тіла ( $p < 0,001$ ) та ожирінням ( $p < 0,001$ ) відповідно). Показник ОФВ<sub>1</sub> був теж найменшим серед хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, проте він вірогідно відрізнявся лише порівняно із групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (на 29,3%), у яких показники спірометрії, толерантність до фізичного навантаження, прогноз за індексом BODE та якість життя пацієнтів за тестом TOX були сприятливішими.

Рівень ET-1 у сироватці крові вірогідно зростає у порівнянні із здоровими особами: у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла - в 3,2 рази ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ та надмірною масою тіла - в 4,1 рази ( $p < 0,01$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням - в 7,6 рази ( $p < 0,001$ ), у хворих на ХОЗЛ дефіцитом маси тіла - в 3,7 рази ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Водночас в осіб з ожирінням він достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідні величини у здорових осіб у 2,8 рази.

Таблиця 1  
Клінічна характеристика обстежених осіб

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особи із ожирін- ням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із нормальною ма- сою тіла (група 3) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 4) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 5) n=18	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 6) n=7
Вік	56,38±4,08	57,25±3,64	65,38±3,18	58,92±1,94	58,72±2,15	66,00±2,35
Стать, ч/ж	6/1	8/0	8/0	11/1	17/1	7/0
Історія куріння, па- чко-років	0	0	42,63±6,92	23,08±6,94	24,41±4,49	44,43±6,94
Маса тіла, кг	83,98±8,73	96,83±6,51	69,37±2,72 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	86,14±2,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	103,54±3,15 p=0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =0,001	53,83±1,79 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
Ріст, см	174,00±3,27	175,13±3,62	172,00±1,81	171,50±1,67	169,61±2,01	170,43±1,78
ІМТ	26,68±2,60	31,50±1,62 p<0,05	23,21±0,62 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	28,81±0,35 p <sub>2</sub> <0,05	36,15±0,98 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	18,29±0,70 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
Відсоток жиру в ор- ганізмі, %	17,51±2,15	29,16±2,04 p<0,001	17,94±2,32	23,53±2,31 p<0,05	30,58±1,34 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	19,27±2,92 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
М'язова маса, кг	62,66±4,51	70,98±3,24 p<0,05	53,80±2,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	62,13±2,84 p <sub>2</sub> <0,05	68,27±1,80 p <sub>2</sub> <0,05	42,29±1,59 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
Рівень вісцераль- ного жиру	9,88±1,76	13,25±0,67 p=0,001	10,50±1,05 p <sub>1</sub> <0,05	11,91±0,55 p <sub>1</sub> <0,05	17,56±0,92 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	10,14±0,94 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % від нале- жного значення пі- сля бронхо- дилатаційний	98,94±2,64	96,43±2,74	45,81±7,38 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	53,99±6,72 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	42,34±2,51 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	38,19±5,94 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ після- бронхо- дилатаційний	88,53±2,20	86,60±1,55	58,76±5,86 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	61,24±3,40 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	64,33±2,63 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	48,61±3,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
ФЖЕЛ, % від на- лежного значення	91,79±2,50	90,76±2,46	57,98±4,80 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	70,09±5,78 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	55,69±4,23 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	59,10±7,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Сатурація кисню, %	96,50±0,50	96,13±0,40	88,88±1,77 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	93,08±0,96 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	90,94±0,76 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	92,29±1,13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Тест із 6- хвилинною ходь- бою, м	555,00±31,40	535,00±24,71	336,00±37,44 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	437,08±24,47 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,05	299,44±24,73 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	278,57±23,85 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
Тест оцінки ХОЗЛ, бали			17,38±2,60	13,67±1,92	16,50±1,50	17,29±1,46
Шкала задишки МДР, бали			2,63±0,33 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,33±0,26 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,89±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,47±0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Індекс BODE, бали			4,13±0,99	3,33±0,62	5,61±0,47 p <sub>3</sub> =0,001	6,57±0,72 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з осо-  
бами із ожирінням; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла;  
p<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p<sub>4</sub> – вірогідність від-  
мінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням.

Отримані дані підтверджуються дослідженнями Козубової Н.А., яка встановила, що при середньотяжкому та тяжкому перебігу ХОЗЛ концентрація ендотеліну-1 є вірогідно вищою, ніж у контролі [2]. Що стосується вивчення рівня ET-1 залежно від нутритивного статусу, у доступній літературі подібних даних не виявлено, однак деякі автори вказують, що ЕД може посилюватися за наявності ожиріння.

Однією із форм ендотеліальної дисфункції є адгезивна ЕД, яка проявляється гіперекспресією ендотеліальних молекул адгезії. У дослідженні Жили О.В. та співавт. [1] у хворих на ХОЗЛ виявлені зміни експресії молекул адгезії на циркулюючих нейтрофілах і на ендотеліальних клітинах (s-ICAM, s-VCAM), які пояснюються як прояви ЕД системного характеру.

Таблиця 2

Показники функціонального стану ендотелію та вміст С-реактивного білка у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особи із ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 3) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 4) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 5) n=18	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 6) n=7
Ендотелін-1, рто/л	0,038±0,014	0,105±0,031 p<0,05	0,121±0,014 p<0,05	0,155±0,025 p<0,01	0,290±0,026 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	0,139±0,008 p<0,01 p <sub>4</sub> <0,05
VCAM-1, ng/ml	551,43±119,28	1489,06±381,62 p<0,05	1505,13±373,87 p<0,05	1870,00±320,91 p<0,01	3145,81±270,79 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1362,86±277,61 p<0,05 p <sub>4</sub> <0,05
СРБ, mg/ml	1,75±0,26	3,43±0,48 p<0,05	5,98±0,88 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	5,56±0,80 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	8,39±0,63 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	8,00±0,95 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів, 10 <sup>6</sup> /л	5,13±1,22	9,71±2,12 p<0,05	14,50±1,90 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	15,50±1,77 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	21,47±1,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	13,14±2,30 p<0,05 p <sub>4</sub> <0,05
Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л	28,38±3,38	18,70±0,79 p<0,05	17,65±2,92 p<0,05	21,84±2,74	11,54±0,74 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	16,57±2,57 p<0,05 p <sub>4</sub> <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб з ожирінням; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p<sub>4</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням.

У нашому дослідженні встановлено підвищення вмісту sVCAM-1 у 2,7 раза - в осіб з ожирінням та у хворих 3-ї групи (p<0,05); у 3,4 раза - у 4-й групі (p<0,01); у 5,7 раза - у 5-й групі (p<0,01); у 2,5 раза - у 6-й групі (p<0,05) порівняно із групою практично здорових осіб.

При аналізі показників ЕД також встановлено, що кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів перевищувала норму у всіх групах хворих: в 1,9 раза – в осіб з ожирінням (p<0,05); в 2,8 раза – у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (p<0,01); в 3 рази - у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (p<0,01); в 4,2 рази – у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням (p<0,001); в 2,6 раза - у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (p<0,01).

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням рівень ET-1, sVCAM-1 та кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів були найвищими, вірогідно відрізняючись від відповідних показників в інших групах обстежених.

Доведено, що одним із ендотеліальних біомаркерів є NO, рівень якого за наявності ЕД зменшується. Проте, внаслідок короткого періоду напіврозпаду NO в плазмі крові визначають рівень його метаболітів (нітритів/нітратів) та нітрозильованих білків. Відомо, що нітроти є надійним маркером ендотеліальної продукції NO. Встановлено, що до 70-90% нітриту в плазмі походить від активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Інші дослідження показали, що плазматичний рівень нітриту поступово зменшується зі збільшенням серцево-судинного ризику. Окрім того доведено, що пригнічення NOS призводить до істотного зниження плазматичної концентрації нітриту. На відміну від нітриту, рівень нітратів у плазмі крові не змінюється [7].

Щодо вмісту метаболітів NO (нітратів/нітритів) у сироватці крові слід відзначити, що він вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 34,1% (p<0,05) – в осіб із ожирінням, на 37,8% (p<0,05) - у хворих 3-ї

групи, на 23% - у хворих 4-ї групи, в 2,5 раза - у хворих 5-ї групи і на 41,6% ( $p < 0,05$ ) - у хворих 6-ї групи. При цьому у хворих на ХОЗЛ із ожирінням зазначений показник був меншим за такий у пацієнтів з нормальною масою тіла на 34,6% ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з надмірною масою тіла - на 47,2% ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів з дефіцитом маси тіла - на 30,4% ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що жирова тканина, особливо вісцеральний жир, є джерелом продукції різних біологічно-активних речовин, зокрема адипокінів, які призводять до розвитку системного запалення, що в свою чергу, є причиною пошкодження ендотелію та розвитку ЕД [4]. Тому, напевно, за наявності системного запалення, яке обумовлено ХОЗЛ та ожирінням, відбувається більш виражене пошкодження ендотелію і розвиток ЕД.

Системне запалення, яке розвивається при ХОЗЛ, має двонаправленість щодо ендотеліальної дисфункції - може бути пусковим механізмом її розвитку і критерієм тяжкості. Повідомляється про аномалії у функціонуванні ендотелію судин у хворих на ХОЗЛ, що спричиняє підтримку взаємозв'язку між ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями. Декілька досліджень в різних популяціях продемонстрували, що незначне підвищення плазмового СРБ є надійним предиктором майбутніх серцево-судинних подій [7,9]. У дослідженні Clarenbach C.F. та співавт. [5] встановлений негативний взаємозв'язок між рівнем СРБ та вазодилатацією, що підтверджує, як і ряд інших досліджень, вплив системного запалення на функціональний стан ендотелію [6].

При оцінці показників системного запалення, зокрема рівня СРБ, нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням цей показник був найвищим, але достовірно не відрізнявся від інших груп хворих на ХОЗЛ ( $p > 0,05$ ), окрім хворих 4-ї групи, в яких він був вірогідно (на 26,6%,  $p < 0,05$ ) меншим за такий у хворих 5-ї групи.

### Висновки

1. Перебіг ХОЗЛ у хворих з різним нутритивним статусом характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, що проявляється найістотнішим підвищенням рівня ET-1, sVCAM у сироватці крові та кількості циркулюючих злушених ендотеліоцитів за максимального зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (нітратів/нітритів) у крові.

2. Вагомим чинником розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ є наявність системного запалення, одним із маркерів якого є вміст С-реактивного білку в сироватці крові, збільшення якого спостерігається у всіх групах хворих на ХОЗЛ незалежно від нутритивного статусу.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення взаємозв'язків між системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та дисбалансом адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

### Література

1. Жила О.В. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила., Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Земский врач. - 2012. - № 15. - С. 67-69.
2. Козубова Н.А. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции / Н.А. Козубова, А.Ю. Гичкин, В.Е. Перлей // Вестник современной и клинической медицины. - 2010. - Т. 4, вып. 3. - С. 21-26.
3. Ozben B. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B. Ozben, E. Eryukse, A.M. Tanrikulu [et al.] // Türk Kardiyoil Dern Arş. - 2010. - Vol. 38. - P. 1-7.
4. Chudek J. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction / J. Chudek, A. Wiecek // Pharmacological Reports. - 2006. - Vol. 58. - P. 81-88.
5. Clarenbach C.F. Determinants of endothelial function in patient in COPD / C.F. Clarenbach, O. Senn, N. A. Sievi [et al.] // Eur Respir J. - 2013. - Vol. 42. - P. 1194-1204.
6. Eickhoff F. Determinants of systemic vascular function in patient with stable COPD / F. Eickhoff, A. Valipour, D. Kiss [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care med. - 2008. - Vol. 178. - P. 1211-1218.
7. Haghooyejavanmard S. Haghooyejavanmard S. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment / S. Haghooyejavanmard, M. Nematbakhsh // J. of Res. in Med. Scien. - 2008. - Vol. 13. - P. 207-221.
8. Peinado V.I. Pulmonary vascular involvement in COPD / V.I. Peinado, S. Pizarro, J.A. Barbera // Chest. - 2008. - Vol. 134. - P. 808-814.
9. Versari D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis // Diabetes care. - 2009. - V. 32. - P. 314-321.

### Реферат

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Ступницкая А.Я.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление.

Цель исследования. Изучить маркеры функционального состояния эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от нутритивного статуса пациента и системного воспаления. Материалы и методы. Обследовано две группы лиц с нормальной функцией дыхания (7 человек с нормальной массой тела и 8 с ожирением), а также больные ХОБЛ с нормальной массой тела (8 пациентов), с избыточной массой тела (12 пациентов), с ожирением (18 пациентов) и с дефицитом массы тела (7 больных). Исследовали функциональное состояние эндотелия по содержанию в крови стабильных метаболитов оксида азота, ендотелину-1 (ЭТ-1), количеством циркулирующих в крови злушених эндотеліоцитів и растворимой формы молекулы адгезии эндотелия сосудов первого типа (sVCAM-1). Определяли уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ). Результаты. Уровень ЭТ-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови значительно возрастал во всех группах больных ХОБЛ и у лиц с ожирением по сравнению с здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ). Количество циркулирующих злушених эндотеліоцитів превышало норму во всех группах больных ( $p < 0,01$ ). Уровень метаболитов

тов NO (нитратів / нитритів) в сыворотке крови достоверно уменьшался по сравнению с нормальными показателями: на 34,1% ( $p < 0,05$ ) - у лиц с ожирением, на 37,8% ( $p < 0,05$ ) - у больных с нормальной массой тела, на 23% - у больных с избыточной массой тела, в 2,5 раза - у больных с ожирением и на 41,6% ( $p < 0,05$ ) - у больных с дефицитом массы тела. Уровень СРБ у больных ХОБЛ с дефицитом массы тела и ожирением был высоким. Выводы. Течение ХОБЛ у больных с различным нутритивным статусом характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, весомым фактором которого является наличие системного воспаления, наиболее выраженного у больных ХОБЛ с ожирением.

### Summary

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEPENDING ON NUTRITIONAL STATUS

Stupnitsky A. Ya.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, systemic inflammation.

The purpose of the study is to examine markers of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depending on the patient's nutritional status and systemic inflammation. Materials and methods. The study involved two groups of patients with normal respiratory function (7 persons with normal weight and 8 obese persons) and COPD patients with normal body weight (8 patients), overweight (12 patients), obesity (18 patients) and underweight (7 patients). The functional status of the endothelium was studied by the blood content of the stable NO metabolite, endothelin-1 (ET-1), the number of cast-off endotheliocytes in circulating blood, and soluble form of adhesion molecules of vascular endothelium of the first type (sVCAM-1). The level of C-reactive protein in blood serum (CRP) was determined as well. Results. The level of ET-1 and sVCAM-1 in blood serum was significantly increased in all groups of the patients with COPD and in obese persons compared with healthy subjects ( $p < 0.01$ ). The number of circulating cast-off endotheliocytes was above normal in all groups of the patients ( $p < 0.01$ ). Level of NO metabolites (nitrate / nitrite) in blood serum was significantly decreased compared with normal. Conclusions. The course of COPD in the patients with different nutritional status is characterized by the development of endothelial dysfunction, which is associated with the presence of systemic inflammation, most pronounced in patients with COPD and obesity.

УДК 616 - 056.52: 616.72 – 002

Тесленко Ю.В.

## ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СУПУТНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ОЖИРІННЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Вивчення особливостей перебігу стабільної стенокардії напруження (ССН) на фоні комплексної терапії супутнього остеоартрозу (ОА) та ожиріння в гендерному аспекті обумовлює не лише визначення стану пацієнтів, а й вибір тактики лікування, спрямованої на покращення прогнозу. Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу ССН на фоні комплексної терапії супутнього ОА та ожиріння, в гендерному аспекті. Оцінювались клінічні прояви ССН, показники ліпідограми, зміни індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ) та індексу тяжкості ОА Лекена. Перебіг ССН, поєднаної з ОА та ожирінням, на фоні комбінованої терапії супутньої патології у порівнянні з стандартним лікуванням основної патології, характеризується статистично достовірним зниженням ІМТ та ОТ, зменшенням клінічних проявів ССН, покращенням показників ліпідного обміну, а також зниженням показника тяжкості ОА (індекс Лекена). Комбінована терапія супутнього ОА та ожиріння у хворих з ССН є в однаковій мірі ефективною відповідно до гендерної ознаки. Особливостями перебігу ССН на фоні комбінованої терапії супутнього ОА та ожиріння є децю нижчий рівень ТФН рівня загальних ліпідів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності у жінок порівняно з чоловіками після проведеного лікування.*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, остеоартроз, ожиріння.

Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з доглядом за хворими «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії» № держреєстрації 0107U004808

### Вступ

Відомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) рідко зустрічаються як самостійна патологія. Зазвичай вони поєднуються з іншими захворюваннями і, зокрема, з ураженнями опорно-рухового апарату [2, 9]. Епідеміологічні дослідження останніх десятиріч виявили нові соціально-значущі захворювання, серед яких хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини займають провідні місця, одне з яких належить остеоартрозу (ОА).

ОА є найбільш розповсюдженим та клінічно маніфестним захворюванням суглобів з вік-асоційованою поширеністю: на нього страждає

приблизно 15-20% населення світу, з яких близько 65% – люди віком 60 років і старше [1]. Разом з серцево-судинними захворюваннями ОА – лідируюча причина функціональної недостатності і втрати працездатності у дорослих. Це показано в дослідженні, яке було проведене в Англії та Уельсі при обстеженні 11 375 пацієнтів [7].

Ожиріння – первинний чинник ризику як для ССЗ так і для ОА. Згідно з сучасними даними [8, 10] ожиріння є фактором ризику ОА і багатьох інших захворювань, пов'язаних з метаболічними порушеннями, а порушення функції та обмеження працездатності, як правило, супроводжують ОА та, в свою чергу, призводять до збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та індукують розвиток кардіоваскулярних хвороб і діабету. Голандські вчені довели, що наявність ССЗ та ожиріння у пацієнтів з ОА значно обмежує життєдіяльність та посилює больові відчуття [11].

Встановлено, що особи з ОА мають значно більш високий ризик розвитку коморбідних захворювань, ніж ті, що не страждають на ОА [7]. У низці досліджень було визначено, що ОА найбільш часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ), високим рівнем холестерину в крові, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця (ІХС), ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), захворюваннями шлунково-кишкового тракту [3, 6, 7].

Встановлено, що не тільки підвищена маса тіла асоційована із збільшенням ризику розвитку ОА, але і зниження маси тіла асоційовано із зниженням ризику ОА. У Фремінгемському дослідженні, що включило 800 жінок, було продемонстровано, що зменшення ІМТ на  $2 \text{ кг/м}^2$  протягом 10 років знизило ризик розвитку ОА більш, ніж на 50% [5].

Датське дослідження, присвячене вивченню осіб з ожирінням і діагностованим ОА колінних суглобів, засвідчило, що втрата працездатності, обумовлена ОА може бути значно знижена із зменшенням маси тіла на 5,1% [4]. Сучасні дані дозволяють оцінювати роль ожиріння як чинника ризику ОА та інших хронічних станів, у тому числі ССЗ, набагато ширше, ніж просте збільшення ІМТ.

Враховуючи вищесказане, можна стверджувати, що вивчення особливостей перебігу стабільної стенокардії напруги (ССН) на фоні комплексної терапії супутнього ОА та ожиріння має важливе значення, оскільки обумовлює не лише визначення стану пацієнтів, а й вибір тактики лікування, спрямованої на покращення прогнозу. Особливий інтерес викликає вивчення даної проблеми в гендерному аспекті.

#### Мета дослідження

Вивчення гендерних особливостей перебігу ССН на фоні комплексної терапії супутнього ОА та ожиріння.

#### Матеріали та методи дослідження

Предметом вивчення були 74 хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) в поєднанні з ОА та ожирінням. Перша група – група контролю ефективності запропонованого лікування (КГ), яку склали 37 хворих на ССН, поєднану з ОА та ожирінням II і III ступеню. Вік хворих був від 42 до 72 років. Середній вік становив  $58,14 \pm 1,47$  років. Хворі КГ отримували стандартну терапію ІХС, згідно з «Протоколами надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільною стенокардією напруги I-II, III-IV ФК» та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Друга група – дослідна група (ДГ), що включала 37 хворих на ССН, поєднану з ОА та ожирінням II і III ступеню. Вік хворих був від 42 до 72 років. Середній вік становив  $60,7 \pm 1,54$  років. Хворі ДГ на фоні стандартної терапії ІХС отримували лікування ОА та ожиріння за запропонованою методикою, що включала призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) – моваліс, ревмоксикам парентерально на початку лікування (1,5 мл 1% розчину до 5-ти днів), перорально (7,5-15 мг/добу 2-3 тижні) та в періоди загострень, мукосат 2 мл в/м № 25-30 з послідовним прийомом таблетованих форм хондропротективних препаратів (остеаль 1 табл. 3 р/добу в перші 3 тижні лікування та 1 табл. 2 р/добу в наступному, метформін 1,5-3 г/добу за схемою під контролем рівня глюкози в сечі та крові, цефамандар по 1 табл. 3 р/добу протягом 3-6 міс. Для вивчення перебігу ССН в гендерному аспекті проведено розподіл КГ та ДГ на групи чоловіків та жінок відповідно КГ1, яку склали 13 чоловіків; КГ2, яку склали 24 жінки; ДГ1, у яку ввійшли 12 чоловіків та ДГ2, яку склали 25 жінок. При визначенні однорідності КГ та ДГ на початку дослідження за функціональним класом стенокардії, типом та ступенем тяжкості ОА, віком та статтю різниця була статистично не значимою ( $p > 0,05$ ).

Для оцінки перебігу ССН у хворих з супутнім ОА та ожирінням оцінювались частота та тривалість ангінозних нападів, кількість вжитого нітрогліцерину в таблетках, толерантність до фізичного навантаження, а також показники ліпідограми. З метою оцінки впливу комбінованої терапії ОА та ожиріння визначались індекс маси тіла (ІМТ), як співвідношення маси тіла до зросту ( $\text{кг/м}^2$ ), окружність талії (см.) та індекс тяжкості ОА Лекена між КГ та ДГ, а також у порівнянні у чоловіків та жінок ДГ.

#### Результати та їх обговорення

В результаті проведеного лікування встановлено статистично достовірне ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) зниження ІМТ ( $\text{кг/м}^2$ ), зменшення частоти та тривалості ангінозних нападів, кількості вжитого нітрогліцерину додатково, збільшення толерантності до фізичного навантаження (ТФН), а також покращення показників ліпідного обміну і зменшення ступеню тяжкості ОА згідно індексу Лекена як у чоловіків ДГ (Таблиця 1) так і у жінок (Таблиця 2) після комплексної терапії супутнього ОА та ожиріння порівняно з хворими КГ.

Таблиця 1.  
Показники перебігу ССН, поєднаної з ОА та ожирінням у чоловіків КГ1 (n=13) та ДГ1 (n=12) після лікування.

Показник	КГ1 (n=13)	ДГ1 (n=12)	p
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	36,65±0,71	34,1±0,92	□0,05
Окружність талії, см.	118,92±3,14	113,0±3,15	>0,05
Тривалість нападів стенокардії, хв.	5,77±0,20	3,67±0,48	□0,01
Частота нападів стенокардії, за тижд.	5,62±0,29	3,25±0,65	□0,01
Кількість вжитого додатково нітрогліцерину, табл.	6,0±0,25	4,25±0,66	□0,05
ТФН, м.	323,08±13,42	408,3±18,29	□0,01
Загальні ліпіди, г/л	6,79±0,03	6,23±0,04	□0,01
Загальний холестерин, ммоль/л	5,51±0,06	4,66±0,06	□0,01
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	4,62±0,03	3,93±0,04	□0,01
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	1,00±0,01	1,06±0,01	□0,01
Коефіцієнт атерогенності	4,51±0,09	3,42±0,10	□0,01
Тригліцериди, ммоль/л	2,69±0,03	2,62±0,08	>0,05
Індекс Лекена	9,92±0,26	6,25±0,30	□0,01

Виключення склали показники окружності талії та рівня тригліцеридів у чоловіків КГ1 та ДГ1 і показник рівня тригліцеридів у жінок КГ2 та ДГ2,

де різниця за даними показниками була статистично не значимою (p>0,05).

Таблиця 2.  
Показники перебігу ССН, поєднаної з ОА та ожирінням у жінок КГ2 (n=24) та ДГ2 (n=25) після лікування.

Показник	КГ2 (n=24)	ДГ2 (n=25)	p
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	37,05±0,60	34,25±0,59	□0,01
Окружність талії, см.	115,63±2,46	108,52±2,34	□0,05
Тривалість нападів стенокардії, хв.	6,08±0,29	3,48±0,37	□0,01
Частота нападів стенокардії, за тижд.	5,71±0,22	2,96±0,40	□0,01
Кількість вжитого додатково нітрогліцерину, табл.	6,04±0,15	4,0±0,42	□0,01
Толерантність до фізичного навантаження, м.	310,42±6,00	354,0±13,52	□0,01
Загальні ліпіди, г/л	6,78±0,03	6,05±0,04	□0,01
Загальний холестерин, ммоль/л	5,56±0,05	4,70±0,12	□0,01
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	4,59±0,03	3,63±0,06	□0,01
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	1,01±0,01	1,05±0,01	□0,01
Коефіцієнт атерогенності	4,53±0,05	3,50±0,15	□0,01
Тригліцериди, ммоль/л	2,69±0,02	2,64±0,06	>0,05
Індекс Лекена	10,33±0,17	6,48±0,17	□0,01

При проведенні статистичного аналізу вищезгаданих показників, використовуючи критерій t-Ст'юдента, згідно гендерної ознаки статистично значимої різниці середніх значень між чоловіками та жінками ДГ не було (p>0,05). Виключення склали показник ТФН, що був нижчим у жінок 354,0±13,52 порівняно з чоловіками, де він складав 408,3±18,29 (p□0,05), рівень загальних ліпідів (ЗЛ) 6,05±0,04 у жінок порівняно з 6,23±0,04 у чоловіків та показник рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), що складав 3,63±0,06 та 3,93±0,04 у чоловіків.

Вищенаведені зміни, що відображені в результатах проведеного статистичного аналізу показників, які використовувались для оцінки перебігу ССН на фоні комбінованої терапії ОА та ожиріння, враховуючи гендерні відмінності свідчать про ефективність запропонованого способу лікування хворих з коморбідною патологією порівняно з стандартним лікуванням основного захворювання. Позитивний ефект в однаковій мірі спостерігався як в чоловіків, так і в жінок. Відсутність статистично значимої різниці між показниками у хворих ДГ за гендерною ознакою вимагає подальшого вивчення з включенням вікових аспектів, факторів ризику, що можуть впливати на перебіг коморбідних захворювань та ефективність лікування.

## Висновки

1. Перебіг ССН, поєднаної з ОА та ожирінням, на фоні комбінованої терапії супутньої патології у порівнянні з стандартним лікуванням основної патології характеризується статистично достовірним зниженням ІМТ та окружності талії, зменшенням частоти та тривалості ангінозних нападів, кількості вжитого нітрогліцерину, підвищенням ТФН, покращенням показників ліпідного обміну, а також зниженням показника тяжкості ОА (індекс Лекена).

2. Комбінована терапія супутнього ОА та ожиріння у хворих з стабільною стенокардією напруги є в однаковій мірі ефективною у комплексному лікуванні пацієнтів чоловічої і жіночої статі.

3. Особливостями перебігу стабільної стенокардії напруги на фоні комбінованої терапії супутнього остеоартрозу та ожиріння є дещо нижчий рівень ТФН, рівню ЗЛ та ХСЛПНЩ у жінок порівняно з чоловіками після проведеного лікування.

## Література

- Алексеева Л.И. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза / Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, Л.И. Беневоленская [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 11. – С. 69-75.
- Коваленко В.М. Поєднання серцево-судинних та інших хвороб внутрішніх органів: визначення пріоритетів лікування та попередження ускладнень. Вибрані лекції Української кардіологіч-

- ної школи ім. М.Д. Стражеска / В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк, Г.В. Книшов. – К. : Максимов, 2005. – 156 с.
3. Caporali R. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists / R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini [et al.] // *Sem Arthr Rheum.* – 2005. – № 35, Issue 1, Suppl 1. – P. 31-37.
  4. Christensen R. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R. Christensen, E.M. Bartels, A. Astrup, H. Bliddal // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66 (4). – P. 433-439. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856062/>
  5. Felson D.T. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study / D.T. Felson, Y. Zhang, J.M. Anthony [et al.] // *Ann Int Med.* – 1992. – Vol. 116 (7). – P. 535-539. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543306>
  6. Gabriel Sh.E. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases / Sh.E. Gabriel, K. Michaud // *J Arthr Res Ther.* – 2009. – Vol. 11. – P. 229.
  7. Kadam U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Croft // *Ann Rheum Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 408-414. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ard.bmj.com/content/63/4/408.full>
  8. Magliano M. Review Obesity and arthritis / M. Magliano // *Menopause International.* – 2008. – № 14. – P. 149-154.
  9. Rosemann T. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients / T. Rosemann, G. Laux, J. Szecsenyi // *J Orthop Surg Res.* – 2007 Jun. – № 30. – P. 2-12.
  10. Tukker A. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability / A. Tukker, T.L.S. Visscher, H.S.J. Picavet // *Public Health Nutr.* – 2007. – V. 12. – № 3. – P. 359-368.
  11. Van Dijk G.M. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee [Електронний ресурс] / G.M. Van Dijk, C. Veenhof, F. Schellevis [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2008. – Vol. 9. – P. 95-99. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/9/95>

## Реферат

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОСТЕОАРТРОЗА И ОЖИРЕНИЯ

Тесленко Ю.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, остеоартроз, ожирение.

Изучение особенностей течения стабильной стенокардии напряжения (СН) на фоне комплексной терапии сопутствующего остеоартроза (ОА) и ожирения в гендерном аспекте обуславливает не только определение состояния пациента, но и выбор тактики лечения, направленного на улучшение прогноза. Целью исследования было изучение особенностей течения СН на фоне комплексной терапии сопутствующего ОА и ожирения в гендерном аспекте. Оценивались клинические проявления СН, показатели липидограммы, изменения индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и индекса тяжести ОА Лекена. Течение СН, сочетанной с ОА и ожирением, на фоне комбинированной терапии сопутствующей патологии в сравнении с стандартным лечением основной патологии, характеризуется статистически достоверным снижением ИМТ и ОТ, уменьшением клинических проявлений СН, улучшением показателей липидного обмена, а также снижением показателя тяжести ОА (индекс Лекена). Комбинированная терапия сопутствующего ОА и ожирения у больных с СН является в равной мере эффективной соответственно гендерной черте. Особенности течения СН на фоне комбинированной терапии сопутствующего ОА и ожирения являются более низкий уровень ТФН, уровня общих липидов и холестерина липопротеидов низкой плотности у женщин в сравнении с мужчинами после проведенного лечения.

## Summary

GENDER PECULIARITIES IN COURSE OF STABLE EXERTIONAL ANGINA ON THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY OF CONCOMITANT OBESITY AND OSTEOARTHRITIS

Teslenko Yu. V.

Key words: coronary heart disease, stable exertional angina, osteoarthritis, obesity.

The study of peculiarities of exertional stable angina (SEA) against the background of the complex therapy of concomitant osteoarthritis (OA) and obesity from a gender perspective determines not only the assessment of the patient's condition, but also the choice of treatment strategy aimed at improving the prognosis. The purpose of the research was to study the peculiarities of the course of SEA against the background of complex therapy of concomitant OA and obesity from a gender perspective. The assessment of the following indices as clinical manifestations of SEA, lipid profile parameters, changes in body mass index (BMI), waist circumference (WC), and Lequesne index of OA severity was carried out. The course of SEA and concomitant OA and obesity against the background of combined therapy of comorbidities compared to the standard treatment of the underlying disease, is characterized by a statistically significant decrease in BMI and WS, reduction of clinical manifestations of SEA, improvements in lipid metabolism, as well as by reductions in the severity of OA (Lequesne index). Combination therapy of concomitant OA and obesity in patients with SEA is equally effective according to gender characteristic, respectively. Key features of the course of SEA against the combined therapy of concomitant OA and obesity are lower level of total lipids and low density lipoprotein cholesterol in women compared with men after the treatment.

УДК: 616.72 – 002 + 616.379 – 008. – 08

Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю., Хайменова Г.С.

## КОРЕКЦІЯ ТЕРАПІЇ ПОЄДНАНИХ ПАТОЛОГІЙ: ОСТЕОАРТРИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ, НА ОСНОВІ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Остеоартрит (ОА) – це група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами й наслідками, в основі яких лежить ураження всіх елементів суглобу, в першу чергу суглобового хряща, а також субхондральних відділів кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і періартикулярних м'язів. Інсулінорезистентність, що лежить в основі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, здатна збільшувати продукцію глікозильованих сполук і вільних радикалів, що провокують ендотеліальну дисфункцію. Ушкодження, викликані вільними радикалами, сприяють прогресуванню атеросклерозу і захворюванням суглобів. Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на остеоартрит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення клінічного перебігу та якості життя хворих та обґрунтування фармакологічної корекції. Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 88 хворих на ОА. У відповідності до поставлених завдань хворі були розподілені наступним чином: I група – 32 хворих на ОА (традиційна патогенетична терапія: нестероїдні протизапальні засоби, хондропротектори, фізіотерапевтичне лікування); II група – 56 хворих на ОА і ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації (призначався метформін з піоглітазоном в дозі 15 мг на добу на фоні стандартної патогенетичної терапії ОА). Контрольну групу склали 24 практично здорові особи віком від 40 до 65 років, показники обстеження яких не відрізнялися від загальноприйнятих норм. Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату використовувались наступні тести: суглобовий індекс Річі, вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індекс Lequesne, WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Для визначення якості життя хворих на ОА використовували анкету EuroQol-5D. Результати дослідження та їх обговорення. При первинному обстеженні хворих на ОА і пацієнтів з поєднаною патологією з'ясовувалося, що приєднання ЦД відіграє значну роль у посиленні проявів суглобового синдрому. Через 6 місяців спостереження у хворих з поєднаною патологією під впливом піоглітазону на фоні традиційної патогенетичної терапії вірогідно зменшилися показники ВАШ у 1,9 рази ( $3,18 \pm 0,24$  см проти  $6,01 \pm 0,59$  см;  $p < 0,05$ ), індексу Lequesne у 2,0 рази ( $9,42 \pm 1,81$  бали проти  $19,17 \pm 4,15$  бали;  $p < 0,05$ ) та WOMAC у 1,6 рази ( $38,7 \pm 3,7$  бали проти  $63,8 \pm 8,3$  бали;  $p < 0,05$ ) відповідно та зменшився індекс EuroQol-5D у 1,9 рази ( $5,01 \pm 0,92$  бали проти  $9,98 \pm 0,23$  бали;  $p < 0,05$ ) на фоні покращення показників Висновки. Клініко-функціональний стан та якість життя хворих на остеоартрит тісно залежить від наявності супутньої патології, а саме, ЦД 2-го типу. Призначення піоглітазону покращує клінічний перебіг та якість життя хворих з поєднаною патологією за рахунок впливу на основні патогенетичні чинники синтропії.

Ключові слова: остеартрит, цукровий діабет, якість життя, піоглітазон.

### Вступ

Остеоартрит (ОА) – одне з найтяжчих захворювань суглобів, що характеризується ураженням суглобового хряща, субхондральної кісткової тканини, зв'язок, капсули, синовіальної оболонки, періартикулярних тканин, затяжним прогресуючим перебігом з частими загостреннями процесу, високим ступенем тимчасової втрати працездатності і стійкої інвалідності та складає 80% усієї патології суглобів [2, 4, 6]. Серед ревматичних захворювань ОА посідає перше місце у світі [7].

ОА – захворювання мультифакторне, проте в останні роки з'явилися дані про його взаємозв'язок з метаболічними порушеннями. Так, було доведено, що інсулінорезистентність, що лежить в основі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, здатна збільшувати продукцію глікозильованих сполук і вільних радикалів, що провокують ендотеліальну дисфункцію. Ушкодження, викликані вільними радикалами, сприяють прогресуванню атеросклерозу і захворюванням суглобів [7, 9].

Встановлено, що поряд із зростанням маси жирової тканини, в ній підвищується не тільки

вміст адипоцитів, але й макрофагів, що продукують цитокіни (фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), прозапальні інтерлейкіни, інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену, ангіотензин, простагландини). Це дозволяє розглядати ожиріння як хронічне запалення низької градації. При індексі маси тіла (ІМТ) 30-35  $\text{кг}/\text{м}^2$  частота розвитку ОА зростає в 4 рази порівняно з показниками у хворих при нормальній масі тіла [9].

Значна кількість етіологічних факторів та складний патогенез ураження суглобових і періартикулярних структур при ОА диктують необхідність тривалого та комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією [2, 3]. Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив атеросклерозу і метаболічного синдрому на механізми розвитку остеартрити, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та сприяє взаємообтяженню патологічних процесів і прогресуючому перебігу синтропії.

### Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування хворих на остеартрит у поєднанні з цукровим діабетом 2-

го типу на підставі вивчення клінічного перебігу та якості життя хворих та обґрунтування фармакологічної корекції.

### Матеріали і методи

Критеріями включення хворих у дослідження були: підписана інформована згода щодо участі в дослідженні; чоловіки та жінки віком від 40 років; наявність больового синдрому в суглобах, який виникає в кінці доби та/або в першій половині ночі; наявність больового синдрому в суглобах, який виникає після механічного навантаження та зменшується в спокої; деформація суглобів за рахунок кісткових розростань (включаючи вузлики Гебердена та Бушара); наявність рентгенологічних критеріїв ОА. Рентгенологічна картина захворювання визначалася на підставі класифікаційних критеріїв I. Kellgren і I. Lawerens (1957) [4]; наявність ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації.

Під спостереженням знаходилося 88 хворих на ОА. У відповідності до поставлених завдань хворі були розподілені наступним чином: I група – 32 хворих на ОА; II група – 56 хворих на ОА і ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації. Контрольну групу склали 24 практично здорові особи віком від 40 до 65 років, показники обстеження яких не відрізнялися від загальноприйнятих норм.

Розподіл хворих відносно статеві належності: чоловіків – 34 (38,6%) та жінок – 54 особи (61,4%), що свідчить про переважання жінок з поєднаною патологією. Середня тривалість захворювання у хворих I групи склала  $7,8 \pm 2,5$  років, слід зазначити, що у хворих на ОА у поєднанні з ЦД середня тривалість захворювання складала  $12,7 \pm 3,4$  роки. Також хворі в групах відрізнялись за віковим сенсом. Так, середній вік хворих I групи склав  $47,3 \pm 4,3$  роки, у пацієнтів III групи –  $54,8 \pm 3,9$  років.

Хворим I групи призначалась традиційна патогенетична терапія, яка включала призначення нестероїдних протизапальних засобів, хондропротекторів, фізіотерапевтичне лікування. Хворим II групи за наявності протипоказань до призначення метформіну призначали піоглітазон в дозі 15 мг на добу на фоні стандартної патогенетичної терапії ОА. За необхідності пацієнти отримували антигіпертензивну терапію та інші засоби симптоматичного лікування. Тривалість спостереження склала 6 місяців.

Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату використовувались наступні тести: суглобовий індекс Річі, вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індекс Lequesne, WOMAC (Western Ontario and McMaster University) [4].

Якість життя хворої людини у сучасній медицині розглядається як інтегральна характеристика її стану, що складається з фізичного, психологічного, соціального компонентів. Кожен із компонентів у свою чергу включає цілий ряд складових, наприклад фізичний – симптоми за-

хворювання, можливість виконання фізичної роботи, здатність до самообслуговування; психологічний – тривогу, депресію, агресивну поведінку; соціальний – соціальну підтримку, роботу, громадські зв'язки тощо. Їх всебічне вивчення дозволяє визначити рівень якості життя як окремої особи, так і цілих груп, і встановити, за рахунок якого складника він підвищується чи знижується та на що необхідно вплинути, щоб покращити якість життя (скоригувати лікування, надати соціальну підтримку та ін.).

Для визначення якості життя хворих на ОА використовували анкету EuroQol-5D, яка містить запитання щодо наявності труднощів під час ходьби, у самообслуговуванні, повсякденній діяльності, болю/дискомфорту, занепокоєння/депресії, візуальну аналогову шкалу болю [4].

Отримані результати клінічних досліджень обробляли методом варіаційної-статистики. Проводили підрахунок середнього значення для кожного статистичного ряду (M), середньоквадратичне відхилення, середню помилку (m). Достовірність отриманих результатів оцінювали з використанням критеріїв t і p, таблиць критичних точок розподілу Стюдента. Результати вважались достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

При первинному обстеженні хворих на ОА і пацієнтів з поєднаною патологією з'ясовувалося, що серед останніх суглобовий синдром був більш виражений, що підтверджують вірогідно більш високі значення ВАШ у 1,9 рази ( $5,38 \pm 1,29$  бали проти  $2,63 \pm 0,38$  бали;  $p < 0,05$ ). Індекси Lequesne залишається одним з найбільш надійних для оцінки тяжкості ОА у хворих з ураженням великих суглобів. Даний показник у хворих II групи перевищував у 2,7 рази ( $18,4 \pm 3,8$  бали проти  $6,84 \pm 1,52$  бали;  $p < 0,05$ ) відповідний показник у хворих на ОА, що свідчить про значний внесок приєднання ЦД у посиленні проявів суглобового синдрому. Індекс WOMAC дає можливість адекватно оцінити функціональний стан суглобів у хворих на ОА. Нами встановлено, що найвищий показник індексу WOMAC був у пацієнтів II групи, перевищуючи у 1,7 рази відповідно даний показник у хворих I групи ( $64,2 \pm 12,7$  бали проти  $36,8 \pm 4,8$  бали;  $p < 0,05$ ).

Аналіз показників якості життя виявив, що показники фізичної активності перевищували відповідні у пацієнтів на ОА, а саме, ходьби у 1,4 рази ( $1,52 \pm 0,05$  бали проти  $1,08 \pm 0,05$  бали;  $p < 0,05$ ), самообслуговування у 1,3 рази ( $1,41 \pm 0,08$  бали проти  $1,04 \pm 0,05$  бали;  $p < 0,05$ ), повсякденної активності у 1,4 рази ( $1,68 \pm 0,06$  бали проти  $1,16 \pm 0,07$  бали;  $p < 0,05$ ) відповідно, психологічного дискомфорту у 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) та загального індексу у 1,8 рази ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що на якість життя істотно впливає ступінь порушень вуглеводного обміну. Так, у хворих з супутнім ЦД 2-го типу показники порушення самообслуговування були вищими у 1,2

рази ( $p < 0,02$ ), повсякденної активності у 1,3 рази ( $1,49 \pm 0,03$  бали проти  $0,98 \pm 0,06$  бали;  $p < 0,01$ ), больового синдрому у 1,2 рази та психоемоційного перенапруження у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з відповідними показниками у хворих на ОА.

Причому якщо в I групі хворих погіршення наявне за параметрами «самообслуговування» та «біль/дискомфорт», а також за загальним індексом якості життя, то в III групі обстежених спостерігалось погіршення за всіма показниками шкали EuroQol-5D, тобто відзначалося більш значне наростання больового синдрому та погіршення якості життя.

Таким чином, тривалий больовий синдром, порушення функції суглобів та обмеження рухливої активності, небажані побічні реакції на медикаментозну терапію, соціальні обмеження у хворих на ОА сприяють значному погіршенню якості життя. Значну роль в прогресуванні ОА відіграє ЦД 2-го типу за рахунок посилення процесів пероксидації, ендотеліальної дисфункції, системного запалення.

Через 6 місяців спостереження у хворих з поєднаною патологією під впливом піоглітазону на фоні традиційної патогенетичної терапії вірогідно зменшились показники ВАШ у 1,9 рази ( $3,18 \pm 0,24$  см проти  $6,01 \pm 0,59$  см;  $p < 0,05$ ), індексу Lequesne у 2,0 рази ( $9,42 \pm 1,81$  бали проти  $19,17 \pm 4,15$  бали;  $p < 0,05$ ) та WOMAC у 1,6 рази ( $38,7 \pm 3,7$  бали проти  $63,8 \pm 8,3$  бали;  $p < 0,05$ ) відповідно.

Позитивні зрушення показників якості життя виявлені у хворих, які отримували піоглітазон сумісно з традиційною базисною терапією. Так, під впливом комплексної терапії вірогідно зменшився індекс EuroQol-5D у 1,9 рази ( $5,01 \pm 0,92$  бали проти  $9,98 \pm 0,23$  бали;  $p < 0,05$ ) на фоні покращення показників ходьби у 1,4 рази ( $1,05 \pm 0,14$  бали проти  $1,52 \pm 0,05$  бали;  $p < 0,05$ ), самообслуговування у 1,5 рази відповідно ( $0,92 \pm 0,16$  бали проти  $1,41 \pm 0,08$  бали;  $p < 0,05$ ), зменшення болю/дискомфорту у 1,8 рази ( $1,04 \pm 0,15$  бали проти  $1,94 \pm 0,07$  бали;  $p < 0,05$ ).

За даними ряду клінічних досліджень, застосування піоглітазону супроводжується зменшенням вмісту вільних жирних кислот у плазмі в осіб з ЦД 2-го типу на 20-30% з аналогічним зменшенням вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну та інсуліну. Нормалізація глікемічного контролю поєднується зі зменшенням чутливості адипоцитів до ФНП- $\alpha$  і більш ніж дворазовим зростанням продукції адипонектину, який є од-

ним з найважливіших медіаторів інсулінсенситизуючої дії піоглітазону [11, 12]. Показано, що адипонектин володіє прямою протизапальною дією, зменшує продукцію ФНП- $\alpha$  макрофагами, стимульовану ліпополісахаридами, послаблюючи пов'язану з дією ФНП- $\alpha$  експресію ядерного фактору NF- $\kappa$ B, адгезію моноцитів, продукцію ендотеліоцитами молекул адгезії [10].

## Висновки

Клініко-функціональний стан та якість життя хворих на остеоартрит тісно залежить від наявності супутньої патології, а саме, ЦД 2-го типу. Призначення піоглітазону покращує клінічний перебіг та якість життя хворих з поєднаною патологією за рахунок впливу на основні патогенетичні чинники синтропії.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком є подальше вивчення патогенетичних ланок поліморбідних станів у хворих на остеоартрит і розробка ефективних методів діагностики та лікування.

## Література

1. Амброскіна В.В. Инсулинорезистентность и системное воспаление как эффекторные механизмы проатерогенного действия алиментарных липидов / В.В. Амброскіна, Т.А. Крячок // Укр. кардіолог. журн. – 2007. – № 6. – С. 82-89.
2. Борткевич О.П. Сучасні уявлення про терапію у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями суглобів та хребта, що модулюють структуру хряща / О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська // Укр. ревмат. журнал. – 2008. – № 3 (33). – С. 25-29.
3. Зупанець І.А. Современные хондропротекторы: мифы и реальность / И.А. Зупанець, С.К. Шебеко // Фармацевт. практик. – 2008. – № 2. – С. 22-24.
4. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Морион, 2005. – 592 с.
5. Коваленко В.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Коваленко В.М., Шуба Н.М. – К., 2004. – 156 с.
6. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических болезней / Насонова В.А., Насонов Е.Л. – Москва: Издательство «Литтера», 2003 – 506 с.
7. Abramson S.B. Inflammation in osteoarthritis / S.B. Abramson // J. Rheumat. – 2004. – Vol. 31. – P. 70-76.
8. Heilbronn L.K. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity / L.K. Heilbronn, L.V. Campbell // Current Pharmaceutical Design. – 2008. – Vol. 14. – P. 1225-1230.
9. Iannone F. The pathophysiology of osteoarthritis / F. Iannone, G. Lapadula // Aging Clin. Exp. Res. – 2003. – Vol. 15. – P. 364-372.
10. Joseph N.A. Adipocytokines and insulin resistance / N.A. Joseph, A.S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 447-460.
11. Juge-Aubry C.E. Adipose tissue: a regulator of inflammation / C.E. Juge-Aubry, E. Henrichot, C.A. Meier // Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 19. – P. 547-566.
12. Tsuchida A. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$ , and their combination / A. Tsuchida, T. Yamauchi, S. Takekawa // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 3358-3370.

## Реферат

КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ СОЧЕТАННЫХ ПАТОЛОГИЙ: ОСТЕОАРТРИТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИП, НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Ткаченко М.В., Бабанина М.Ю., Хайменова Г.С.

Ключевые слова: остеоартрит, сахарный диабет, качество жизни, пиоглитазон.

Остеоартрит (ОА) – это группа заболеваний различной этиологии с подобными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и последствиями, в основе которых лежит поражение всех элементов сустава, в первую очередь суставного хряща, а также субхондральных отделов кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц. Инсулинорезистентность,

которая лежит в основе сахарного диабета (СД) 2-го типа, способна увеличивать продукцию гликозилированных соединений и свободных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию и способствующие прогрессированию атеросклероза и заболевания суставов. Цель исследования: повысить эффективность лечения больных остеоартритом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на основании изучения клинического течения и качества жизни больных и обоснование фармакологической коррекции. Материалы и методы. Под наблюдением находилось 88 больных ОА. В соответствии с поставленными задачами больные были распределены следующим образом: I группа - 32 больных ОА (традиционная патогенетическая терапия: нестероидные противовоспалительные средства, хондропротекторы, физиотерапевтическое лечение); II группа - 56 больных ОА и СД 2-го типа в стадии субкомпенсации (предназначался метформин с пиоглитазоном в дозе 15 мг в сутки на фоне стандартной патогенетической терапии ОА). Контрольную группу составили 24 практически здоровые лица в возрасте от 40 до 65 лет, показатели обследования которых не отличались от общепринятых норм. Для клинической оценки функционального состояния опорно-двигательного аппарата использовались следующие тесты: суставной индекс Ричи, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Lequesne, WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Для определения качества жизни больных ОА использовали анкету EuroQol-5D. Результаты исследования и их обсуждение. При первичном обследовании больных ОА и пациентов с сочетанной патологией выяснялось, что присоединение СД играет значительную роль в усилении проявлений суставного синдрома. Через 6 месяцев наблюдения у больных с сочетанной патологией под влиянием пиоглитазона на фоне традиционной патогенетической терапии достоверно уменьшились показатели ВАШ в 1,9 раза ( $3,18 \pm 0,24$  см против  $6,01 \pm 0,59$  см,  $p < 0,05$ ), индекса Lequesne в 2,0 раза ( $9,42 \pm 1,81$  балла против  $19,17 \pm 4,15$  балла,  $p < 0,05$ ) и WOMAC в 1,6 раза ( $38,7 \pm 3,7$  балла против  $63,8 \pm 8,3$  балла,  $p < 0,05$ ) соответственно и уменьшился индекс EuroQol-5D в 1,9 раза ( $5,01 \pm 0,92$  балла против  $9,98 \pm 0,23$  балла,  $p < 0,05$ ) на фоне улучшения показателей. Выводы. Клинико-функциональное состояние и качество жизни больных остеоартритом тесно зависит от наличия сопутствующей патологии, а именно, СД 2-го типа. Назначение пиоглитазона улучшает клиническое течение и качество жизни больных с сочетанной патологией за счет воздействия на основные патогенетические факторы синдрома.

### Summary

CORRECTION THERAPY OF COMBINED PATHOLOGIES AS OSTEOARTHRITIS AND TYPE 2 DIABETES ON THE BASIS CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICES OF LIFE QUALITY

Tkachenko M.V., Babanina M.Yu., Haymenova G.S.

Keywords: osteoarthritis, diabetes, quality of life, pioglitazone.

Objective: to increase the effectiveness of the therapy for patients with osteoarthritis and diabetes mellitus type 2 on the basis of a study of the clinical course and life quality of patients and to offer the grounds of pharmacological correction needed. Materials and methods. We observed 88 patients with OA who were distributed as follows: I group of 32 patients with OA who took conventional pathogenetic therapy of non-steroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors, physiotherapy); II group of 56 patients with OA and diabetes type 2 in the stage of subcompensation (metformin, pioglitazone in a dose of 15 mg per day and standard pathogenetic therapy of OA). The control group consisted of 24 healthy persons aged 40 to 65 years, whose survey figures did not differ from the normal findings accepted. Conclusions. Clinical and functional status and life quality of the patients with osteoarthritis is closely dependent on the presence of comorbidities, namely, diabetes type 2. Pioglitazone improves the clinical course and the quality of life in the patients with comorbidity due to the impact on the main pathogenetic factors of syndrome.

УДК 616-071+519.237.7

Чернюк Н.В.

## МАТЕМАТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

З метою створення патогенетичної моделі розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з наступною розробкою алгоритму диференційованого обстеження для індивідуалізації підходів до лікування, обстежено 180 хворих на ХОЗЛ та 40 практично здорових осіб відповідного віку. Для встановлення асоціацій антигенів груп крові систем АВ0 і резус із ХОЗЛ додатково проаналізовано 133 історії хвороб пацієнтів, а також результати лабораторних даних 1041 практично здорового жителя Прикарпаття. З метою визначення онтогенетичних особливостей спадкового апарату проведено цитогенетичне дослідження 78 осіб молодого, зрілого і похилого віку. Для виявлення провідних ланок патогенезу ХОЗЛ та з метою оцінки інформативності кожного з 38 клінічних, спірографічних, генетичних, біохімічних, імунологічних критеріїв проведено компонентний аналіз Factor loadings (Unrotated) кореляційних матриць між цими показниками в 180 хворих на ХОЗЛ. Власні числа показників засвідчили, що найбільший внесок у дисперсію вибірки склали три перші головні компоненти, відповідно 30,54; 9,89 і 7,16 %. Перший компонент названо „фактором функціональної єдності системного запалення і респіраторної дисфункції”. Другий компонент „морфофункціональної єдності бронхо-легеневої системи” об'єднав показники, які долучалися до формування підтримки запалення: структурно змінені елементи бронхіального дерева (епітеліоцити, нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити), що зумовили зниження респіраторної функції на рівні бронхіол. Третій компонент „генетичної детермінованості патогенетичних ланок ХОЗЛ” характеризувався більшим внеском у дисперсію вибірки осіб, що не курили, показників хромосомних аномалій, асоціацій акроцентричних хромосом. Висновки. Патогенетична модель розвитку ХОЗЛ включає наступні механізми: розвиток запального процесу локального і системного характеру, порушення рівноваги у співвідношенні про- і протизапальних цитокінів, дисбаланс в системі оксиданти-антиоксиданти, посилення ендогенної інтоксикації організму, що супроводжується морфофункціональними змінами клітин бронхоальвеолярного вмісту та респіраторною дисфункцією. Невід'ємним компонентом патогенезу ХОЗЛ є ступінь структурного пошкодження генетичного апарату та епігенетичні модифікації геному.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, біохімічні, імуногенетичні, морфофункціональні показники, компонентний і факторний аналіз.

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи “Цитогенетичні механізми формування здоров'я населення та розробка заходів його покращення” (номер держреєстрації 01/3U000768), яка фінансується МОЗ України з коштів державного бюджету

### Вступ

Серед центральних проблем пульмонології вагоме місце займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що зумовлено високою поширеністю, поліетіологічністю, тяжкістю перебігу, відсутністю нерідко бажаної ефективності лікування [3, 7]. Прогресивне зростання інвалідності в осіб працездатного віку, обтяжливий перебіг із втратою працездатності, спричинене даним захворюванням, збільшує тягар соціальних витрат в Україні та в усьому світі [6].

Тому великої актуальності набувають дослідження, присвячені аналізу факторів формування ХОЗЛ, ризику його виникнення для створення наукових засад профілактики [2, 7]. Необхідні роботи, спрямовані не лише на раннє виявлення захворювання, попередження рецидивів, прогресування процесу і можливих ускладнень, а й на збереження непорушеного здоров'я. Важливо не допустити або обмежити вплив чинників природного і соціального середовища, що можуть викликати патологічні зміни. Цінність таких робіт полягає в забезпеченні предиктивності – перед-

баченні генетичної схильності до особливостей перебігу ХОЗЛ задовго до його виникнення [5].

### Мета роботи

Створення патогенетичної моделі розвитку ХОЗЛ з наступною розробкою алгоритму диференційованого обстеження хворих для індивідуалізації підходів до лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 180 хворих на ХОЗЛ та 40 практично здорових осіб відповідного віку без наявних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів. З метою встановлення асоціацій антигенів груп крові систем АВ0 і резус із ХОЗЛ додатково проаналізовано 133 історії хвороб пацієнтів, а також результати лабораторних даних 1041 практично здорового жителя Прикарпаття. Для визначення онтогенетичних особливостей спадкового апарату проведено цитогенетичне дослідження 78 осіб молодого, зрілого і похилого віку. Патоморфологію легень та мікроциркуляторного русла вивчено у

63 померлих від ХОЗЛ. Контролем були препарати легенів 20 померлих від цереброваскулярних хвороб, захворювань шлунково-кишкового тракту, психічних розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували стандартні критерії  $\chi^2$  та Фішера – Ірвіна за допомогою електронних таблиць MS Excel. Розрахункові формули робочого листа Excel були запрограмовані згідно рекомендацій [1]. Відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та довірчі інтервали розраховували з використанням програми Epi Info 6. Компонентний і факторний аналіз здійснено за консультативної допомоги доцента кафедри статистичних досліджень Івано-Франківського технічного університету нафти і газу Ткаченка Ю.Ф.

### Результати та їх обговорення

Комплексним дослідженням анамнестичних, клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних, імуноцитогенетичних, молекулярно-генетичних, морфологічних характеристик виділено 38 кількісних показників для компонентного і факторного аналізу: 1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>); 2 – форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ); 3 – ОФВ/ФЖЄЛ; 4-6 – максимальна об'ємна швидкість видиху (відповідно МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>); 7 – індекс хроматизації (IX); 8 – ядерцевий індекс (ЯІ); 9 – статевий хроматин (СХ); 10 – індекс патологічних ядер (ПЯ); 11 – мікроядерний індекс (МЯ); 12 – хромосомні аберації (ХА); 13 – асоціації акроцентричних хромосом (ААХ); 14 – концентрація трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) у сироватці крові та 15 – у бронхо-альвеолярному вмісті (БАВ); 16-18 – концентрація інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, ІЛ-22) у сироватці крові; 19-20 – концентрація середньо-молекулярних пептидів (СМП<sub>254</sub> і СМП<sub>280</sub>) у сироватці крові; 21-24 – рівень окисних модифікацій білків (відповідно ОМБ<sub>356</sub>, ОМБ<sub>370</sub>, ОМБ<sub>430</sub>, ОМБ<sub>530</sub>); 25 – тіобарбітурової кислоти активні похідні (ТБК-АП); 26 – дієнові кон'югати (ДК); 27-28 – концентрації трансферину (Т), церулоплазміну (Ц); 29-31 – концентрації сульфгідрильних груп (відповідно SH<sub>1</sub>, SH<sub>2</sub>, SH<sub>3</sub>) у сироватці крові; 32-37 – кількість нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, еозинофілів, нормальних та патологічних епітеліоцитів у БАВ; 38 – проба на зворотність бронхіальної обструкції (БО).

За допомогою компонентного і факторного аналізу 38 показників здорових людей доведено генетично детерміновану єдність структурного і функціонального аспектів гомеостазу організму в нормі, які забезпечують адаптацію до мінливих

умов довкілля. Порушення такої сталості внутрішнього середовища (дизадаптації) спричиняють розвиток захворювань.

Для виявлення провідних ланок патогенезу ХОЗЛ та з метою оцінки інформативності кожного з 38 клінічних, спірографічних, генетичних, біохімічних, імунологічних критеріїв проведено компонентний аналіз *Factor loadings (Unrotated)* кореляційних матриць між цими показниками в 180 хворих на ХОЗЛ. Власні числа показників засвідчили, що найбільший внесок у дисперсію вибірки склали три перші головні компоненти, відповідно 30,54; 9,89 і 7,16 %. Саме вони знаходилися на зламі кривої графіку зміни дисперсій і піддавалися детальному аналізу. Перший компонент об'єднав усі параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД), системи антиоксидантного захисту (АОС) – ТФ і SH-групи та СХ, величини яких обернено пропорційні. Визначився тісний взаємозв'язок між учасниками запального каскаду: збільшенням ступеня окисних модифікацій білків (ОМБ<sub>356</sub>, ОМБ<sub>370</sub>, ОМБ<sub>430</sub>), перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – МДА, ДК, ендогенної інтоксикації організму (СМП<sub>254</sub>, СМП<sub>280</sub>), концентрацій ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, ТФР- $\beta 1$  сироватки крові і БАВ, кількістю нейтрофілів, макрофагів та наростанням ступеня тяжкості ХОЗЛ. Всі ці ознаки мали однакові від'ємні факторні навантаження і об'єднані в одну групу, тобто, додатково корелювали між собою. Тому перший компонент названо „фактором функціональної єдності системного запалення і респіраторної дисфункції”. Другий компонент об'єднав показники, які долучалися до формування підтримки запалення: структурно змінені елементи бронхіального дерева (епітеліоцити, нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити), що зумовили зниження респіраторної функції на рівні бронхіол. Це призвело до виснаження системи АОС та імунного статусу, що засвідчила взаємообернена залежність між вищеписаними ознаками та ТФ, всіма SH-групами. Тому другий компонент названо фактором „морфофункціональної єдності бронхолегеневої системи”. Виявлено три ділянки сумісної дії першого і другого факторів. Перша з них включала додатково корельовані між собою всі показники спірограми і кількість лімфоцитів периферійної крові. Друга – об'єднала взаємопов'язані ознаки ТФ, SH<sub>1</sub>-SH<sub>3</sub> з протилежними знаками факторних навантажень. Третя ділянка спільної дії включала МДА, ЦП, кількість нейтрофілів і макрофагів.

Таким чином, перший і другий фактори патогенетично пов'язані, оскільки зумовлюють морфофункціональну єдність системного запалення і респіраторної дисфункції.

Значний внесок у дисперсію вибірки склав третій компонент – „генетичної детермінованості функціонування патогенетичних ланок ХОЗЛ”. Він об’єднав структурні (МЯ, ХА) і функціональні (ІХ, ЯІ) характеристики спадкового апарату, їх вплив на ПОБ, ЦП, кініновий статус (ІЛ-1, ІЛ-17). У безпосередній близькості до ознак, що характеризують ФЗД, знаходилися індекси функціонування геному – ІХ та ЯІ. Оскільки останні визначають інтенсивність експресії генів – транскрипції і трансляції, можна припустити, що оптимальний рівень біосинтетичних процесів у клітині сприяє забезпеченню компенсаторних механізмів ФЗД при ХОЗЛ за умови достатнього рівня регуляції експресії генів, визначеного за ХА, СХ [4]. Окрім епігенетичних механізмів, формування каскаду запальних реакцій зумовлювали порушення структури ядра (МЯ, ХА, ААХ). Вирішальна роль у генетичній схильності до захворювання належить генним мутаціям (делеції гена глутатіон-S-трансфераз – GST). Останні гальмують регуляцію гомеостазу у відповідь на генотоксичні агенти екзо- і ендогенного походження. Важливим було те, що показники спірограми, ПОЛ, ПОБ і СМП безпосередньо контактували з цитогенетичними ознаками. Кількісне збільшення останніх вказує на ступінь структурного порушення спадкового апарату соматичних клітин, імуногенетичного статусу організму, посилює ендогенну інтоксикацію, впливає на ПОБ і ПОЛ. Важливе значення ПОБ у патогенезі ХОЗЛ підтверджено сумісною дією його показників (ОМБ<sub>356</sub> і ОМБ<sub>370</sub>) у межах першого і третього факторів.

Підтримка стабільності генотипу здійснюється через оптимальні епігенетичні механізми регуляції його функції, нормальний рівень ОМБ, ІЛ-17. Третій і перший фактори мали дві спільні ділянки, які характеризували зв’язок між ОФВ<sub>1</sub> і ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, та між ОМБ<sub>356</sub> і ОМБ<sub>370</sub>, що вказує на важливе значення ПОБ у патогенезі ХОЗЛ.

Встановлено диференційні ознаки компонентів залежно від куріння. Так, у курців у патогенезі ХОЗЛ більший внесок у дисперсію вибірки за першим компонентом склали ОМБ, кількість нейтрофілів, лімфоцитів та еозинофілів у БАВ, істотнішими були порушення бронхіальної прохідності. У пацієнтів, що не курили, з усіх багатовимірних даних дисперсія була значною для показників СМП, концентрацій ТФР- $\beta$ 1 у сироватці крові і БАВ. За величиною дисперсії кожного показника в межах другого компонента у курців з такими у некурців виявлено, що паління зумовлює вірогідніші структурні зміни слизової бронхів і зниження показників спірограми. Останнє може

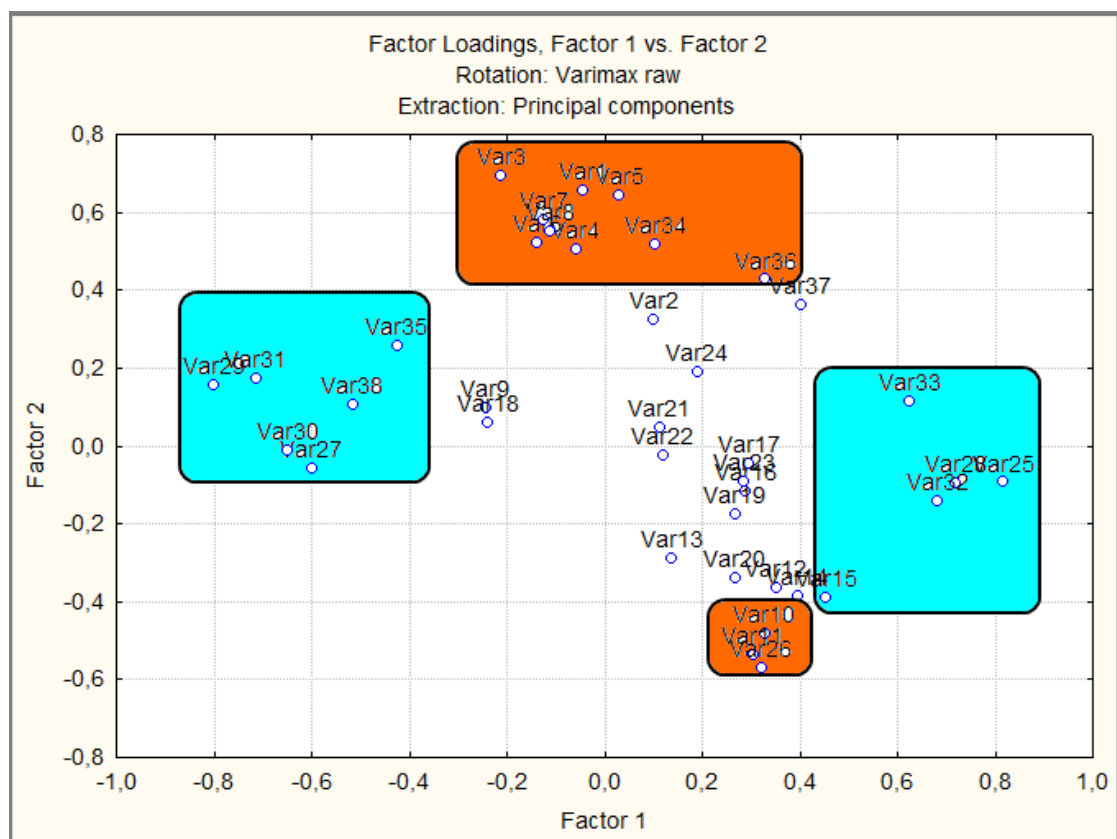
бути зумовлено наростанням концентрації МДА, ДК та зниженням показників АОС (ЦП, ТФ).

Третій компонент „генетичної детермінованості патогенетичних ланок ХОЗЛ” характеризувався більшим внеском у дисперсію вибірки осіб, що не курили, показників хромосомних аномалій (МЯ, ХА), ААХ. Отже, для не курців спадкова обтяженість більше виражена порівняно з такою в курців.

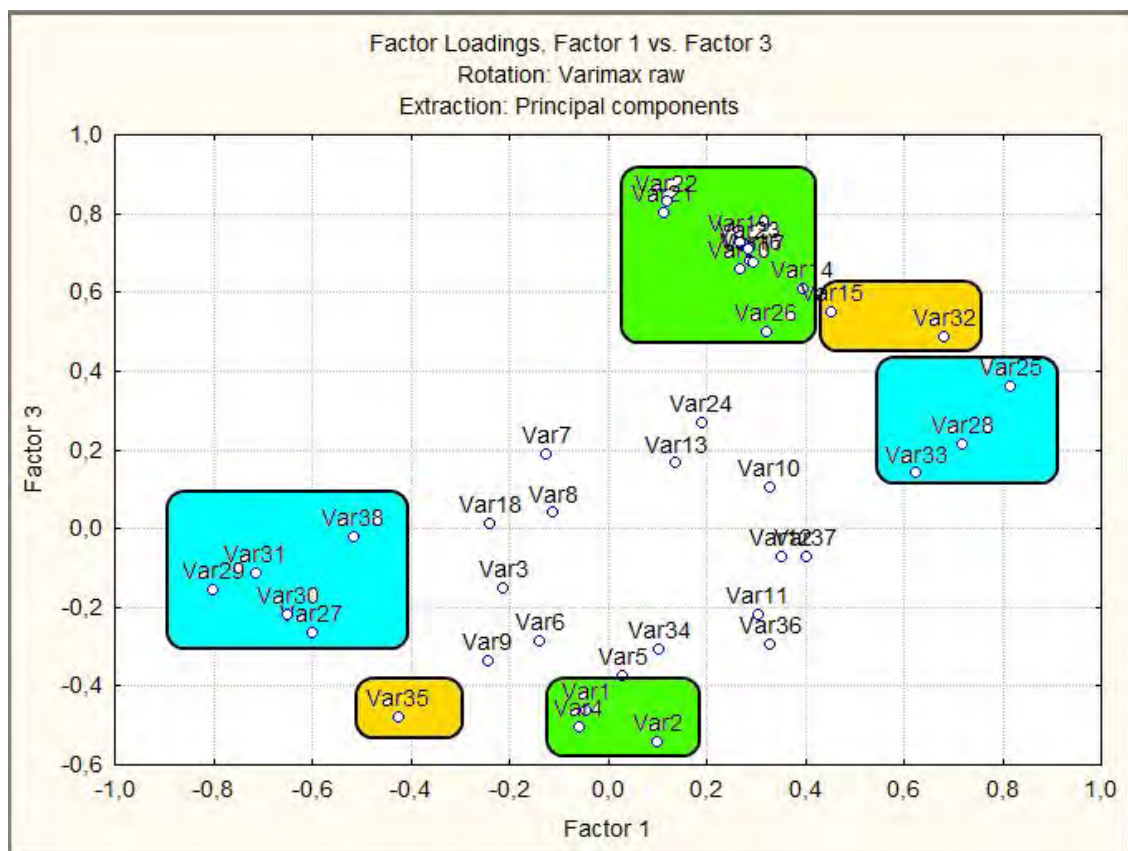
Для підтвердження обґрунтованості висновків щодо дії основних компонентів, виявлених при компонентному аналізі, використано метод факторного обернення – Varimax raw, який дав змогу отримати факторні навантаження всіх 38 показників. Цей метод також оперує з ортогональними факторами, як і вищеописаний Unrotated, але за відношенням до осей при факторному аналізі (на відміну від компонентного), вони повернуті так, щоб підкреслити високі навантаження для одних ознак і зменшити їх – для інших. Дисперсії трьох перших факторів вирівнялися, порівняно з такими при компонентному аналізі, а їх загальний внесок склав 47,60 % від дисперсії всієї вибірки даних. У результаті окреслення областей, що поєднують показники з високими навантаженнями, отримано класифікацію ознак подібну до такої за вищеописаним аналізом (Unrotated) з важливими доповненнями. Так, поле дії першого фактора додатково включило взаємозв’язки між структурними змінами бронхіальних епітеліоцитів та порушенням стабільності геному, визначеним за частотою ХА. Більші факторні навантаження цих ознак зареєстровано у курців. Це дало змогу розширити назву першого фактора, на відміну від першого компоненту – „фактор функціональної єдності системного запалення, нестабільності геному і респіраторної дисфункції” (рис. 1 а, б).

Другий фактор об’єднав показники структурно-функціонального стану геному, виявив обернені залежності між активністю реалізації спадкової інформації (ІХ, ЯІ), цілісністю ядерного апарату (ПЯ, МЯ), ступенем ендогенної інтоксикації організму та ПОЛ, що було характерним для третього компоненту при Unrotated аналізі. Водночас поле дії другого фактора захоплювало показники ФЗД та клітинного складу БАВ (рис. 1 а, в). З урахуванням вищезазначеного, його названо „фактором генетичної детермінованості функціонування патогенетичних ланок ХОЗЛ”.

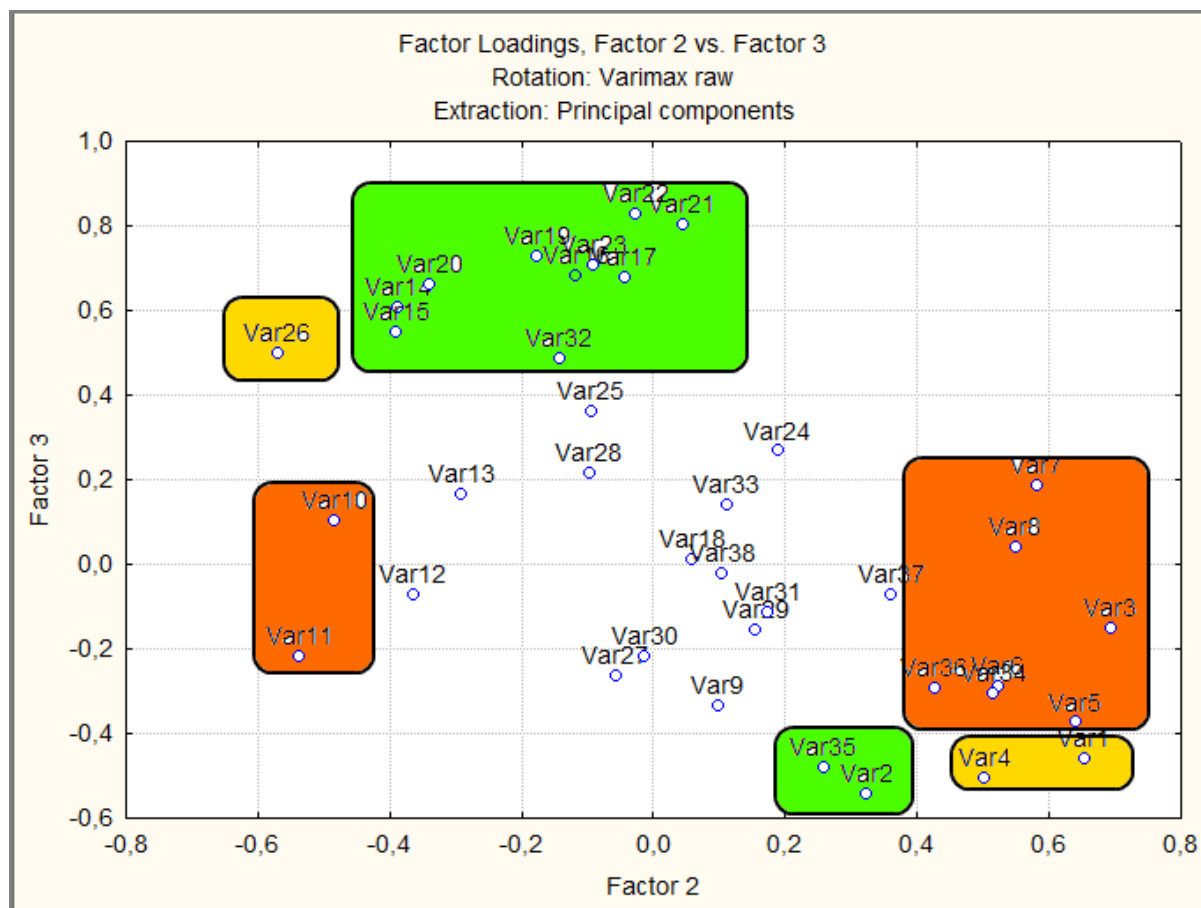
Показники третього фактора мали найвагомішу частку в дисперсії вибірки і об’єднували показники ФЗД, кінінового статусу, ендогенної інтоксикації організму, ПОЛ, ПОБ, АОС, клітинні елементи БАВ.



a



б



в

Рис. 1. Графічне зображення взаємозв'язків між першим і другим (а), першим і третім (б) другим і третім (в) факторами факторного аналізу (Varimax raw) 38 показників хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Різними кольорами позначені поля дії факторів: синій – дія фактору 1; коричневий – дія фактору 2, зелений – дія фактору 3, жовтий – спільна дія двох факторів.

При цьому ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-17 об'єднані однаковим від'ємним знаком, що підтвердило їх синергічну дію. Показники структури і функції спадкового апарату суттєвого навантаження в межах третього фактору не мали. Тому цей фактор отримав назву „морфофункціональної єдності бронхо-легеневої системи, окисно-відновних процесів та кінінового статусу”.

Таким чином, отримані результати, довели вагоме значення запального процесу локального і системного характеру в патогенезі ХОЗЛ, дисбалансу в системі окисиданти-антиоксиданти і пов'язаного з цим посилення ендогенної інтоксикації організму, що супроводжувалося морфофункціональними змінами клітин БАВ та респіраторною дисфункцією. Суттєвим доповненням до сучасної концепції патогенезу ХОЗЛ є участь генетичного компоненту у формуванні захворювання як мультифакторної патології [5]. При цьому ступінь структурного пошкодження генетичного апарату (від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків до різних типів мікроядер) був рівнозначним з епігенетичними модифікаціями хроматину.

## Висновки

1. За результатами компонентного і факторного аналізу, доведено генетичну детермінованість розвитку ХОЗЛ як мультифакторної патології.

2. Патогенетична модель розвитку ХОЗЛ включає наступні механізми: розвиток запального процесу локального і системного характеру, порушення рівноваги у співвідношенні про- і протизапальних цитокінів, дисбаланс в системі оксиданти-антиоксиданти, посилення ендогенної інтоксикації організму, що супроводжується морфофункціональними змінами клітин БАВ та респіраторною дисфункцією.

3. Невід'ємним компонентом патогенезу ХОЗЛ є ступінь структурного пошкодження генетичного апарату (від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків до різних типів мікроядер) та епігенетичні модифікації геному.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у визначенні головних факторів формування ХОЗЛ, поєднаного з серцево-судинною патологією.

## Література

1. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Губенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113–119.
2. Горovenko Н.Г. Роль поліморфізму генів GSTT1 і GSTM1 у прогнозуванні перебігу (формуванні схильності до ХОЗЛ / Н.Г. Горovenko, С.В. Подольська, Н.В. Чернюк // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 45–49.
3. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 5–11.
4. Ковалева О. А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих / О. А. Ковалева // Цитология и генетика. – 2008. – № 1. – С. 58–62.
5. Наследственные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.
6. Островский М.М. Бронхообструкційний синдром: актуальні питання діагностики та лікування / М.М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 14–16.
7. Феценко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Феценко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.

## Резюме

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Чернюк Н. В.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биохимические, иммуногенетические, морфофункциональные показатели, компонентный и факторный анализ.

С целью определения патогенетической модели развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с последующей разработкой алгоритма дифференцированного обследования для индивидуализации подходов к лечению, обследовано 180 больных ХОБЛ и 40 практически здоровых людей. Для определения ассоциаций антигенов групп крови систем АВ0 и резус с ХОБЛ дополнительно проанализировано 133 истории болезни пациентов, а также результаты лабораторных данных 1041 практически здорового жителя Прикарпатья. Для установления онтогенетических особенностей генетического аппарата проведено цитогенетическое исследование 78 людей молодого, зрелого и пожилого возраста. Для выявления основных звеньев патогенеза ХОБЛ и с целью оценки информативности каждого из выделенных 38 клинических, спирометрических, генетических, биохимических, иммунологических критериев проведен компонентный анализ *Factor loadings (Unrotated)* корреляционных матриц между этими показателями у 180 больных ХОБЛ. Собственные числа показателей засвидетельствовали, что наибольший вклад в дисперсию выборки составили три первых главных компонента, соответственно 30,54; 9,89 и 7,16 %. Первый компонент назван „фактором функционального единства системного воспаления и респираторной дисфункции“. Второй компонент „морфофункционального единства бронхо-легочной системы“ объединил показатели, которые присоединялись к формированию поддержки воспаления: структурно измененные элементы бронхиального дерева (эпителиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты), которые обусловили снижение респираторной функции на уровне бронхиол. Третий компонент „генетической детерминированности патогенетических звеньев ХОБЛ“ характеризовался большим вкладом в дисперсию выборки пациентов, которые не курили, показателей хромосомных аномалий, ассоциаций акроцентрических хромосом. Выводы. Патогенетическая модель развития ХОБЛ включает следующие механизмы: развитие воспалительного процесса локального и системного характера, нарушения равновесия в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты, усиление эндогенной интоксикации организма, что сопровождается морфофункциональными изменениями клеток бронхоальвеолярного содержимого и респираторной дисфункцией. Неотъемлемым компонентом патогенеза ХОБЛ есть степень структурного повреждения генетического аппарата и эпигенетические модификации генома.

## Summary

MATHEMATICAL SUBSTANTIATION OF BASIC PATHOGENETIC COMPONENTS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
Chernyuk N. V.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, biochemical, immunogenetic, morphofunctional parameters, component and factor analysis.

In order to determine the pathogenetic model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with subsequent development of the algorithm for differentiation survey within the patient-centred treatment approaches, we examined 180 patients with COPD and 40 healthy persons. To determine the associations of blood group antigens of AB0 and Rh systems with COPD additional 133 patient records were studied, as well as the results of laboratory finding of 1041 healthy residents of the Carpathian region. Pathogenetic model of the development of COPD includes the following mechanisms as the development of local and systemic inflammation, imbalance in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, imbalance in the oxidant-antioxidant system, increased endogenous intoxication, which is accompanied by morphological and functional changes in cells of bronchoalveolar discharges and respiratory dysfunction as well. An integral component of the COPD pathogenesis is the degree of structural damage of the genetic apparatus and epigenetic genome modification.

УДК 616.15-074:[616.36-002:578.89]-056.83

Фурик О.О., Рябоконь О.В., Онищенко Т.Є., Савельєв В.Г.

## ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ВМІСТУ НІТРИТІВ І L-АРГІНІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В ГЕПАТОТОКСИЧНИХ ДОЗАХ

Запорізький державний медичний університет

Обстежено 133 хворих на гострий гепатит В віком від 18 до 60 років. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується тривалішим ( $p < 0,05$ ) продромальним періодом, у розпал захворювання виразнішою клінічною маніфестацією з появою холестатичних і геморагічних проявів, вищим рівнем гіпербілірубінемії, а в період реконвалесценції збереженням вищої активності аланінамінотрансферази, порівняно з пацієнтами без супутнього ураження печінки. Період реконвалесценції у цих хворих характеризується збереженням циркуляції HBsAg, меншою частотою сероконверсії HBeAg – anti-HBe, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується вищим рівнем нітритів (на 59,9 %,  $p < 0,01$ ), що поєднується з низьким вмістом L-аргініну (на 38,8 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, а у період реконвалесценції вищим рівнем вмісту нітритів (у 2,6 разу,  $p < 0,01$ ), у поєднанні з триваючим зниженням вмісту L-аргініну (на 42,5 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки.

Ключові слова: гострий гепатит В, нітроти, L-аргінін, алкоголь.

### Вступ

Гепатит В є одним із найбільш поширених інфекційних захворювань та залишається важливою проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу [1]. На перебіг гострого гепатиту В (ГГВ) та його наслідки може впливати низка факторів, зокрема наявність супутніх уражень печінки невірусного ґенезу. Серед комбінованих уражень печінки особлива увага приділяється вірусно-алкогольним [2]. У ряді досліджень доведено негативний вплив алкоголю на перебіг HBV-інфекції, що полягає в прогресуванні захворювання, розвитку цирозу [3] та гепатоцелюлярної карциноми [4] через синергізм пошкоджувальної дії алкоголю та HBV на печінку. Розвиток окисного стресу, обумовлений порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, призводить до генерації активних форм кисню, що ушкоджують клітинні мембрани та тісно пов'язані з безліччю патологічних змін в організмі [5].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню гепатиту В, клініко-патогенетична роль змін показників прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на ГГВ із наявністю супутнього хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах залишається не визначеною.

### Мета роботи

Визначити зміни клініко-біохімічних показників та вмісту нітритів і L-аргініну у сироватці крові хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах в динаміці захворювання.

### Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням було 133 хворих на ГГВ віком від 18 до 60 років. Чоловіків було 92, жінок

– 41. Усі хворі введені до дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою. Всі пацієнти лікувалися базисними засобами й були обстежені двічі: при госпіталізації та на момент виписки зі стаціонару. Діагноз ГГВ встановлено за результатами клініко-епідеміологічних, біохімічних, інструментальних досліджень, підтверджено виділенням в крові відповідних маркерів.

При розподілі хворих на ГГВ на групи враховували наявність чи відсутність хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах з використанням класифікації вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності і дози спожитого алкоголю [6]. І групу склали 52 хворих із наявністю супутнього хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, II групу склали 81 хворий без цього фактору.

Методом імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали вміст anti-HBeAg IgG (Вектор Бест, Росія). Вміст нітритів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, вміст L-аргініну у сироватці крові – хроматографічним методом. Контрольна група 20 здорових осіб. Всі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m), вираховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непара-

метричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  – для якісних ознак.

### Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі клініко-біохімічних даних виявлено, що продромальний період у хворих I групи склав в середньому ( $5,8 \pm 0,5$ ) доби й виявився тривалішим ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих II групи – ( $4,6 \pm 0,3$ ) доби. При цьому різні варіанти перебігу продромального періоду реєструвалися у хворих обох груп з однаковою частотою. Варіант перебігу продрому був змішаним – у 63,5 % хворих I групи і 59,2 % хворих II групи, переважали диспепсичні – у 71,2 % і 71,6 % й астеновегетативні – у 48,1 % і 43,2 % прояви, рідше реєструвалися артралгичний – у 26,9 % і 27,2 % й грипоподібний – у 23,1 % і 24,7 % варіанти відповідно. У 4 (7,7 %) хворих I групи і 6 (7,4 %) хворих II групи в продромі реєструвався уртикарний висип.

Проведений порівняльний аналіз клінічних проявів ГГВ в розпал захворювання показав, що частота реєстрації більшості клінічних ознак у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Так, на тлі жовтяниці у всіх пацієнтів загальна слабкість мала місце у 84,6 % хворих I групи та у 80,2 % пацієнтів II групи, зниження апетиту у 67,3 % і 75,3 %, нудота у 23,1 % і 25,9 %, блювання у 7,7 % і 7,4 %, тяжкість в епігастрії у 25,0 % і 18,5 %, тяжкість у правому підребер'ї у 15,4 % і 14,8 %, артралгії зберігалися у 7,7 % і 12,3 %, субфубрилітет у 9,6 % і 8,6 % пацієнтів відповідно. Проте лише у хворих I групи були

відзначені геморагічні прояви (5,8 %) та свербіж шкіри (7,7 %).

У результаті біохімічних досліджень крові в розпал ГГВ у хворих I групи середній показник вмісту загального білірубину у сироватці крові склав ( $203,8 \pm 11,5$ ) мкмоль/л і був вищим ( $p < 0,05$ ) від цього показника ( $170,3 \pm 6,6$ ) мкмоль/л пацієнтів II групи. При порівнянні виразності цитолітичного синдрому в розпал ГГВ виявлено відсутність статистично значущої різниці між I та II групами ( $p > 0,05$ ). Так, активність АлАТ у сироватці крові хворих I групи складала ( $9,6 \pm 0,4$ ) ммоль/год·л та ( $9,2 \pm 0,3$ ) ммоль/год·л відповідно ( $p > 0,05$ ).

Порівняння показників маркерного профілю при надходженні хворих встановило, що у всіх пацієнтів обох груп позитивними були HBsAg, anti-HBcor IgM, а частота виявлення позитивного HBeAg не відрізнялася ( $\chi^2 = 1,42$ ,  $p > 0,05$ ) в досліджуваних групах.

У результаті проведених досліджень виявлено, що в період розпаду у хворих I групи вміст нітритів в сироватці крові майже у 3 рази перевищував ( $p < 0,001$ ) відповідний показник здорових осіб. У пацієнтів II групи вміст нітритів в сироватці крові також достовірно відрізнявся від аналогічного параметру здорових осіб і перевищував ( $p < 0,05$ ) цей показник у 1,9 разу. При порівняльному аналізі кількісного вмісту нітритів в сироватці крові встановлено, що вміст цього показника у хворих I групи був вищим на 59,9 % ( $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Таблиця 1  
Вміст нітритів та L-аргініну у сироватці крові хворих на ГГВ залежно від хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах в динаміці захворювання (M $\pm$ m)

Показник	Здорові особи (n=20)	Хворі (n=133)			
		I група (n=52)		II група (n=81)	
		при госпіталізації	при виписці	при госпіталізації	при виписці
Нітрити (мкмоль/л)	20,90 $\pm$ 3,17	62,36 $\pm$ 6,19 *..	62,00 $\pm$ 5,16 *..	39,00 $\pm$ 2,42 *	23,54 $\pm$ 3,23 ***
L-аргінін (мкмоль/л)	26,7 $\pm$ 2,5	20,50 $\pm$ 1,37 *..	17,10 $\pm$ 1,16 *..	33,50 $\pm$ 2,09 *	29,75 $\pm$ 2,48

Примітки: 1. \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ – $0,001$ ), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

2. .. – порівняно з хворими II групи ( $p < 0,01$ – $0,001$ ), обчислена за критерієм Манна-Уїтні;

3. \*\*\* – порівняно з показниками при госпіталізації ( $p < 0,01$ ).

У період реконвалесценції виявлено, що у хворих I групи вміст нітритів в сироватці крові залишався незмінним ( $p > 0,05$ ). Проте у пацієнтів II групи вміст нітритів у сироватці крові був нижчим ( $p < 0,01$ ), порівняно з показником при госпіталізації, та не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від аналогічного у здорових осіб. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст нітритів був вище (у 2,6 разу,  $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Зазначені зміни показника прооксидантно-антиоксидантної регуляції поєднувалися зі змінами вмісту L-аргініну в сироватці крові, які мали різноспрямований характер у пацієнтів різних груп. Вміст L-аргініну у сироватці крові хворих I

групи виявився нижчим (на 23,2 %,  $p < 0,05$ ) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові також відрізнявся від аналогічного параметра ( $p < 0,05$ ) здорових осіб і, навпаки, був вищим на 20,3 %. Порівняльний аналіз кількісного вмісту L-аргініну в сироватці крові у хворих на ГГВ залежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах показав, що вміст цього показника у хворих I групи був нижчим ( $p < 0,001$ ) на 38,8 %, ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

Період реконвалесценції у хворих обох груп незалежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах поєднувався з триваючим зниженням вмісту L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання. Так, у

хворих I групи цей показник мав тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ), порівняно з періодом розпаду, та залишався нижчим ( $p < 0,01$ ) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від відповідного показника в період розпаду та здорових осіб. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст L-аргініну був нижче (на 42,5 %,  $p < 0,05$ ) ніж у пацієнтів II групи (табл. 1).

В реконвалесценцію на тлі нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп, зниження активності АлАТ у сироватці крові хворих I групи відбувалося повільніше, ніж у пацієнтів II групи. Активність цього ферменту при виписці залишалася вищою ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів I групи і склала ( $2,33 \pm 0,17$ ) проти ( $1,82 \pm 0,07$ ) ммоль/год·л хворих II групи. Про затримку одужання хворих на ГГВ, що перебігає на тлі хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, порівняно з пацієнтами II групи, свідчать також результати динаміки маркерного профілю пацієнтів. Так, у хворих I групи частіше ( $\chi^2 = 14,21$ ,  $p < 0,01$ ) зберігалася циркуляція в крові HBsAg (100 % проти 64,2 %) та рідше ( $\chi^2 = 9,67$ ,  $p < 0,05$ ) реєструвалася сероконверсія HBeAg – anti-HBe в сироватці крові (45 % проти 76,5 %), ніж у хворих без супутнього ураження печінки. Проведений порівняльний аналіз кількості вмісту anti-HBe в сироватці крові у хворих на ГГВ залежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах після проведеного базисного лікування показав нижчий вміст цих антитіл у хворих I групи ( $p < 0,01$ ) за відповідний показник хворих II групи, що склав ( $0,38 \pm 0,07$ ) од. проти ( $0,73 \pm 0,08$ ) од. відповідно до груп.

Дані сучасної літератури свідчать про те, що вживання алкоголю збільшує продукцію активних форм кисню, знижує рівень антиоксидантів та підвищує окисний стрес, збільшуючи токсичні впливи вільних радикалів [7]. До того ж, у хворих на ГГВ індукуються гостро фазові показники, зокрема оксид азоту, що є захисною реакцією, оскільки він здатний інгібувати реплікацію ряду вірусів. Система оксиду азоту бере участь у механізмі ураження печінки при гострій вірусній інфекції та тривалій персистенції гепатотропних вірусів. При цьому єдиним субстратом для синтезу оксиду азоту є L-аргінін - відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [8]. Шлях L-аргінін – оксид азоту відіграє головну роль в підтримці запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно-радикального ураження. При запальних процесах, зокрема при інфекціях, ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби. Недостатність субстрату L-аргініну викликає зниження синтезу оксиду азоту з посиленням утворення пероксинітриту, який володіє цитотоксичною дією та ушкоджує гепатоцити [8].

Виявлений у нашому дослідженні у хворих на ГГВ із супутнім хронічним вживанням алкоголю в

гепатотоксичних дозах більш виражений дисбаланс вмісту нітритів і L-аргініну, на нашу думку, обумовлює затримку періоду реконвалесценції та необхідність удосконалення патогенетичного лікування цієї категорії хворих.

## Висновки

1. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується тривалішим ( $p < 0,05$ ) продромальним періодом, у розпал захворювання виразнішою клінічною маніфестацією з появою холестатичних (7,7 %) і геморагічних проявів (5,8 %), вищим рівнем гіпербілірубінемії ( $p < 0,05$ ), а в період реконвалесценції збереженням вищої ( $p < 0,05$ ) активності аланінамінотрансферази, порівняно з пацієнтами без супутнього ураження печінки.

2. За наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах у хворих період реконвалесценції гострого гепатиту В після базисного лікування характеризується збереженням циркуляції HBsAg (100 % проти 64,2 %,  $\chi^2 = 14,21$ ,  $p < 0,01$ ), меншою частотою сероконверсії HBeAg – anti-HBe (45,0 % проти 76,5 %,  $\chi^2 = 9,67$ ,  $p < 0,05$ ), нижчим ( $p < 0,01$ ) кількісним вмістом anti-HBe у сироватці крові, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки.

3. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується у період розпаду вищим рівнем нітритів (на 59,9 %,  $p < 0,01$ ), що поєднується з низьким вмістом L-аргініну (на 38,8 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, а у період реконвалесценції вищим рівнем вмісту нітритів (у 2,6 рази,  $p < 0,01$ ), у поєднанні з триваючим зниженням вмісту L-аргініну (на 42,5 %,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові, порівняно з хворими на гострий гепатит В без супутнього ураження печінки.

## Література

1. Марієвський В.Ф. Епідеміологія гепатиту В у м. Києві: сучасний стан проблеми / В.Ф. Марієвський, О.М. Рубан // Профілактична медицина. – 2008. – № 4. – С. 6-12.
2. Зайцев І.А. Естественное течение вирусного гепатита В / И.А. Зайцев, Л.С. Бондарев, В.А. Мирошниченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С. 81-86.
3. Назар П.С. Особливості змін показників клітинного імунітету у хворих на алкогольне ураження печінки / П.С. Назар, О.І. Осадча, М.М. Левон // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – № 1. – С. 119-121.
4. Bagnardi V. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri [et al.] // Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 301-308.
5. Min B.Y. Ethanol potentiates hepatitis B virus replication through oxidative stress-dependent and -independent transcriptional activation / B.Y. Min, N.Y. Kim, E.S. Jang [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 431. – P. 92-97.
6. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під ред. Вороненко Ю.В., Москаленко В.Ф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.
7. Waszkiewicz N. The effect of chronic alcohol intoxication and smoking on the activity of oral peroxidase / N. Waszkiewicz, A. Zalewska, S. D. Szajda [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. – 2012. – Vol. 50. – P. 450-455.
8. Олещук О.М. Протективна роль оксиду азоту при ішемії - реперфузії печінки / О.М. Олещук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 6. – С. 41-45

### Реферат

ДИНАМИКА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И СОДЕРЖАНИЕ НИТРИТОВ И L-АРГИНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В С СОПУТСТВУЮЩИМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ В ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ

Фурик Е.А., Рябоконь Е.В., Онищенко Т.Е., Савельев В.Г.

Ключевые слова: острый гепатит В, нитриты, L-аргинин, алкоголь.

Обследовано 133 больных острым гепатитом В в возрасте от 18 до 60 лет. Острый гепатит В у больных с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксических дозах характеризуется длительным ( $p < 0,05$ ) продромальным периодом, в разгар заболевания выраженной клинической манифестацией с появлением холестатических и геморрагических проявлений, уровнем гипербилирубинемии, а в период реконвалесценции сохранением высокой активности аланинаминотрансферазы, по сравнению с пациентами без сопутствующего поражения печени. Период реконвалесценции у этих больных характеризуется сохранением циркуляции HBsAg, меньшей частотой сероконверсии HBeAg - anti-HBe, по сравнению с больными острым гепатитом В без сопутствующего поражения печени. Острый гепатит В у больных с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксических дозах характеризуется высоким уровнем нитритов (на 59,9%,  $p < 0,01$ ), который сочетается с низким содержанием L-аргинина (на 38,8%,  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови, а в период реконвалесценции высоким уровнем содержания нитритов (в 2,6 раза,  $p < 0,01$ ), в сочетании с продолжающимся снижением содержания L-аргинина (на 42,5%,  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови по сравнению с больными острым гепатитом В без сопутствующего поражения печени.

### Summary

DYNAMICS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS AND NITRITE AND L-ARGININE CONTENTS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B AND CONCOMITANT USE OF ALCOHOL HEPATOTOXIC DOSES

Furyk Ye. A., Riabokon Ye.V., Onishchenko T.Ye., Saveliev V.G.

Key words: acute hepatitis B, nitrite, L-arginine, alcohol.

The trial involved 133 patients with acute hepatitis B aged from 18 to 60. Acute hepatitis B in patients with chronic alcohol consumption in hepatotoxic doses is characterized by prolonged ( $p < 0.05$ ) prodromal period, and at the height of the disease by marked clinical manifestation with the appearance of cholestatic and hemorrhagic manifestations. During convalescence hepatitis B is characterized by maintaining high alanine aminotransferase activity compared with the patients who have no concomitant liver impairment. The period of convalescence in these patients is characterized by the preservation of HBsAg circulation, less HBeAg - anti-HBe seroconversion rate compared with patients with acute hepatitis B without concomitant liver disease. Acute hepatitis B in patients who drink alcohol in hepatotoxic doses is characterized by high nitrite levels (59.9%,  $p < 0.01$ ), which is combined with low L-arginine content (38.8%,  $p < 0.05$ ) in the blood serum, and in the period of convalescence by high nitrite levels (2.6-fold,  $p < 0.01$ ), together with the continued decrease in the L-arginine content (42.5%,  $p < 0.05$ ) in the blood serum compared with the patients with acute hepatitis B without concomitant liver disease.

УДК 616.12-008.28-073:612.22-073.763.5-053.31

Шелевицька А.І., Т.К.Мавропуло, Шелевицька В.А..

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМП'ЮТЕРНОГО АНАЛІЗУ СЕРЦЕВИХ ЗВУКІВ У ЗДОРОВИХ ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

*Аускультация є оперативним і економічно вигідним методом. Електронна аускультация усуває суб'єктивність, дозволяє покращити реєстрацію, запис серцевих звуків. Мета: аналіз аудіограм, отриманих за допомогою електронної аускультатії у здорових доношених новонароджених, у яких пренатально не діагностовано вроджені аномалії розвитку серця, у співставленні із доплерехокардіографією та пульсоксиметрією. Матеріали і методи. Для запису аудіограм використовувався цифровий стетоскоп Thinklabs Model ds32a+, ультразвуковий апарат My Lab, пульсоксиметр UTAS OXY 100. Були обстежені 44 доношених новонароджених дітей віком від 24 до 72 годин життя, у яких пренатально не було виявлено будь-яких структурних аномалій серця. Аналізувалася амплітуда і форма 1-го та 2-го тонів, повторюваність їх форми, наявність систолічних і діастолічних шумів. Результати. Виявлено 4 вроджених вади серця, 15 відкритих артеріальних протоки, 5 трикуспідальних регургітацій. У всіх новонароджених функціонувало овальне вікно. Показники диференційованої пульсоксиметрії були в межах 96-100 %. Встановлено відповідності між аудіограмою і даними доплерехокардіографії. Висновки Електронна аускультация із подальшою комп'ютерною оцінкою аудіограм значно розширює діагностичні можливості класичної аускультатії. Найбільшій уваги потребують діти, у яких на аудіограмах спостерігаються розширення 1-го тону та/або систоло-діастолічний шум (можливий ВАП) Наявність постійного систолічного шуму, або постійного систоло-діастолічного шуму при електронній аускультатії у клінічно асимптоматичних дітей може свідчити про вроджену ваду серця*

Ключові слова: електронна аускультация, структурні аномалії серця, серцеві шуми, вроджені вади серця, відкрита артеріальна протока.

### Вступ

Розвиток таких діагностичних методів, як ехокардіографія (ЕхоКГ), комп'ютерна томографія, здавалося б посунули діагностичне значення аускультатії для хвороб серця на другий план. Однак, аускультация є оперативним і економічно вигідним методом, відмова від неї призводить до втрати важливої діагностичної інформації безпосередньо біля ліжка пацієнта. Вона має важливе самостійне значення та суттєво доповнює ЕхоКГ, є підставою для призначення ЕхоКГ. Досвідчений лікар за допомогою аускультатії може поставити остаточний діагноз, обґрунтовано призначити додаткові дослідження. Так, щоб зрозуміти походження і значення серцевого шуму, потрібно спочатку його класифікувати, спираючись на аускультативні характеристики, потім слід розглянути у світлі даних доплерехокардіографічного дослідження [1]. Однак, метод суб'єктивний, результати суттєво залежать від особливостей звукового сприйняття та реєстрації, від досвіду лікаря.

М.Е.Тавел вже у 1996 році прогнозував вдосконалення методів аускультатії, зокрема розвиток електронної аускультатії, яка б усунула суб'єктивність та дозволила покращити реєстрацію, запис і аналіз низькочастотних звуків. Природно, що розвиток засобів електронної аускультатії викликав нову хвилю досліджень в цьому напрямку. Портативні електронні стетоскопи стали доступними для лікарської практики разом із засобами запису сигналів та їх інтерпретації.

Особливо важливе значення мають методи електронної аускультатії у педіатрії та неонатології. Постнатальне становлення гемодинаміки у

новонароджених характеризується наявністю різноманітних серцевих шумів.

Так із 408 ехокардіограм, записаних у 350 немовлят у післяпологових палатах, серцеві шуми були наявні у 58%. Серед дітей із шумами 26% мали нормальну ехокардіограму, у 2% виявлено структурні аномалії серця, у 38% були незначні структурні аномалії серця, у 34% мали місце перехідні зміни кровообігу [2]. За іншими даними, у 36% новонароджених із виявленими в перші 48 годин життя «невинними» серцевими шумами, у віці 6 тижнів виявляли структурні аномалії серця [3]. У недоношених дітей з гестаційним віком менш ніж 32 тижні шум на момент закриття артеріальної протоки може бути ознакою стенозу гілок легеневої артерії, недіагностованого раніше ехокардіографічно [3].

Завдяки електронній аускультатії стає зрозумілою фізіологія формування серцевих звуків, відповідність між певними видами звуків та хворобами серця.

Головною проблемою є диференціація шумів між «невинними» й такими, що свідчать про певну патологію, класифікація визначених серцевих звуків [4,5,6]. Залежно від класифікації серцевих шумів, пропонується тактика дій стосовно пацієнта [7].

Такі підходи до аналізу серцевих звуків мають якісний характер і залишаються суб'єктивними, оскільки не спираються на числові параметри серцевих звуків. Можливим є за допомогою цифрових методів отримати кількісні характеристики серцевих звуків. Спираючись на об'єктивні показники, із застосуванням частотно-часових методів аналізу будуються діагностичні критерії.

Так, рекомендовано звуки, у яких систолічний шум займає більше 80% тривалості, або якщо він містить інтенсивні складові з частотами більше 200 Гц, вважати патологічними [8]. Ще одним прогностичним критерієм можуть бути часові характеристики та відносна інтенсивність шумів [9, 10]. Для виключення неоднозначності показників та критеріїв, необхідні специфічна підготовка та вузькоспеціалізоване програмне забезпечення.

Метою проведеного дослідження був аналіз аудіограм, отриманих за допомогою електронної аускультатії у здорових доношених новонароджених, у яких пренатально не було діагностовано будь-яких вроджених аномалій розвитку серця.

### Матеріали та методи досліджень

Для запису аудіограм використовувався цифровий стетоскоп Thinklabs Model ds32a+, який не відрізняється від традиційного зовні та акустично. Стетоскоп повністю електронний (Electronics end Electronics, EEE) і не містить акустичних провідників звуку. Спеціальні гучномовці вмонтовані безпосередньо в кінець навушників і оптимізовані для відтворення звуків серця. Стетоскоп дозволяє робити запис звуку на цифровій пристрої (диктофон Sony-ICD-UX71) паралельно із звичним для лікаря акустичним контролем через звичні навушники стетоскопа.

Аускультатія та запис серцевих звуків здійснювався під час сну або за умови відсутності крику та підвищеної рухливості дитини.

Запис виконувався у 5 стандартних точках: ділянка верхівки серця (місце для вислуховування мітрального клапану), II міжребер'я біля правого краю грудини (звукові явища із клапану аорти, висхідна частина аорти), II міжребер'я біля лівого краю грудини (звукові явища із клапану легеневої артерії), нижня третина грудини біля місця прикріплення мечоподібного відростка до грудини, трохи праворуч від середньої грудної лінії (звукові явища із тристулкового клапану), III-IV міжребер'я біля лівого краю грудини або точка Боткіна-Науніна-Ерба (звукові явища з усіх клапанів серця, найкраще з аортального).

Тривалість запису у кожній точці становила біля 5 секунд для отримання 6-10 серцевих циклів. Вислуховування виконувалося електронним стетоскопом у режимі підсилення звуку та звуженого сектора вислуховування із одночасним записом на диктофон. Разом із аускультатією виконувалася доплерехокардіографія на ультразвуковому апараті фірми MyLab. Паралельно із записом проводилася диференційована пульсоксиметрія пульсоксиметром UTAS OXY100.

Перегляд, редагування, обробка запису виконувалася у програмі Thinklabs Phonocardiophy

powered by Audacity. Аудіограми аналізувалися візуально з метою виявлення характерних особливостей та відмінностей між ними.

Були обстежені 44 доношених новонароджених дітей із терміном гестації при народженні від 37 до 41 тижнів, масою тіла від 2300 грам до 4050 грам, віком від 24 до 72 годин життя, у яких пренатально не було виявлено будь-яких структурних аномалій серця при ультразвуковому обстеженні. При аналізі аудіограм увага зверталася на амплітуду й форму 1-го та 2-го тонів, повторюваність їх форми, наявність систолічних й діастолічних шумів.

### Результати роботи та обговорення

При проведенні доплерехокардіографічних досліджень виявлені: у 4-х дітей вроджені вади серця (2 дефекти міжшлуночкової перетинки (ДМШП), дефект міжпередсердної перетинки (ДМПП), двостулковий аортальний клапан із клапанним стенозом аорти), причому дефект міжшлуночкової перетинки у однієї дитини та двостулковий аортальний клапан із клапанним стенозом аорти супроводжувала відкрита артеріальна протока; у 15-ти дітей – відкриту артеріальну протоку (ВАП), у 5-ти - трикуспідальну регургітацію, у 1-ї дитини - ознаки незначної дилатації правих відділів серця. У всіх новонароджених функціонувало овальне вікно. Показники диференційованої пульсоксиметрії були в межах 96-100 %

Встановлювалася відповідність між особливостями аудіограм та виявленими особливостями доплерехокардіографічних даних.

Узагальнені результати відображені у таблиці 1.

В групі дітей з діагностованими ВПС (дві дитини з дефектами міжшлуночкової перетинки (ДМШП), одна дитина з дефектом міжпередсердної перетинки (ДМПП), одна дитина з двостулковим аортальним клапаном із клапанним стенозом аорти) виявлені певні особливості аудіограм. Реєструвалось розширення III, IV складової I тону (2 дитини), причому розширення відзначалося тоді, коли вади супроводжувалися ВАП (двостулковий аортальний клапан з ВАП, ДМШП з ВАП). Вади супроводжувалися постійним систолічним шумом (3 дітей), 1 дитина мала постійний систоло-діастолічний шум (двостулковий аортальний клапан із клапанним стенозом аорти з ВАП). Даний аускультативний феномен частіше, ніж в групі дітей з відсутністю ехографічних змін ( $p=0,067$ , підрахунок критерію Фішера). Вказані аускультативні феномени реєструвались лише за допомогою електронної аускультатії. Слід звернути увагу на те, що вказані особливості аудіограм потребують особливої уваги до пацієнта й обстеження на ЕхоКГ.

Таблиця 1  
Частота аудіографічних феноменів в групах дітей з різними ехографічними знахідками

Групи дітей	Вроджені вади серця n=4	Відкрита артеріальна протока n=15	Трикуспідальна Регургітація n=5	Дилатація правих відділів серця (незначна) N=1	Відсутність змін за даними ЕхоКГ n=19
Частота особливостей	4 – 9,1% (2,3 -18,2%)	15 – 34,1% (20,5 - 47,7%)	5 – 11, 4% (2,3 – 20,5%)	1 - 2,3% (0 – 6,8%)	19 – 43,2% (29,5– 56,8%)
Низька амплітуда тонів		1 – 6,7% (0,0 – 18,8%)			1 – 5,3% (0,0 – 15,8%)
Висока амплітуда I тону		1 – 6,7% (0,0 – 18,8%)			2 – 10,5% (0,0 – 26,3%)
Висока амплітуда II тону		1 – 6,7% (0,0 – 18,8%)			2 – 10,5% (0,0 – 26,3%)
непостійна амплітуда I тону		3 – 20,0% (0,0 – 37,5%)	2 40%	1 100%	5 – 26,3% (10,5– 47,4%)
Непостійна амплітуда II тону		2 – 13,3% (0,0 – 31,3%)	1 20%		3 – 15,8% (0,0 – 31,6%)
<b>розширення III, IV складових I тону</b>	2 (з ВАП) 50%	6 – 40,0% (13,3 – 62,5%)	2 40%		1 – 5,3% (0,0 – 15,8%)
Систолічний Шум	4 100%	2 – 13,3% (0,0 – 31,3%)	3 60%		4 – 21,1% 5,3 – 42,1%
діастолічний шум	1 (з ВАП) 25%	2 – 13,3% (0,0 – 31,3%)			6 – 31,6% 10,5– 52,6%
<b>Систолю-діастолічний Шум</b>		11 – 73,3% (46,7 – 87,5%)	2 40%	1 100%	1 – 5,3% 0,0 – 15,8%
Наявність III тону	1 (з ДМПП) 25%	2 – 13,3% (0,0 – 31,3%)	1 20%		1 – 5,3% 0,0 – 15,8%
Наявність IV тону				1 100%	3 – 15,8% 0,0 – 31,6%

Примітка. Вказані абсолютна кількість дітей з виявленими акустичними феноменами, їх відсоток в групі, та довірчий інтервал з довірчою ймовірністю 0,95.

Відкрита артеріальна протока діагностувалась у значної групи з 15 дітей і супроводжувалась непостійною амплітудою I, II, тонів (3 дітей), тільки першого тону (1 дитина), низькою амплітудою тонів (1 дитина), високоамплітудними I, II, тонами (1 дитина), розширенням III, IV складової I тону (6 дітей). Даний аускультативний феномен діагностувався частіше, ніж в групі дітей з відсутністю ехографічних змін -  $p = 0,0189$ , підрахунок критерію Фішера. У всіх 15 дітей були наявні серцеві шуми, виявлені за допомогою електронної аускультативної: систоло-діастолічний шум у 11 дітей (даний аускультативний феномен діагностувався частіше, ніж в групі дітей з відсутністю ехографічних змін -  $p = 0,001$ , підрахунок критерію Фішера), тільки систолічний у 2 дітей, тільки діастолічний у 2 дітей.

Зважаючи на частоту проявів особливостей аудіограм, звертають увагу такі ознаки, як наявність електронно-аускультативного відображення систолічно-діастолічного шуму, або розширення I-го тону, які можуть свідчити про відкриту артеріальну протоку.

Трикуспідальна регургітація, що виявлена у 5 дітей, супроводжувалась непостійною амплітудою I тону (у 2 дітей), непостійною амплітудою II тону (1 дитина), розширенням III, IV складової I

тону (2 дітей).

Ознаки незначної дилатації правих відділів серця, виявлені у 1 дитини, супроводжувалися різноамплітудним I тоном та непостійним систоло-діастолічним шумом.

Серед дітей з відсутніми особливостями ЕхоКГ-картини (19 дітей) лише у 3-х новонароджених не відмічались аудіографічні феномени. Для інших найбільш характерними були непостійні діастолічний або систолічний шум, непостійна амплітуда I тону.

### Висновки

Електронна аускультативна із подальшою комп'ютерною оцінкою аудіограм значно розширює діагностичні можливості класичної аускультативної, яка є оперативним, доступним, економічно вигідним методом діагностики. Постнатальне становлення гемодинаміки у новонароджених характеризується наявністю різноманітних серцевих шумів. Тому дуже важливо визначитися вже на етапі пологового стаціонару з їх характером.

Дослідження дозволило встановити певні відповідності між наявними структурними аномаліями та особливостями становлення гемодинаміки та даними доплерехокардіографії. Найбі-

льшої уваги потребують діти, у яких на аудіограмах спостерігаються розширення I-го тону та/або систоло-діастолічний шум. Непостійність амплітуди I-го тону та/або непостійний діастолічний, непостійний систолічний шуми не були пов'язані із структурними аномаліями серця.

Хоча кількість спостережень вроджених вад серця невелика, слід звернути увагу на те, що наявність постійного систолічного шуму або постійного систоло-діастолічного шуму при електронній аускультатії у клінічно асимптоматичних дітей потребує особливої уваги до пацієнта і проведення ЕхоКГ.

Отримані оцінки мають характер якісних оцінок і потребують подальшого уточнення на більших вибірках. Однак простота самого методу, мінімальні витрати коштів й часу для проведення досліджень дозволяють рекомендувати їх до практичного застосування.

Подальші дослідження полягають у розширенні вибірки та застосування кількісних методів, які дозволять отримати об'єктивні показники для тих якісних оцінок, що застосовувалися у даній роботі.

### Література

1. Tavel M.E. Cardiac auscultation / M.E. Tavel // *Circulation*, vol. 93, no. 6. – pp. 1250-1253, Mar, 1996. – Online. – Available : <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.93.6.1250>

2. Singh A. Benefits of predischARGE echocardiography service for postnatal heart murmurs / A. Singh, T. Desai, P. Miller, and S. V. Rasiah // *Acta Paediatrica*, Aug. 2012. – vol. 101, no. 8. – pp. e333-e336, Online. – Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02687.x>
3. Arlettaz R. Natural history of innocent heart murmurs in newborn babies: controlled echocardiographic study. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition / Arlettaz R., Archer N., Wilkinson A.R. – 1998. – V. 78 (3). – P. 405-410.
4. Syamasundar P. Rao, Evaluation of cardiac murmurs in children / P. Syamasundar. – 1991. – vol. 58, no. 4. – pp. 471-491. Online. – Available: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02750930>
5. Pelech A.N. The physiology of cardiac auscultation / A.N. Pelech // *Pediatric Clinics of North America*. Dec. – 2004. – vol. 51, no. 6. – pp. 1515-1535. – Online. – Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2004.08.004>
6. Etoom Y. Evaluation of children with heart murmurs / Y. Etoom, S. Ratnapalan // *Clinical Pediatrics*. – Feb. – 2014. – vol. 53, no. 2. – pp. 111-117. – Online. – Available : <http://dx.doi.org/10.1177/0009922813488653>
7. Naik R.J. Teenage heart murmurs / R.J. Naik, N.C. Shah // *Pediatric Clinics of North America*. – Feb. – 2014. – vol. 61, no. 1. – pp. 1-16. – Online. – Available : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.014>
8. Noponen A.L. Phono-spectrographic analysis of heart murmur in children / A.L. Noponen, S. Lukkarinen, A. Angerla [et al.] // *BMC Pediatrics*. – Jun. – 2007. vol. 7, no. 1. – pp. 23-30. – Online. – Available : <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-7-23>
9. Sabarimalai Manikandan M. Robust heart sound activity detection in noisy environments [Electronics Letters] / M. Sabarimalai Manikandan, K.P. Soman. – 2010. – vol. 46, no. 16. – pp. 1100-1110. – Online. – Available : <http://dx.doi.org/10.1049/el.2010.1201>
10. Kumar D. Noise detection during heart sound recording using periodicity signatures / D. Kumar, P. Carvalho, M. Antunes [et al.] // *Physiological Measurement*. – May 2011. – vol. 32, no. 5. – pp. 599-605. – Online. – Available : <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/32/5/008>

### Резюме

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНЫХ ЗВУКОВ ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Шелевицкая А.И., Мавропуло Т.К., Шелевицкая В.А.

Ключевые слова: электронная аускультация, структурные аномалии сердца, сердечные шумы, врожденные пороки сердца, открытый артериальный проток.

Вступление. Аускультация является оперативным и экономически выгодным методом. Электронная аускультация устраняет субъективность, позволяет улучшить регистрацию, запись сердечных звуков. Цель: анализ аудиограмм, полученных с помощью электронной аускультации у здоровых доношенных новорожденных, у которых пренатально не диагностированы врожденные аномалии развития сердца, в сопоставлении с доплерокардиографией и пульсоксиметрией. Материалы и методы. Для записи аудиограмм использовался цифровой стетоскоп Thinklabs Model DS32 +, ультразвуковой аппарат My Lab, пульсоксиметр UTAS OXY 100. Обследованы 44 доношенных новорожденных детей в возрасте от 24 до 72 часов жизни, у которых пренатально не были обнаружены структурные аномалии сердца. Анализовалась амплитуда и форма 1-го и 2-го тонов, повторяемость их формы, наличие систолических и диастолических шумов. Результаты. Выявлено 4 врожденных порока сердца, 15 открытых артериальных протока, 5 трикуспидальных регургитаций. Установлено соответствие между аудиограммами и данными доплерокардиографии. Выводы. Пристального внимания требуют дети, у которых на аудиограммах наблюдаются расширение I-го тона и / или систоло-диастолический шум (возможен ОАП). Наличие постоянного систолического шума или постоянного систоло-диастолического шума у клинически бессимптомных детей может свидетельствовать о врожденном пороке сердца.

### Summary

COMPUTER-ASSISTED ANALYSIS OF HEART SOUNDS OF HEALTHY TERM INFANTS

Shelevitskaya A.I., Mavropulo T.K., Shelevitskaya V.A.

Key words: electronic auscultation, cardiac structural abnormalities, heart murmur, congenital heart diseases.

Introduction. Auscultation is an expeditious and cost-effective method. Electronic auscultation eliminates subjectivity and improves registration and recording heart sounds. Objective: To analyze audiogram obtained by e-auscultation in healthy full-term newborns who were diagnosed prenatally to have no congenital anomalies of the heart, in comparison with Doppler echocardiometry and pulse oximetry. Materials and methods. To record audiograms the following equipment were used as digital stethoscope Thinklabs Model DS32 +, ultrasound machine My Lab, pulloximeter UTAS OXY 100. The study involved 44 full-term newborn infants aged from 24 to 72 hours of life, which were not prenatally detected to have structural abnormalities of the heart. The parameters of studying were the following: the amplitude and shape of the 1st and 2nd tones, their reiteration of their shape, systolic and diastolic murmurs. Results. We diagnosed 4 cases of

congenital heart defects, 15 cases of patent ductus arteriosus, 5 cases of tricuspid regurgitation. The correspondence between the audiogram and Doppler echocardiometry has been established. Conclusions. Special attention should be paid to the children whose audiograms show the expansion of I-tone and / or systolic-diastolic murmur. Persistent systolic murmurs or systolic-diastolic murmurs in clinically asymptomatic children may indicate congenital heart diseases

УДК 616.98:578.828ВІЛ-02:616.24-002.5]-07-08

Ясінський Р.М.

## ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАРІАНТУ ПЕРЕБІГУ КО-ІНФЕКЦІЇ

Запорізький державний медичний університет

*Мета.* Встановити варіанти перебігу вперше діагностованого ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень з урахуванням клінічних, рентгенологічних, імунологічних, гематологічних і біохімічних змін та визначити тактику лікування пацієнтів в залежності від варіанту перебігу. *Матеріали і методи.* Обстежено 39 пацієнтів із ко-інфекцією, використано клінічні, рентгенологічні, імунологічні, гематологічні та біохімічні методи дослідження. *Результати.* Із урахуванням ФР прогресування визначено варіанти перебігу ко-інфекції: без РП при 0-1 ФР, РП із ССЗВ при 2-4 ФР, РП без ССЗВ при 2-3 ФР. У пацієнтів без РП відзначаються незначні гематологічні зрушення, незначне зростання реактантів гострої фази запалення та невиражені зміни в білковому обміні, але підвищувалися маркери окислювального стресу за рахунок продуктів перекисного окислення білків (спонтанного і індукованого). У хворих із РП відзначаються виразніші зрушення в гемограмі, більш низькі рівні CD<sub>4+</sub> клітин, зростання реактантів гострої фази запалення, поглиблюються порушення в білковому обміні та зростають рівні продуктів перекисного окислення білків і ліпідів і відбувається зниження антиоксидантної відповіді за рахунок зниження рівнів глутатіону відновленого, активності каталази, рівня ГП. При розвитку ССЗВ у хворих із РП поглиблюються всі гематологічні і біохімічні зрушення та окислювальний стрес. *Висновок.* Для корекції клініко-біохімічних зрушень розроблено схему додаткового патогенетичного лікування із застосуванням Апротиніну, ГЦГД та лазеру у хворих із РП із ССЗВ та із застосуванням ГЦГД і лазеру для хворих із РП без ССЗВ.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-асоційований вперше діагностований туберкульоз легень, варіант перебігу, лікарська тактика.

Робота є частиною НДР кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ «Покращення ефективності і переносимості поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (Шифр теми: шифр 14.01.26.09).

### Вступ

Актуальною проблемою в Україні лишається проблема ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу [1]. Для лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень застосовуються протитуберкульозні засоби, антиретровірусна терапія (АРТ) та лікарські засоби для лікування опортуністичних захворювань. Така терапія дозволяє знизити ризик смерті під час лікування протитуберкульозними засобами та одразу після завершення прийому протитуберкульозних засобів, збільшує частоту припинення бактеріовиділення [3, 8, 11, 16]. Але поряд із цим визначаються проблеми, пов'язані із одночасним прийомом протитуберкульозних препаратів та АРТ: сумація побічних дій, неефективність протівірусних засобів та зниження комплаєнтності пацієнтів, ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи [6, 18], що зумовлює пошуки причин виникнення таких проблем та шляхів їх подолання.

У літературі визначено вагомий роль у патогенезі туберкульозу і ВІЛ/СНІДу біохімічних змін в організмі, зокрема, прозапальними зрушеннями у гематологічних показниках, реактантах гострої фази запалення, дисбалансі в системі окиснати-антиоксиданти, які створюють передумови

для виникнення ССЗВ та зумовлюють перебіг захворювання [4, 5, 13]. Встановлено позитивний вплив патогенетичного лікування із застосуванням Апротиніну, Глутамілу-цистеїнілу-гліцину динатрію (ГЦГД) та лазеру на динаміку клініко-рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних та біохімічних показників у хворих на туберкульоз [2, 9, 12].

Недостатньо вивчені біохімічні зміни і фактори ризику прогресування та не визначено шляхи їхньої корекції у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень [14, 17, 19, 20]. Не вивчені особливості перекисного окислення білків та зміни в тіол-дисульфідній системі, роль біохімічних змін у прогресуванні ко-інфекції.

### Мета роботи

Встановити варіанти перебігу вперше діагностованого ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень з урахуванням клінічних, рентгенологічних, імунологічних, гематологічних і біохімічних змін та визначити тактику лікування пацієнтів в залежності від варіанту перебігу.

### Матеріали і методи досліджень

Проаналізовано 39 випадків вперше діагнос-

тованого ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень (далі в тексті ТБ/ВІЛ). Прогресуючим перебігом вважали летальні випадки ко-інфекції, негативну клініко-рентгенологічну динаміку, відсутність конверсії мокротиння через 3 місяці лікування та неефективно ліковані випадки туберкульозу в подальшому (термін спостереження за хворими 1 – 3 роки). Контрольну групу склали 32 практично здорових осіб.

Використовували клінічні, рентгенологічні, бактеріологічні методи дослідження, клінічний аналіз крові [10]. Додатково вираховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа, індекс ядерного зрушення (ІЯЗ) та лімфоцитарний індекс (ЛІ). Кількість клітин  $CD_{4+}$  визначали в імуноферментному аналізі. Клінічно у хворих встановлювали синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) при наявності 2 та більше критеріїв за R. Bone et al. Серед реактантів гострої фази запалення визначали СРБ, ревматоїдний фактор (РФ), антистрептолізин-О (АСЛО), фібрин (Ф), сіроглобіни (СГ),  $\alpha_1$ -антитрипсин ( $\alpha_1$ -АТ), СРБ, РФ, АСЛО, Ф, СГ визначали за стандартними методиками [10],  $\alpha_1$ -АТ імуноферментним методом із використанням набору ImmunDiagnostik.

Загальний білок визначали згідно інструкції в біуретовій реакції за стандартною методикою. В якості маркерів перекисного окислення білків (ПОБ) визначали в плазмі ранній – альдегідфенілгідрозон (АФГ), та пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ) її маркери, спонтанні (АФГсп, КФГсп) та залізоіндуковані (АФГін, КФГін) за методикою В. Halliwell. В надосадовій рідині визначали ступінь фрагментації окислених білків, продукти якої виступали в ролі молекул середніх мас [15]. Серед продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, трієнокетони та Шифові основи за методикою В.Б. Гаврилова (1983). Тиол-дисульфідну систему оцінювали за рівнем відновленого глутатіону, вільних SH-груп, ферментів глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонтрансферази (ГТ) в гемолізаті. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою [7], SH-групи по В. Halliwell [15], ГП і ГР визначали в гемолізаті за методикою Beutler E., ГТ – за методикою Habig W.H. Із ферментних антиоксидантів визначали активність каталази спектрофотометричним методом по М.А. Королюк, активність супероксиддисмутази (СОД) по В. Haglof.

Поширеним вважали ураження легень при дисемінованих процесах, окрім обмеженого дисемінованого; при інфільтративних процесах із ураженням більше однієї частки, з обсіменінням. Інші варіанти легеневого ураження розцінювали як обмежені.

Лікування ко-інфекції проводили із застосуванням протитуберкульозних препаратів та антиретровірусних засобів за наказами № 276, 384, 385, 600, 1091, 551, 182, 597, 120.

Статистичну обробку матеріалів проводили із використанням пакету програмного забезпечення Statistika 7.0 для Windows. Для визначення нормального розподілу даних оцінювалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу, якщо порядки їхніх оцінок не різнилися з порядками їхніх похибок, то підтверджувалася гіпотеза нормальності. Дані представлено у вигляді  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ . Достовірність відмінностей у групах визначали за допомогою Т-критерія Ст'юдента (у випадку нормального розподілу), та критерію Манна-Уїтні (при відсутності критеріїв нормальності, достовірними вважали результати, де похибка  $p$  була  $\leq 0,05$ . Для визначення факторів ризику прогресування ко-інфекції ВІЛ/СНІД-туберкульоз користувалися методикою  $\chi^2$ -квадратів із застосуванням правки Єтса для даних, де кількість спостережень не перевищувала 20 та точним критерієм Фішера, якщо кількість обстежень була менше 5 у бідь-якому із варіантів. Достовірними вважали результати, де похибка  $p$  була  $< 0,05$ . Також оцінювали відносний ризик (RR) впливу виявлених факторів на прогресування захворювання, для підтвердження достовірності визначали довірчі інтервали (CI), якщо ці інтервали не містили одиницю, вважали фактор таким, що має вплив на прогресування.

### Результати та їх обговорення

Визначили наступні фактори ризику (ФР) прогресування ко-інфекції: синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) ( $RR=2,63$ , CI (1,22-5,68)), кількість  $CD_{4+}$  клітин менша 200 ( $RR=2,52$ , CI (1,06-5,98)), поширений туберкульоз легень або обмежений+позалегеновий ( $RR=3,93$ , CI (1,1-14,06)), рівень Нв менше 90 г/л ( $RR=2,01$ , CI (1,28-3,16)), гематокрит менше 35 одиниць ( $RR=2,96$ , CI (1,12-7,85)), ІЯЗ більше 0,3 одиниць ( $RR=2,13$ , CI (1,48-3,09)), ЛІІ більше 4 одиниць ( $RR=2,01$ , CI (1,28-3,16)), СРБ в крові ( $RR=6,92$ , CI (1,04-46,03)), рівень фібрину менше 9 і більше 18 г/л ( $RR=6,86$ , CI (1,07-43,97)), рівень альбуміну менше 35 % ( $RR=7,5$ , CI (1,14-49,54)), альбумін-глобулінове співвідношення менше 0,5 одиниць ( $RR=4,0$ , CI (1,09-14,75)), рівень  $\gamma$ -глобулінів більше 45 % ( $RR=3,25$ , CI (1,44-7,35)). Для урахування лабораторного фактору ризику необхідно мінімум 4 із 9 лабораторних ФР ( $RR=8,0$ , CI (1,24-51,51)). Для визначення перебігу ко-інфекції прогресуючим необхідно мінімум 2 ФР ( $RR=7,24$ , CI (1,11-47,12)).

Визначено варіанти перебігу (ВП) ко-інфекції: без РП (БРП) при 0-1 ФР, РП із ССЗВ (РПізССЗВ) при 2-4 ФР, РП без ССЗВ (РПбССЗВ) при 2-3 ФР.

Рівні гемоглобіну і еритроцитів були достовірно зниженими у пацієнтів із РП порівняно із показниками у хворих без РП, ( $p \leq 0,05$ ). ШОЕ мала підвищені значення у всіх підгрупах, та найбільших рівнів досягала у пацієнтів із РПізССЗВ, ( $p \leq 0,05$ ) (таблиця 1).

Таблиця 1  
Гематологічні показники у хворих на вперше діагностований  
ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	2) РП без ССЗВ, n=13, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	3) Без РП, n=15, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	P*
Нв, г/л	n=26 98,5 (84-112)	n=13 102,0 (92-124)	n=15 134,0 (128-148)	P <sub>1-3</sub> <0,0001 P <sub>2-3</sub> <0,05
Ер, *10 <sup>12</sup> /л	n=25 3,3 (2,7-3,6)	n=13 3,4 (3,0-3,9)	n=15 4,2 (4,0-4,7)	P <sub>1-3</sub> <0,0001 P <sub>2-3</sub> <0,05
Л, *10 <sup>9</sup> /л	n=25 7,5 (6,2-10,4)	n=13 6,3 (4,5-6,9)	n=15 5,6 (4,8-6,9)	P <sub>1-3</sub> <0,05
ШОЕ, мм/год	n=25 59 (44-62)	n=13 40 (36-46)	n=15 35 (10-48)	P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>1-2</sub> <0,05
п, %	n=24 14 (10-22,5)	n=13 7 (5-8)	n=15 5 (4-8)	P <sub>1-3</sub> <0,0005 P <sub>1-2</sub> <0,01
е, %	n=25 0 (0-1)	n=13 1 (0-3)	n=15 1 (0-3)	P <sub>1-3</sub> <0,05
л, %	n=25 14 (9-24)	n=13 32 (21-42)	n=15 35 (26-45)	P <sub>1-3</sub> <0,0001 P <sub>1-2</sub> <0,001
м, %	n=25 6 (4-9)	n=13 6 (3-10)	n=15 5 (3-10)	
гематокрит, ум. од.	n=12 31 (28,5-39,3)	n=5 36 (33-36)	n=9 45 (42-47)	P <sub>1-3</sub> <0,005 P <sub>2-3</sub> <0,005
ІЯЗ, одиниць	n=25 0,22 (0,15-0,43)	n=13 0,16 (0,12-0,2)	n=15 0,12 (0,05-0,18)	P <sub>1-3</sub> <0,01
ЛІІІ, одиниць	n=25 3,74 (1,18-8,0)	n=13 1,32 (0,44-1,8)	n=15 0,52 (0,35-1,67)	P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>1-2</sub> <0,005
ЛІ, одиниць	n=25 0,17 (0,11-0,38)	n=13 0,62 (0,27-0,82)	n=15 0,56 (0,4-0,92)	P <sub>1-3</sub> <0,0001 P <sub>1-2</sub> <0,001
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> клітини	n=22 54 (36-147)	n=11 79 (30-135)	n=15 244 (88-404)	P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05

\* - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність

Значне збільшення паличко-ядерних нейтрофілів встановлено у пацієнтів із РПізССЗВ порівняно і з показниками хворих із РПбССЗВ (p<0,01), і з показниками пацієнтів БРП (p<0,0005). У рівнях еозинофілів відзначали зниження у хворих із РП, достовірне – у пацієнтів із ССЗВ (p<0,05). Для цих пацієнтів також характерною була лімфопенія (p<0,001 порівняно із РПбССЗВ та p<0,0001 – із показниками хворих БРП). У пацієнтів із РП достовірно знижувався гематокрит порівняно із хворими без РП (p<0,05 для РПбССЗВ та p<0,005 для РПізССЗВ). До-

стовірно збільшеними були індекси у пацієнтів із РПізССЗВ: ІЯЗ в 1,7 разів порівняно із індексом пацієнтів БРП (p<0,01), ЛІІІ в 3,9 разів порівняно із індексом хворих БРП (p<0,001) та в 2,8 разів – із індексом пацієнтів із РПбССЗВ (p<0,0005). ЛІ був зниженим при РПізССЗВ порівняно як з індексом при РПбССЗВ: в 3,6 разів (p<0,001), так і з індексом хворих БРП: в 3,3 рази (p<0,0001). Достовірно меншими були рівні клітин CD<sub>4</sub><sup>+</sup> у пацієнтів із РП, порівняно із показниками хворих БРП (p<0,05).

Таблиця 2  
Показники протеїнограми у хворих на вперше діагностований  
ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	2) РП без ССЗВ, n=13, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	3) Без РП, n=15, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	P*
загальний білок, г/л	n=18 70,6 (60,5-77,5)	n=8 74,8 (68,5-79,9)	n=10 75,9 (71,3-80,2)	
альбумін, %	n=18 28,0 (20,9-35,1)	n=8 32,4 (25,3-36,7)	n=10 40,3 (37,2-51,1)	P <sub>1-3</sub> <0,0005 P <sub>2-3</sub> <0,05
А/Г, ум. од.	n=18 0,42 (0,34-0,5)	n=8 0,49 (0,37-0,57)	n=10 0,68 (0,59-1,0)	P <sub>1-3</sub> <0,005 P <sub>2-3</sub> <0,05
α1-глобуліни, %	n=14 3,4 (3,0-4,2)	n=7 3,4 (1,9-5,4)	n=10 3,7 (3,1-5,4)	
α2-глобуліни, %	n=14 10,2 (6,1-12,9)	n=7 8,2 (6,0-11,9)	n=10 8,0 (6,1-8,6)	
β-глобуліни, %	n=14 17,9 (14,2-22,9)	n=7 15,6 (11,4-17,2)	n=10 14,7 (12,8-19,0)	
γ-глобуліни, %	n=14 38,2 (32,7-42,2)	n=7 37,2 (34,7-48,9)	n=10 30,1 (20,7-36,5)	P <sub>1-3</sub> <0,05

\* - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність

У більшості пацієнтів зростали майже всі показники серед РГФЗ порівняно із нормою. Достовірно більші значення мав рівень СРБ у кількісній реакції у пацієнтів із РПізССЗВ (6,0 (6-48) мг/л), порівняно із рівнем у хворих БРП (0 (0-12) мг/л),  $p < 0,05$ .

У протеїнограмі (таблиця 2) відзначалося зниження рівнів альбуміну та А/Г співвідношення і зростання рівнів  $\gamma$ -глобулінів у пацієнтів із РП, порівняно із хворими БРП.

Продукти дефрагментації білкових молекул (МСМ) при спонтанному окисленні мали вищі рівні, ніж у контрольній групі у всіх пацієнтів із ВДТБ/ВІЛ. Але рівні МСМ у пацієнтів із РПізССЗВ були достовірно вищими, ніж у хворих із РПбССЗВ та БРП для МСМ254, також рівні МСМ272 у хворих із РПбССЗВ були вищими, ніж у пацієнтів БРП (таблиця 3). Рівні МСМ при індукованому окисленні були вищими, ніж у контролі та у хворих БРП для МСМін254.

Таблиця 3  
Маркери окислювального стресу у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	2) РП без ССЗВ, n=13, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	3) Без РП, n=15, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	к) контроль, n=32, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )
МСМ254, ум. од.	n=23 0,30 (0,27-0,39)	n=11 0,25 (0,23-0,36)	n=12 0,25 (0,23-0,31)	n=32 0,22 (0,21-0,24)
P*	P <sub>1-к</sub> <0,0001 P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05	P <sub>2-к</sub> <0,01	P <sub>3-к</sub> <0,005	
МСМ272, ум. од.	n=23 0,27 (0,20-0,33)	n=11 0,20 (0,15-0,27)	n=12 0,25 (0,20-0,27)	n=32 0,13 (0,12-0,15)
P	P <sub>1-к</sub> <0,0001 P <sub>1-2</sub> <0,05	P <sub>2-к</sub> <0,0005 P <sub>2-3</sub> <0,05	P <sub>3-к</sub> <0,0001	
МСМ280, ум. од.	n=23 0,29 (0,20-0,32)	n=11 0,20 (0,15-0,27)	n=12 0,26 (0,22-0,29)	n=32 0,13 (0,11-0,15)
P	P <sub>1-к</sub> <0,0001 P <sub>1-2</sub> <0,05	P <sub>2-к</sub> <0,0005	P <sub>1-к</sub> <0,0001	
МСМін254, ум. од.	n=23 3,92 (3,49-4,54)	n=11 3,80 (2,96-3,98)	n=12 3,92 (3,35-4,21)	n=32 3,70 (2,65-4,15)
P	P <sub>1-к</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05			
МСМін272, ум. од.	n=23 2,38 (2,18-2,64)	n=11 2,16 (1,95-2,64)	n=12 2,25 (1,98-2,43)	n=32 2,33 (2,19-2,48)
P				
МСМін280, ум. од.	n=23 1,82 (1,73-2,09)	n=11 1,75 (1,54-2,10)	n=12 1,77 (1,54-1,96)	n=32 1,78 (1,66-1,92)
P				
АФГсп, опт щільн/ г білка	n=23 4,65 (4,37-5,53)	n=11 4,74 (3,81-5,43)	n=11 4,21 (3,64-4,27)	n=32 3,75 (3,45-4,08)
P	P <sub>1-к</sub> <0,0005 P <sub>1-3</sub> <0,01	P <sub>2-к</sub> <0,05		
КФГсп, опт щільн/ г білка	n=23 3,02 (2,77-3,51)	n=11 2,90 (2,32-3,57)	n=11 2,66 (2,24-3,32)	n=32 2,40 (1,88-2,65)
P	P <sub>1-к</sub> <0,0001	P <sub>2-к</sub> <0,01	P <sub>3-к</sub> <0,05	
АФГін, опт щільн/ г білка	n=23 8,40 (7,54-10,24)	n=11 9,51 (7,06-10,44)	n=11 9,28 (7,99-11,22)	n=32 7,19 (6,71-7,91)
P	P <sub>1-к</sub> <0,001	P <sub>2-к</sub> <0,05	P <sub>3-к</sub> <0,005	
КФГін, опт щільн/ г білка	n=23 3,81 (2,91-4,92)	n=11 3,69 (3,22-4,39)	n=11 3,92 (3,06-4,40)	n=32 2,90 (2,37-3,34)
P	P <sub>1-к</sub> <0,005	P <sub>2-к</sub> <0,01	P <sub>3-к</sub> <0,005	
МДА, нмоль/л	n=16 6,96 (5,55-10,25)	n=9 4,32 (3,38-6,58)	n=12 4,42 (3,29-5,45)	n=21 4,89 (3,76-5,64)
P	P <sub>1-к</sub> <0,005 P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,01	P <sub>2-3</sub> <0,05		
ДК, ум. од.	n=16 0,93 (0,72-1,13)	n=9 1,29 (1,04-1,54)	n=13 1,12 (0,96-1,68)	n=23 1,12 (0,95-1,21)
P	P <sub>1-к</sub> <0,05 P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05	P <sub>2-к</sub> <0,05		
ТК, ум. од.	n=16 0,92 (0,82-1,29)	n=9 1,03 (0,68-1,11)	n=13 0,91 (0,83-1,12)	n=21 0,89 (0,84-0,98)
P	P <sub>1-к</sub> <0,05			
ШО, ум. од.	n=16 0,19 (0,08-0,37)	n=9 0,39 (0,18-0,44)	n=13 0,19 (0,17-0,37)	n=20 0,38 (0,23-0,44)
P				

\* - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність

Рівні КФГсп були вищими у всіх пацієнтів, порівняно із контролем. Рівні АФГсп перевищували контрольні показники у хворих в обох підгрупах із РП та були вищими у пацієнтів із ССЗВ ( $p < 0,01$ ). Рівні АФГін та КФГін достовірно перевищували контрольні у всіх пацієнтів.

Рівень МДА перевищував контрольні значення у 1,4 рази ( $p < 0,005$ ) у хворих із РПіССЗВ, також цей показник був вищим, ніж у інших групах пацієнтів. А рівень ДК перевищував контрольні рівні у пацієнтів із РПбССЗВ у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень ТК був вищим у хворих із РПіССЗВ порівняно із показниками у контролі ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при захворюванні на ко-інфекцію у всіх пацієнтів зростали рівні МСМ і маркерів ПОБ при спонтанному окисленні, що свідчило про зростання рівня ендогенної інтоксикації та окислювального стресу, значні зрушення цих показників у сторону виразного зростання призвели до появи клінічних проявів, зокрема ССЗВ, незалежно від кількості  $CD_{4+}$  клітин. Рівні маркерів індукованого ПОБ також майже однаково збільшені у всіх підгрупах пацієнтів, незалежно від кількості  $CD_{4+}$  клітин, і МСМ при індукованому окисленні перевищували показники у контролі в пацієнтів із РПіССЗВ. Це свідчить не лише про наявність окислювального

стресу при ко-інфекції, але і про зрив адаптаційно-компенсаторних можливостей у всіх групах пацієнтів. Маркери ПОЛ зростали порівняно із контролем у підгрупах пацієнтів із РП (МДА і ТК у хворих із ССЗВ, ДК – без ССЗВ). Це говорить про те, що у пацієнтів із РП відбувається окислювальний стрес як за рахунок ПОБ, так і за рахунок ПОЛ, що значно поглиблює порушення в організмі і призводить до летальних наслідків або неефективного лікування. У пацієнтів БРП окислювальний стрес теж відбувається, але лише за рахунок ПОБ, як більш раннього компонента, і в менших масштабах, та це не призводить до розвитку ССЗВ і неефективного лікування.

Встановили, що у хворих із РП достовірно знижена активність каталази, порівняно із контролем, натомість, значно зростала активність СОД у пацієнтів із ССЗВ,  $p < 0,005$ . Рівні глутатіону відновленого були майже однаковою мірою зниженими у всіх підгрупах пацієнтів,  $p < 0,05$ . Вільні SH-групи підвищувалися у крові хворих із РПбССЗВ (достовірно) і не достовірно у пацієнтів із РПіССЗВ порівняно із показниками у пацієнтів БРП,  $p < 0,05$ . Рівні ГР були достовірно зниженими у хворих із РПіССЗВ порівняно із контролем,  $p < 0,001$ , а показники ГП у всіх пацієнтів із РП порівняно із контролем,  $p < 0,005$  (таблиця 4).

Таблиця 4  
Показники антиоксидантної системи захисту у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	2) РП без ССЗВ, n=13, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	3) Без РП, n=15, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	к) контроль, n=32, Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )
активність каталази, мкат/г/хв	n=23 2,14 (1,37-3,17)	n=11 2,34 (1,87-4,38)	n=12 2,79 (1,79-5,52)	n=32 3,89 (3,07-5,02)
P*	P <sub>1-к</sub> < 0,0001	P <sub>2-к</sub> < 0,05		
активність СОД, од/мг білка	n=14 6,79 (4,47-9,72)	n=7 1,99 (1,28-10,56)	n=8 1,97 (1,33-6,83)	n=24 1,75 (0,81-5,11)
P	P <sub>1-к</sub> < 0,005 P <sub>1-3</sub> < 0,05			
глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	n=25 0,86 (0,55-1,54)	n=13 0,92 (0,67-0,97)	n=14 0,58 (0,44-0,96)	n=32 1,74 (0,79-2,16)
P	P <sub>1-к</sub> < 0,05	P <sub>2-к</sub> < 0,05	P <sub>3-к</sub> < 0,05	
вільні SH-групи, опт щільн/г Нв	n=25 6,69 (4,52-9,08)	n=13 7,34 (5,44-8,54)	n=15 4,32 (3,61-6,02)	n=32 6,14 (4,04-7,67)
P	P <sub>1-3</sub> < 0,05	P <sub>2-3</sub> < 0,05		
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	n=14 0,96 (0,68-1,26)	n=8 1,44 (0,47-2,42)	n=13 1,32 (0,50-2,06)	n=32 1,68 (1,34-3,01)
P	P <sub>1-к</sub> < 0,01			
ГП, МО/г Нв	n=14 7,72 (4,97-15,60)	n=8 7,81 (5,76-10,67)	n=13 10,23 (7,50-21,59)	n=32 17,51 (12,82-25,49)
P	P <sub>1-к</sub> < 0,005	P <sub>2-к</sub> < 0,005		
ГТ, ммоль/хв/г Нв	n=15 140,63 (68,25-254,24)	n=9 140,93 (105,3-204,13)	n=13 164,6 (141,6-234,38)	n=32 169,76 (125,56-224,75)
P				

\* - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність

Тобто, додаткова терапевтична дія має бути спрямована в першу чергу на хворих із РП і має нормалізувати гематологічні зрушення, сприяти зниженню інтоксикації, окислювального стресу, нормалізації білкового обміну і відновленню антиоксидантної відповіді.

З урахуванням попередніх наукових дослі-

джень та визначених клініко-біохімічних змін було розроблено схему додаткового патогенетичного лікування. У хворих із РП при наявності ССЗВ від початку лікування доцільно призначати Апротинін з метою зниження інтоксикації та вираженості окислювального стресу, а через 1 місяць від початку лікування призначати ГЦГД

протягом 10 діб щоденно, потім ГЦГД застосовувати через день в комбінації із проведенням лазеротерапії протягом 10 діб.

У пацієнтів із РП без ССЗВ слід одразу застосовувати ГЦГД в такому ж режимі, потім, після завершення курсу – в комбінації із лазеротерапією.

### Висновки

У пацієнтів без РП відзначаються незначні гематологічні зрушення, незначне зростання реактивів гострої фази запалення та невиражені зміни в білковому обміні, але підвищувалися маркери окислювального стресу за рахунок продуктів перекисного окислення білків (спонтанного і індукowanego).

У хворих із РП відзначаються виразніші зрушення в гемограмі, більш низькі рівні CD<sub>4</sub><sup>+</sup> клітин, зростання реактивів гострої фази запалення, зниження рівнів альбуміну та А/Г співвідношення і зростання γ-глобулінів, зростання окислювального стресу за рахунок продуктів перекисного окислення білків і ліпідів, більш виражені зрушення, порівняно із показниками у хворих без РП, порушення адаптаційно-компенсаторних можливостей організму і зниження антиоксидантної відповіді за рахунок зниження рівнів глутатіону відновленого, активності каталази, рівня ГП.

При розвитку ССЗВ у хворих із РП поглиблюються всі гематологічні і біохімічні зрушення та окислювальний стрес і знижується рівень ГР. Зростання активності СОД та вільних SH-груп на тлі зниження активності каталази, ГП і ГР не компенсує порушення та призводить до прогресування ко-інфекції.

Для корекції клініко-біохімічних зрушень розроблено схему додаткового патогенетичного лікування із застосуванням Апротиніну, ГЦГД та лазера у хворих із РП із ССЗВ та із застосуванням ГЦГД і лазера для хворих із РП без ССЗВ.

### Література

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
2. Винокурова М.К. Индивидуализированная лазерная терапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких: автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / М.К. Винокурова. – М., 2005. – 44 с.
3. Гутинська Л.В. Вплив антиретровірусної терапії на клінічний перебіг та результати лікування хворих на конфекцію туберкульоз / ВІЛ : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / Л.В. Гутинська. – Київ, 2009. – 24 с.

4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустигина // Украинский биохимический журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5-18.
5. Каминская Г.О. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Е.В. Мартынова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 11. – С. 40-48.
6. Крижановський Д.Г. Сприйнятливості протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко // Львівський медичний часопис. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 21-25.
7. Кулинский В.И. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Шпрах В.В. [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63-65.
8. Леоненко-Бродецька О.М. Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу в інфікованих ВІЛ осіб та хворих на СНІД : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / О.М. Леоненко-Бродецька. – Київ, 2005. – 20 с.
9. Подгаєвський С.Г. Ефективність застосування інгібітору протеїнази в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом / С.Г. Подгаєвський, С.М. Куріло, М.М. Кушко [та ін.] // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2. – С. 308.
10. Справочник по лабораторным методам исследования / под редакцией Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
11. Черенько С.О. Ефективність та переносність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / С.О. Черенько, М.В. Погребна, Г.М. Росенко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4. – С. 25-30.
12. Фещенко Ю.И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии / Ю.И. Фещенко, С.Г. Ищук, Ю.А. Матвиенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 50-54.
13. Connell N.D. Control of mycobacterium tuberculosis infection by glutathione / N.D. Connell, V. Venketaraman // Recent Pat. Antiinfect. Drug. Discov. – 2009. – № 4 (3). – P. 214-226.
14. Gouripur T. Comparison of lipid peroxidation product and enzymatic antioxidants in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients with and without human deficiency virus infection / T. Gouripur, P.B. Desai, A. Vani [et al.] // Int. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3. – P. 391-397.
15. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon press, 1999. – 320 p.
16. Harries A.D. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings / A.D. Harries, R. Chimzizi, R. Zacharian // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9514. – P. 944-945.
17. Lamsal M. Evaluation of lipid peroxidation product, nitrite and antioxidant levels in newly diagnosed and two months follow-up patients with pulmonary tuberculosis / M. Lamsal, N. Gautam, N. Bhatta [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – Vol. 38 (4). – P. 695-703.
18. Laureillard D. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial / D. Laureillard, O. Marcy, Y. Madec [et al.] // AIDS. – 2013. – Vol. 27(16). – P. 2577-2586.
19. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // Biomedical Science, Engineering and technology. – 2012. – Vol. 1. – P. 151-164.
20. Shleicher G.K. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia / G.K. Shleicher, V. Herbert, A. Brink [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – № 28. – P. 688-692.

### Резюме

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ КО-ИНФЕКЦИИ  
Ясинский Р.Н.

Ключевые слова: ВИЧ / СПИД-ассоциированный впервые диагностирован туберкулез легких, вариант течения, врачебная тактика.

В литературе определено существенную роль в течении туберкулеза и ВИЧ/СПИДа биохимических изменений. Определено положительное влияние Апротинина, Глутамил-цистеинила-глицина динатрия и лазера на динамику клинико-биохимических показателей и не достаточно изучено влияние биохимических показателей на течение ко-инфекции. Цель. Определить варианты течения впервые диагностированного ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза легких с учетом клинических, рентгенологических, иммунологических, гематологических и биохимических изменений и определить тактику лечения пациентов в зависимости от варианта течения. Материалы и методы. Обследовано 39 пациен-

тов с ко-инфекцией, использовались клинические, рентгенологические, иммунологические, гематологические и биохимические исследования. Результаты. С учетом ФР прогрессирования определено варианты течения ко-инфекции: без РП при наличии 0-1 ФР, РП из ССВО при наличии 2-4 ФР, РП без ССВО при наличии 2-3 ФР. У пациентов без РП определялись незначительные гематологические изменения, незначительно увеличение реактантов острой фазы воспаления и невыраженные изменения в белковом обмене, но повышались уровни маркеров окислительного стресса за счет продуктов перекисного окисления белков (спонтанного и индуцированного). У больных из РП определяются выраженные изменения в гемограмме, более низкие уровни CD<sub>4</sub><sup>+</sup> клеток, увеличение реактантов острой фазы воспаления, усугубляется белковый обмен, повышаются уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов и происходит снижение антиоксидантного ответа за счет снижения уровней глутатиона восстановленного, активности каталазы, уровня ГП. При развитии ССВО у больных с РП усугубляются все гематологические и биохимические показатели и окислительный стресс. Вывод. Для коррекции клинко-биохимических нарушений разработана схема дополнительного патогенетического лечения с использованием Апротинина, ГЦГД и лазера у больных с РП с ССВО и с использованием ГЦГД и лазера у больных с РП без ССВО.

### **Summary**

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HIV / AIDS-RELATED PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE VARIANT OF CO-INFECTION CLINICAL COURSE

Yasinskiy R.N.

Key words: HIV / AIDS-related pulmonary tuberculosis, co-infection, biochemical changes, therapy.

The literature identifies a significant role of biochemical changes in the clinical course of tuberculosis (TB) and HIV / AIDS. The latest reports have defined positive effects of aprotinin, glutamyl-cysteinyl-glycine disodium and laser on the dynamics of clinical and biochemical parameters, while the impact of biochemical parameters produced on the course of co-infections is still being little studied. Purpose: to identify options of the clinical course of newly diagnosed HIV / AIDS-associated pulmonary TB based on clinical, radiological, immunological, hematological and biochemical changes and to determine effective therapeutic approaches depending on the types of the course. Materials and methods. The study involved 39 patients with the co-infection. Relevant clinical, radiological, immunological, hematological and biochemical studies were used. Results. Taking into consideration the risk factors of progression there were detected two variants of the co-infection course: without RF in the presence of 0-1 risk factors, RF (rheumatoid factor) of SIRS in the presence of 2-4 risk factors, RF without SIRS in the presence of 2-3 risk factors. The patients without RF were observed to have minor hematologic changes, slightly increased amount of reactants of acute inflammation phase and no marked changes in protein metabolism, but increased levels of markers of oxidative stress due to proteins peroxidation (spontaneous and induced). The patients of RF showed marked changes in hemogram, lower levels of CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cells, an increase in the reactants of the acute phase of inflammation, exacerbated protein metabolism, increased levels of by-products of protein and lipid peroxidation and the decline in antioxidant response by lowering the levels of glutathione reduced, catalase activity, the Hb level. With the development of SIRS in patients with RF all hematological and biochemical parameters and oxidative stress worsened. Conclusion. In order to correct clinical and biochemical derangements there has been worked out a scheme of additional pathogenetic therapy with aprotinin, glutamyl-cysteinyl-glycine disodium and laser in patients with RP with SIRS and using GTSGD and laser for patients with RF without SIRS.

## Клінічна медицина №2

**(хірургія, акушерство та гінекологія, урологія, ЛОР хвороби, травматологія, онкологія, офтальмологія)**

УДК: 616.423 – 007 – 053.2 – 08 : [617.51+617.53

**Бензар І.М.**

### **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЛІМФАТИЧНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

*Вступ. Різноманітна локалізація та клінічні прояви ЛМ передбачають індивідуальний діагностичний та лікувальний підхід у кожному клінічному випадку. Мета дослідження: встановлення методів діагностики та лікувальної тактики у дітей раннього віку з ЛМ. Матеріали і методи. Дослідження включає 62 дитини з ЛМ віком від 1 місяця до 5 років. В 11 пацієнтів діагностовано первинну лімфедему, у 51 – кістозні форми ЛМ. Діагноз встановлювали на основі клінічних симптомів, ультразвукового дослідження з доплерометрією та МРТ. Результати. Клінічні прояви лімфедери з'явилися при народженні у всіх пацієнтів. Кістозні ЛМ у 15,7% діагностовано пренатально, у 29,4 % – відразу після народження, у 45,1% - в перші 2 роки життя. Для пацієнтів з лімфедерою застосовували консервативне лікування, яке полягало у комплексі лімфодренажних заходів та компресійного одягу. У 41 пацієнта віком від 6 місяців до 5 років проведено від 1 до 8 сесій імунотерапії ОК-432. Відмінний та добрий результат лікування досягнуто у 33 (80,5%) випадків. У 4-х дітей з компресією верхніх дихальних шляхів виконана резекція кіст, трахеостомія та інтраопераційне введення ОК-432. Хірургічне видалення кістозних ЛМ виконано у 5 пацієнтів з рецидивним запаленням (n=3) та масивним крововиливом в порожнину кістки (n=2). Висновки. Ультразвукова діагностика ЛМ є скринінговим методом, для уточнення діагнозу, визначення структури необхідне МРТ. Основним способом лікування кістозних ЛМ є склеротерапія. Лікування первинної лімфедери у дітей раннього віку є виключно консервативним.*

Ключові слова: лімфатичні мальформації, первинна лімфедема, склерозуюча терапія, ОК-432

*Зв'язок з науково-дослідними програмами: є частиною науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії «Розробити і удосконалити патогенетично обґрунтовані хірургічні мініінвазивні та комбіновані методи лікування судинних мальформацій у дітей раннього віку», № держреєстрації 0113U004671*

#### **Вступ**

Лімфатичні мальформації (ЛМ) є найбільш частими формами вроджених судинних мальформацій і можуть виникати самостійно або в комбінації з іншими формами судинних мальформацій [1]. Якщо розвиток порушується на ранніх стадіях лімфангіогенезу, виникає кістозна форма ЛМ; у випадку порушення у більш пізніх періодах ангіогенезу формується лімфедема. Частота ЛМ складає від 1 на 6000 до 1 на 16000 живих новонароджених [2], частота первинної лімфедери – від 1 : 6000 до 1 : 10000 живих новонароджених дітей [3].

Кістозні ЛМ являють собою дефект лімфатичних структур, що характеризується наявністю кіст різного діаметру, які виникають внаслідок порушення зв'язку лімфатичних судин з венозними. Впаданням основних лімфатичних колекторів в шийні вени можна пояснити найчастішу локалізацію ЛМ в ділянці голови і шиї. Іншим великим лімфатичним колектором є лімфатична цистерна, відповідно, ЛМ великих розмірів вини-

кають в заочеревинному просторі.

Лімфедема – це прогресуючий та переважно безболісний набряк периферичних тканин – кінцівок, голови і шиї, грудної клітки, зовнішніх статевих органів і є наслідком зменшення об'єму транспорту лімфи.

Клінічний діагноз судинних аномалій може бути складним навіть для міждисциплінарних спеціалізованих центрів, оскільки ці ураження можуть маскувати одне одного і деякі злоякісні новоутворення [4]. Тому необхідно чітко визначити об'єм необхідних діагностичних маніпуляцій у пацієнтів з ЛМ.

Єдиного стандартизованого підходу у лікуванні ЛМ не визначено. У найбільш новому системному огляді літератури, який включає 1205 пацієнтів і 41 статтю [5], відмічено, що найчастіше автори приводять результати лікування з використанням склерозуючих середників (41%), дещо рідше – лише хірургічне видалення (39%) або хірургічне видалення у комбінації з іншими маніпуляціями (20%). Для лікування лімфедери у дітей раннього віку застосовують виключно

консервативний підхід [6].

Враховуючи різноманітність локалізації, клінічних проявів, виникнення ускладнень, необхідний індивідуальний підхід у кожному клінічному випадку, використовуючи як більш консервативний підхід, такі хірургічне втручання. Важливим є не лише вибір способу лікування. Для досягнення найкращого результату потрібно також визначити оптимальний термін проведення втручання.

Плануючи лікувальну тактику, необхідно враховувати високий ризик рецидиву. Рецидиви зазвичай є результатом невірно спланованого лікування, часто виникають після неповної резекції, яка провокує швидкий ріст мальформації [7].

### Мета дослідження

Встановлення найбільш інформативних методів діагностики ЛМ та визначення оптимальної лікувальної тактики різних форм ЛМ у дітей раннього віку.

### Матеріали і методи дослідження

Протягом січня 2011 року – січня 2014 року на базі Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» та Національного медичного університету імені О.О.Богомольця знаходилося на лікуванні 62 дитини з ЛМ віком від 1 місяця до 5 років. Згідно класифікації 2014 року, прийнятої у Мельбурні, Австралія, ЛМ поділяли на кістозні форми (макрокістозні, мікрокістозні та змішані) та первинну лімфедему. Комбіновані та синдромальні форми ЛМ у дане дослідження не включено. В 11 пацієнтів діагностовано первинну лімфедему, у 51 – кістозні форми ЛМ. Лімфедема локалізувалася в ділянці нижніх кінцівок (n=7; 63,6%), нижніх кінцівок і зовнішніх статевих органів (n=2; 18,2%), верхніх кінцівок (n=2; 18,2%), ураження обох кінцівок відмічалася у двох пацієнтів (18,2%).

За локалізацією кістозних форм ЛМ переважала анатомічна ділянка голови і шиї, n= 41 (80,4%), також уражалась грудна стінка, n= 3 (5,9%), заочеревинний простір, n= 4 (7,9%), нижні кінцівки, n= 2 (3,9%), верхня кінцівка, n= 1 (1,9%).

Діагноз встановлювали на основі клінічних симптомів, ультразвукового дослідження з доплерометрією та МРТ. При УЗ-дослідженні використовували апарат «Philips», лінійний датчик 10 MHz у чорно-білому режимі, режимі кольорового доплерівського сканування (КДС) та частково у режимі Доплера. У всіх дітей обстеження проводилося без седації. При УЗ скануванні визначали наступні характеристики: структура новоутворення, ехогенність кіст, наявність ковтоку в порожнинах та у стінках, супутні венозні мальформації. МРТ виконували у різних діагностичних закладах з використанням апарату 1,5 Тесла. Оцінювали результати в режимі T1 і T2.

У 41 пацієнта проведена склерозуюча терапія з використанням препарату ОК-432. Обстеження перед початком лікування включало: збір анам-

незу та фізикальне обстеження із визначенням стадії процесу, фотографування, аналіз сечі, ЕКГ, аналіз крові (лейкоцити, гематокрит, тромбоцити, ШОЕ, сечовина, креатинін, лужна фосфатаза, АСТ, АЛТ, білірубін). Такий же об'єм лабораторних досліджень та УЗ-контроль проводили через 14 днів, 1, 2 і 6 місяців після кожної маніпуляції. Процедура проводилась під загальним знечуленням в умовах операційної. Лікування полягало в пункції кісти, аспірації вмісту та введенні в порожнину ОК-432. У випадку складної локалізації кіст використовували динамічний УЗ-контроль в умовах операційної. Доза препарату під час кожної маніпуляції становила 1 – 2 KE (0,01 – 0,02 мг), інтервал між процедурами складав два-шість місяців. Результат лікування оцінювали за даними радіологічного дослідження у відсотках зменшення об'єму ЛМ: відмінний (90-100 % зменшення в об'ємі), добрий (60-89 %), задовільний (20-59 %) та відсутній (0-19 %). Вважали, що клінічного успіху досягнуто при відмінному та доброму результаті.

У 5 пацієнтів проведено хірургічне втручання та інтраопераційне введення ОК-432, у 5 пацієнтів – хірургічне видалення ЛМ.

Лікування первинної лімфедери у дітей раннього віку полягало у використанні лімфодренажного мануального та апаратного дренажа, компресійного одягу та компресійного нічного биндажу. Результат лікування лімфедери оцінювали у зменшенні щільності поверхневих тканин, зменшення різниці об'єму кінцівок, зменшення частки інфекційних ускладнень.

Період спостереження складав від 6 до 38 місяців (в середньому, 20,2 місяця).

### Результати та їх обговорення

ЛМ є вродженою вадою, проте лише половина ЛМ маніфестує при народженні, до 90 % проявляються протягом перших двох років життя дитини [8], інколи, особливо у випадку обширних уражень, кістозні форми ЛМ діагностують під час пренатального УЗ сканування. Клінічні прояви лімфедери з'явилися при народженні у всіх пацієнтів нашого дослідження. Кістозні форми у 8 дітей (15,7%) діагностовано пренатально, під час УЗ сканування, у 15 пацієнтів діагностовано відразу після народження (29,4 %), у перші 2 роки життя у 23 (45,1%) дітей, у 5 (9,8%) дітей – у віці від 2-х до 5 років. Обструкція верхніх дихальних шляхів ускладнила перебіг захворювання у 8 дітей (15,7%), що клінічно проявлялося стридором від народження та ускладнилось дихальною недостатністю, що потребувала трахеостомії у 4-х дітей. Косметичні дефекти наявні у всіх пацієнтів, також спостерігалась транзиторна дизфагія з необхідністю зондового годування понад 2 тижні (n=3, 5,9%) та порушення артикуляції мови (n=4, 7,8%).

При поступленні в клініку обстеження пацієнта розпочинають з ультразвукової діагностики. Патогномонічною ознакою кістозних ЛМ є наяв-

ність гіпо- або анехогенних кіст, виповнених рідинним вмістом з наявністю тонких перетинок. Кровоток у власне кістах відсутній, а у перетинках визначається [9]. Проте ці ознаки не властиві дрібнокістозним формам лімфатичних мальформацій, які внаслідок наявності множинних перетинок візуалізуються як гіперехогенні структури [10], у яких також може визначатися кровоток. У випадку крововиливу у порожнину кісти змінюється її ехогенна структура. Проте, навіть у до-свідчених руках, диференційний діагноз з венозними мальформаціями не завжди простий.

MPT візуалізація у режимах T1 і T2 є золотим стандартом діагностики судинних мальформацій з повільним плином крові [11]. У режимі T1 і T2 можна визначити анатомічні співвідношення між судинними ураженнями і сусідніми органами [12]. Для кістозних ЛМ характерний високий сигнал у режимі T2. Внутрішні ділянки з низьким сигналом в режимі T1 і T2 свідчать про крововилив в порожнину кісти. Недостатній об'єм обстеження перед початком лікування може бути причиною помилкового діагнозу та важких ускладнень. У пацієнтів із складною анатомічною локалізацією і значною площею розповсюдження процесу (n=3) MPT виконували перед кожною процедурою. За результатами MPT, кістозні ЛМ розподілялися на макрокістозні (утворені кістами, діаметр яких перевищує 2 см<sup>3</sup>), мікрокістозні (утворені кістами діаметром менше 2 см<sup>3</sup>), та змішані, у яких мікрокістозний компонент перевищував 50%).

MPT кінцівок при лімфедемі дозволяє провести диференційний діагноз з ліпедемою, венозними мальформаціями, гіпертрофією м'яких тканин. Для лімфедемі характерно потовщення підшкірної клітковини, яка має вигляд «медових стільників».

Лікувальна тактика у пацієнтів визначалась формою ЛМ. Для усіх пацієнтів з первинною лімфедемою застосовували консервативне лікування, яке полягало у комплексі лімфодренажних заходів, компресійного одягу та компресійного нічного биндажу. Для дітей першого року життя основним способом лікування є мануальний дренаж, що являє собою спеціальну масажну техніку, при якій використовується дозований тиск для стимуляції току лімфи, перерозподілу рідини, що має за мету зменшення об'єму кінцівки [13]. Пневматичний апаратний лімфодренаж є наступним кроком у лікуванні, який ми застосовуємо у дітей старше трьох років. Особливостями проведення процедури у дітей раннього віку є підбір манжет індивідуального розміру, низький тиск (30-40 мм рт. ст) та коротка тривалість сеансу (10 – 15 хвилин). Індивідуальний компресійний трикотаж необхідний дітям старше 1 року. Для забезпечення тривалої компресії важливо використовувати якісні біоматеріали, оскільки компресійні пов'язки, накладені невірно, можуть бути марними або навіть шкідливими. Оптимальною є III ступінь компресії (30 – 60 мм рт. ст.).

Биндаж з використанням еластичних бинтів у дітей може бути потенційно небезпечним, оскільки компресія є нерівномірною і можлива травма лімфатичних судин в місцях більш високого тиску.

Результатом консервативного лікування є пом'якшення шкіри та зменшення індурації підшкірної клітковини у всіх пацієнтів, відсутність інфекційних ускладнень, зменшення різниці об'єму кінцівок (в середньому, на 1,8 см).

Лікування слід розпочинати якомога раніше, оптимально з 3-х місячного віку дитини, оскільки хронічний застій лімфи спричинює незворотні структурні зміни в шкірі і підшкірній клітковині. Значно кращі результати нами отримано у трьох дітей, у яких лікування розпочато у перше півріччя життя. Причиною пізнього початку терапії є пізнє звертання пацієнтів.

Роль фармакологічних середників у лікуванні лімфедемі не доведена, тому жодні медикаментозні середники нами не використовувались.

У 42 пацієнта з кістозними ЛМ нами використано локальне введення препарату ОК-432.

Ефективність і безпечність препарату ОК-432 для лікування ЛМ відмічено у багатьох публікаціях зарубіжних авторів. У найбільшому рандомізованому дослідженні, що охоплювало 27 педіатричних центрів у США, успішного результату досягнуто у 94 % (n=79) пацієнтів з макрокістозною формою ЛМ та у 63 % (n=40) із змішаною формою ЛМ [14]. ОК-432 являє собою ліофілізований низько вірулентний *Streptococcus pyogenes* групи А, інкубований з пеніциліном. ОК-432 є нетоксичним антинеопластичним препаратом завдяки імуностимулюючій активності, який був розроблений в Японії у пізні 1960-ті як протипухлинний засіб. В основі механізму дії препарату лежить індукція запалення з наступною активацією цитокінів і апоптозом клітин, які утворюють внутрішню вистилку кіст [15]. Під час лікування ОК-432 рівень інтерлейкіну-6 зростає у 25 разів порівняно з вихідними значеннями [16]. Запалення, яке викликає ОК-432, не супроводжується пошкодженням навколишніх структур і формуванням рубців [15]. Тому ОК-432 не являється класичним склерозуючим середником, а його використання отримало назву імунотерапії [14].

Результати лікування з використанням ОК-432 наведено у таблиці 1.

У 41 пацієнта віком від 6 місяців до 5 років проведено 112 сесій імунотерапії ОК-432, від 1 до 8 для кожного пацієнта (в середньому, 2,48). Найчастіше маніпуляція використовувалась при локалізації ЛМ в ділянці голови і шиї, що пояснюється їх найбільшою розповсюдженістю, а також з міркувань косметичного результату. Після проведеного втручання дитина знаходилась в стаціонарі одну або дві доби. Телефонна підтримка індивідуально кожного пацієнта здійснювалась через 24 години, 3-5 та 14 днів після виписки із стаціонару. Батьки амбулаторно вели щоденник, де документували щоденну темпера-

туру, біль, еритему, набряк протягом 20 днів після кожної сесії ін'єкцій. Ускладнення, що унеможливило подальше лікування – шкірна алергічна реакція – виникло в одного пацієнта (2,4%). Запальна відповідь на локальне введення препа-

рату ОК-432 включала гарячку, набряк, еритему, помірний дискомфорт та слабкість. Для купування зазначених симптомів використовували нестероїдні протизапальні препарати.

Таблиця 1.  
Результати лікування кістозних ЛМ з використанням ОК-432 склеротерапії у 41 пацієнта

Локалізація і вид ЛМ	Результат лікування				Загалом
	відмінний (90%–100% зменшення об'єму)	добрий (60%–89% зменшення об'єму)	задовільний (20%–59% зменшення об'єму)	відсутній (0%–19% зменшення об'єму)	
Голова і шия					
Однобічні макрокістозні	8	-	-	-	8
Однобічні змішані		3			15
Двобічні змішані	11	4	1	-	5
Двобічні мікрокістозні	-	-	1	-	4
			2	2	
Інші (грудна стінка, заочеревинний простір, кінцівки)	3	4	2	-	9
<b>Загалом</b>	22 (53,7%)	11 (26,8%)	6 (14,6 %)	2 (4,9 %)	41(100%)

Аналіз до лікування, конкурентний і після лікування показав істотну зміну після першої сесії лікування ОК-432 в кількості тромбоцитів ( $P<.005$ ) та ШОЕ ( $P<.001$ ); ніяких інших істотних відхилень не відмічалось. Після закінчення лікування ці показники істотно не відрізнялись від показників до лікування ( $P=0,57$ ,  $P=0,10$ ). Локальні за загальні ознаки запалення спостерігались у більшості дітей (80,4%), необхідність у повторній госпіталізації з приводу значного набряку виникла у 4-х випадках (3,6%) з проведених 112 втручань. За результатами, представленими в таблиці видно, що клінічного результату, що відповідає відмінній та добрій редукції об'єму, досягнуто у 33 (80,5%) випадків. Результат лікування визначається не лише розміром кіст, що формують ЛМ, він залежить також від анатомічної локалізації та розповсюдженості процесу. Найкращого результату досягнуто при ЛМ в ділянці голови і шиї, у яких переважав макрокістозний компонент та однобічне ураження, а також при макрокістозних ЛМ грудної стінки. У п'яти пацієнтів (12,2%) з макрокістозною формою відмінний результат отримано уже після першої процедури. Добрий результат лікування у пацієнтів із змішаною формою ЛМ можна пояснити здатністю препарату проникати через оболонку кіст. Найгірше реагують на лікування дрібнокістозні форми обличчя з двобічним ураженням.

У 4-х пацієнтів з компресією верхніх дихальних шляхів виникла необхідність у трахеостомії. Особливістю проведення операційного втручання було видалення частини кістки по передній поверхні шиї та інтраопераційне введення ОК-432. Операційне втручання виконано у періоді новонародженості у двох пацієнтів, в одного у віці 4 місяців та в одного у віці 8 місяців. Інтраопераційне введення ОК-432 застосовано також при видаленні заочеревинної ЛМ великих розмірів, коли повне видалення кіст було неможливим.

Хірургічне лікування проведено у 5 пацієнтів цієї групи, показанням до якого були рециди-

вуюче запалення ( $n=3$ ) та масивний крововилив в порожнину кістки, що затруднило передопераційну діагностику ( $n=2$ ). Ускладненнями хірургічного лікування були рецидив ( $n=1$ ) та пошкодження гілки лицевого нерва з тимчасовою втратою функції ( $n=1$ ).

### Висновки

ЛМ є вродженими мальформаціями, які можуть бути діагностовані пренатально, проявлятися відразу після народження або в інші вікові періоди.

Ультразвукова діагностика ЛМ є скринінговим методом, для уточнення діагнозу, визначення структури необхідне проведення МРТ.

Лікування кістозних форм ЛМ доцільно розпочинати з локального введення склерозуючих середників. Найкращі результати лікування і мінімальний ризик рецидиву у великокістозних ЛМ.

Лікування первинної лімфедими у дітей раннього віку є виключно консервативним, яке необхідно розпочинати якомога раніше.

### Література

1. Lee B.B. Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice / Lee B.B., Bergan J., Rockson S.G. – Springer-Verlag London Limited, 2011 – 599 p.
2. Churchill P. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review / P. Churchill, D. Otal, J. Pemberton [et al.] // J of Pediatr Surg – I 2011 – V. 46 – P. 912–922.
3. Rockson S.G. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease / S.G. Rockson // J Am Coll Cardiol. – 2008 – V. 52, № 10 – P. 799–806.
4. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // Pediatr Radiol. – 2010. – V. 40, № 6 – P. 895–905.
5. Adams M.T. Head and Neck Lymphatic Malformation Treatment. A Systematic Review / M.T. Adams, B. Saltzman, J.A. Perkins // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2012 – V. 147 – P. 627–639.
6. Tretbar L.L. Lymphedema: diagnosis and treatment / [L.L. Tretbar, Ch. L. Morgan, B.B. Lee et al.] // Springer-Verlag London Ltd, 2008 – 73 p.
7. Mulliken J.B. Mulliken & Young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / J.B. Mulliken, P.E. Burrows, S.J. Fishman [et al.]. – 2nd ed. – Oxford University Press. – 2013 – P. 327–627.
8. Acevedo J.L. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review / J.L. Acevedo, R.K. Shah, S.E. Brietzke // Otolaryngology Head and Neck Surgery. – 2008. – Vol. 138 (4). – P. 418–424.

9. Paltiel H.J. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis / H.J. Paltiel, P.E. Burrows, H.P. Kozakewich [et al.] // *Radiology*. – 2000. – V. 214 – P. 747–754.
10. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // *Pediatr Radiol*. – 2010. – V. 40, № 6. – P. 895-905.
11. Konez O. Magnetic resonance of vascular anomalies / O. Konez, P.E. Burrows // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. – 2002. – Vol. 10 (2). – P. 363-388.
12. Dubois J. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group / J. Dubois, L. Garel // *Pediatr Radiol*. – 1999. – V. 29. – P. 879-893.
13. Kasseroller R.G. The Vodder School: the Vodder method / R.G. Kasseroller // *Cancer*. – 1998. – V. 83, № 12 – P. 2840-2842.
14. Smith M.C. Efficacy and Safety of OK-432 Immunotherapy of Lymphatic Malformations / M.C. Smith, M.B. Zimmerman, D.K. Burke [et al.] // *J Laryngoscope*. – 2009. – V. 119. – P. 107-115.
15. Ogita S. OK 432 therapy for unresectable lymphangiomas in children / S. Ogita, T. Tsuto, E. Deguchi [et al.] // *J Ped Surg*. – 1991. – V. 26 – P. 263-270.
16. Wiegand S. Analysis of Cytokine Levels in Human Lymphangiomas / S. Wiegand, B. Eivazi, S. Sel [et al.] // *In vivo*. – 2008. – V. 22 – P. 253-256.

### Резюме

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФАТИЧЕСКИХ МАЛЬФОРМАЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Бензар И.Н.

Ключевые слова: лимфатические мальформации, первичная лимфедема, склерозирующая терапия, ОК-432

Разнообразие локализации и клинических проявлений ЛМ предусматривает индивидуальный диагностический и лечебный подход в каждом клиническом случае. Цель исследования: установление методов диагностики и лечебной тактики у детей раннего возраста с ПМ. Материалы и методы. Исследование включает 62 ребенка с ЛМ в возрасте от 1 месяца до 5 лет. В 11 пациентов диагностировано первичную лимфеду, в 51 - кистозные формы ЛМ. Диагноз устанавливали на основании клинических симптомов, ультразвукового исследования с доплерометрией и МРТ. Результаты. Клинические проявления лимфедемы появились при рождении у всех пациентов. Кистозные ЛМ у 15,7% диагностированы пренатально, у 29,4% - сразу после рождения, в 45,1% - в первые 2 года жизни. Для пациентов с лимфедемой применяли консервативное лечение, заключающееся в комплексе лимфодренажных мероприятий и компрессионной одежды. В 41 пациента в возрасте от 6 месяцев до 5 лет проведено от 1 до 8 сессий иммунотерапии ОК-432. Отличный и хороший результат лечения достигнут у 33 (80,5%) случаев. В 4-х детей с компрессией верхних дыхательных путей выполнена резекция кист, трахеостомия и интраоперационное введение ОК-432. Хирургическое удаление кистозных ЛМ выполнено у 5 пациентов с рецидивирующим воспалением (n = 3) и массивным кровоизлиянием в полость кисты (n = 2). Выводы. Ультразвуковая диагностика ПМ является скрининговым методом, для уточнения диагноза, определения структуры необходимо МРТ. Основным способом лечения кистозных ЛМ является склеротерапия. Лечение первичной лимфедемы у детей раннего возраста является исключительно консервативным.

### Summary

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND THERAPY OF LYMPHATIC MALFORMATIONS IN YOUNG CHILDREN

Benzar I. N.

Key words: lymphatic malformations, primary lymphedema, sclerotherapy, OK-432.

Introduction. Variety of localization and clinical manifestations of lymphatic malformations (LM) provides an individual diagnostic and therapeutic approach in each clinical case. Objective: to establish methods of diagnosis and therapeutic policy for young children with primary lymphedema (PM). Materials and methods. The study includes 62 children with LM aged from 1 month to 5 years. 11 patients were diagnosed to have primary lymphedema (PL), and 51 patients had cystic LM. The diagnosis was based on subjective and objective clinical findings, results of US scanning, Doppler ultrasonography, and MRI. Results. Clinical manifestations of lymphedema appeared at birth in all the patients. Cystic LM was diagnosed prenatally in 15.7% of the cases, in 29.4% of the cases immediately after birth, and in 45.1% of the cases in the first 2 years of life. The patients with lymphedema underwent the conservative treatment, consisting in the complex lymphatic drainage measures and wearing compression clothing. 41 patients aged 6 months to 5 years passed through from 1 to 8 sessions of OK-432 immunotherapy. Excellent and good treatment outcome was achieved in 33 (80.5%) of the cases. Conclusions. Ultrasound diagnosis of PM is a screening technique for making more accurate diagnosis, while to determine the structure the MRI is required. The main method of cystic LM therapy is sclerotherapy. The treatment of primary lymphedema in small children should be conservative only.

УДК618.36 – 06 : 616.155.194] – 056.7 – 07 – 08

**Запорожан В.М., Анчева І.А., Микитенко Д.О., Євдокимова В.В.**

## **ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНАЦІЯ АНГІОГЕНЕЗУ ПРИ ФОРМУВАННІ ДЕЦИДУАЛЬНОЇ ТКАНИНИ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

Одеський національний медичний університет

Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

Військово-медичний клінічний центр південного регіону, м. Одеса

*Метою дослідження була оцінка експресії гену VEGFA у плацентарній тканині жінок, що страждали протягом вагітності на залізодефіцитну анемію. Дослідження проведене на базі пологового будинку №2 (м. Одеса) протягом 2012-2013 рр. Обстежено 100 породіль, були виділені наступні клінічні групи: I група – плаценти від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (n=20); II група – плаценти від жінок з анемією вагітних в анамнезі (n=40); III група – плаценти від жінок з дисфункцією плаценти і анемією в анамнезі (n=40). Показано, що хронічна гіпоксія, яка виникає при залізодефіцитній анемії, негативно впливає на процеси формування децидуальної тканини. Доведено, що експресія гену VEGFA зростає у вагітних з проявами залізодефіцитної анемії у 5,1-10,8 разів. Ці зміни ведуть до нерівномірного збільшення інтенсивності експресії білку VEGFA в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.*

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, дисфункція плаценти, ангіогенез.

*Виконане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Одеського національного медичного університету МОЗ України "Молекулярно-генетичні та екологозалежні механізми розвитку пухлин репродуктивної системи: шляхи удосконалення діагностики, лікування і профілактики" (№ держреєстрації 0102U006588).*

Вагітність - фізіологічний процес, під час якого діють особливі механізми, які регулюють взаємовідносини між алогенними організмами. Основні події, що визначають процеси формування і росту плаценти, а також виконання її бар'єрної і трофічної функцій відбуваються в зоні поділу кровотоку матері та плоду - в децидуальній оболонці плаценти [5, 7]. Як показують численні дослідження, порушення процесів активації і диференціювання клітин при формуванні децидуальної тканини сприяє розвитку акушерської та перинатальної патології [5, 6].

Загалом, у формуванні хоріона можна розрізнити три періоди: предворсинчатий (7-8-й день розвитку), період утворення ворсин (13-50-й день) та утворення котиледонів (50-90-й день). У сформованій до 140-го дня вагітності плаценті міститься 10 - 12 великих, 40-50 дрібних і 140-150 рудиментарних котиледонів. З встановленням плодово-плацентарного і матково-плацентарного кровообігу, тобто до кінця I триместру вагітності, завершується період плацентзації. Слід мати на увазі, що до цього моменту вже сформовані основні структурні елементи плаценти, але в морфофункціональному відношенні вона ще залишається незрілою [4, 6]. Перетинки (септи) добре помітні починаючи з 12 тижня вагітності. З їх розвитком (на 15-16 тижні вагітності) плацента досягає остаточної товщини (1,5 - 2 см). З цього моменту збільшення її маси відбувається головним чином за рахунок процесу гіпертрофії, а не гіперплазії [4].

При хронічній гіпоксії, причиною якої у вагітних нерідко є залізодефіцитна анемія, ризик порушення процесу плацентзації значно зростає [1-3]. Відповідно виникають передумови для розвитку дисфункції плаценти у подальші терміни вагітності.

При дефіциті заліза у вагітних виникає не тільки залізодефіцитна анемія, а й інші пору-

шення. Так, внаслідок зниження синтезу міоглобіну розвивається швидка стомлюваність, слабкість, можлива втрата апетиту, задишка і набряки, через порушення активності мієлопероксидази лейкоцитів виникають порушення імунітету. При важкій анемії порушується основна функція еритроцитів - доставка кисню до тканин організму і виникають при анемії патологічні зміни пов'язані перш за все з гіпоксією [1, 2]. Одним з таких ускладнень є дисфункція плаценти [3, 5, 6]. Дисфункція плаценти виникає в результаті порушень компенсаторно-пристосовних механізмів у плацентарній системі в поєднанні із змінами в структурі самої плаценти [3-5]. Подібні зміни можуть бути обумовлені порушеннями основних функцій плаценти – трофічної або дихальної [3, 4]. Втім, досі невідомо як саме змінюється експресія генів, які визначають активність процесів неоангіогенезу при формуванні децидуальної тканини у жінок, що страждають на залізодефіцитну анемію.

### **Мета дослідження**

Оцінка експресії гену VEGFA у плацентарній тканині жінок, що страждали протягом вагітності на залізодефіцитну анемію.

### **Матеріал та методи**

Дослідження проведене на базі пологового будинку №2 (м. Одеса) протягом 2012-2013 рр. Обстежено 100 породіль, від яких були одержані зразки плаценти. При цьому були виділені наступні клінічні групи:

I група – плаценти від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (n=20);

II група – плаценти від жінок з анемією вагітних в анамнезі (n=40);

III група – плаценти від жінок з дисфункцією плаценти і анемією в анамнезі (n=40).

Пацієнтки були відібрані залежно від показ-

ників кардіотокографії, доплерометрії матково-плацентарного кровотоку. Критеріями виключення були: багатопліддя, прееклампсія, важка екстрагенітальна патологія пацієнток (цукровий діабет, системні захворювання серцево-судинної, дихальної і травної системи), природжені і спадкові захворювання плоду.

Діагностику дисфункції плаценти проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних - естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, а також специфічних маркерів ферокінетичного статусу – феритину та трансферину, проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», «Алкор-Біо», «Вектор-Бест», Росія). При проведенні доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровоток з використанням імпульсної доплерометрії і кольорового доплерівського картування.

Виділення РНК проводилось на базі клініки репродуктивної медицини «Надія» зі зразків біоптату плаценти породіль з метою дослідження експресії генів VEGFA (OMIM 192240).

Для цього послідовно проводились наступні процедури: відбір та проведення біопсії плаценти, виділення РНК, проведення зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу.

Проведення біопсії тканини плаценти об'ємом до 1,0 мм<sup>3</sup> здійснювалось конхотомом. Фрагменти плаценти від часу взяття біоматеріалу до проведення дослідження зберігались у 10 еквівалентних об'ємах RN Alater<sup>®</sup> Solution (Ambion, USA, Cat# AM7024) за температури «-200°C».

Виділення РНК проводилося з використанням набору QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Німеччина, кат № 52304) у відповідності до протоколу виробника для виділення нуклеїнових кислот з фрагментів тканин. Для цього за рекомендацією виробника проводились наступні дії:

- відмивання біоматеріалу від RN Alater<sup>®</sup> Solution;
- розтирання шматочків тканини у рідкому азоті;
- гомогенізація розтертих фрагментів за допомогою центрифужних колонок QIAshredder (Qiagen, Німеччина) у лізуючому буфері;
- преципітація еквівалентним об'ємом 70% етанолу;
- сорбція РНК на центрифужних колонках QIAamp spin column (Qiagen, Німеччина) з наступною трикратною відмивкою та просушкою колонок;
- елюція РНК за допомогою вільної від рибонуклеаз води для молекулярних досліджень.

Характеристики виділеної РНК визначали з

використанням Nano Drop 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, США) шляхом визначення показників  $A_{260}/A_{280}$  та  $A_{260}/A_{230}$ .

Отримана РНК зберігалась при температурі «-20°C» та використовувалась для проведення зворотної транскрипції.

Зворотна транскрипція проводилась з використанням набору High-Capacity DNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, USA, Cat# 4368814) відповідно до рекомендацій виробника. Реакційна суміш для проведення зворотної транскрипції містила (з розрахунку на 1 зразок): 2 мкл 10x буферу для зворотної транскрипції, 0,8 мкл 25x суміші dNTP (по 100 мМ кожного), 2 мкл 10x суміші розсіяних (випадкових) праймерів, 1 мкл зворотної транскриптази Multi Scribe<sup>™</sup>, 4,2 мкл вільної від нуклеаз води для проведення ПЛР та 10 мкл виділеної РНК. Зворотна транскрипція проводилась з використанням ампліфікатору Applied Biosystems<sup>®</sup> 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems, USA) з наступними температурними умовами: 1. 10'@25°C; 2. 120'@37°C; 3. 5'@85°C; 4. 4C@∞. Отримана кДНК зберігалась при температурі «4-8° C» та використовувалась для оцінки експресії генів.

Оцінка експресії генів проводилась з використанням пресинтезованих Taq Man<sup>®</sup> Gene Expression Assay (Applied Biosystems, USA) методом відносної експресії. Використовували тест систему VEGFA (OMIM 192240): Cat# 4453320 – Hs 00900055\_m1, а у якості внутрішнього контролю - GAPDH (OMIM 138400) (Cat# 4331182 – Hs 99999905\_m1).

Кожен 20xTaqMan<sup>®</sup> Gene Expression Assay містив два немічені праймери (при кінцевому 1x розведенні 900нМ на праймер, при 20x стоковій концентрації 18мкМ на праймер) та один 6-FAM<sup>™</sup> мічений Taq Man<sup>®</sup> MGB зонд (при кінцевому 1x розведенні 250нМ, при 20x стоковій концентрації 5мкМ).

Реакційна суміш містила: 1.0 мкл 20xTaqMan<sup>®</sup> Gene Expression Assay, 10 мкл 10xTaqMan<sup>®</sup> Gene Expression Master Mix, 6 мкл вільної від рибонуклеаз води для ПЛР та 3 мкл кДНК, отриманої на попередньому етапі. Ампліфікація та детекція проводилась за використання ПЛР-системи у реальному часі 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США, кат. № 4351105) з програмним забезпеченням SDS 2.0,5 з наступними температурними умовами: 1. 2'@50°C; 2. 10'@95°C; 3. 60x (15'@95°C, 1'@60°C). Зчитування даних проводилось приладом на останньому етапі кожного циклу. Аналіз результатів проводився у ручному режимі за методом за  $\Delta\Delta C_t$  (дельта-дельта  $C_t$ ).

Фенотип досліджували шляхом оцінки рівня експресії VEGF непрямым стрептавидін-пероксидазним методом. Після депарафінізації шматочків тканини на скло блокували ендogenous пероксидази 3% розчином перексиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома крапля-

ми 1% BSA, промивка в PBS-буфері нанесення первинних антитіл до антигену VEGF (фірма DAKO, Данія) на одну годину. В подальшому промивають реакційне середовище в PBS - буфері і наносять вторинні антитіла, після чого знову промивають пробу в PBS-буфері, з нанесенням двох крапель комплексу стрептавідин - пероксидази та подальшою інкубацією на протязі 30 хв. Надалі здійснюється промивка і нанесення АЕС – хромоген - розчину з інкубацією від 5 до 20 хвилин, до появи коричневого забарвлення;

Статистична обробка проводилася загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (Stat SoftInc., США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна картина у групах дослідження була стереотипною. Середній вік пацієток I, II та III групи склав  $28,2 \pm 4,5$ ,  $31,2 \pm 6,8$  й  $27,2 \pm 1,8$  років відповідно ( $p > 0,05$ ). У більшості випадків вагітність була першою, а перинатальні результати – цілком задовільними. Методом вибору анестезії у пологах була перидуральна анестезія, яка прискорює дилатацію шийки матки, дозволяє ефективно знеболити пологи та зменшити рівень психоемоційної напруги, не впливаючи

значущо на матково-плацентарний кровоток.

У пацієток II групи визначалися клінічно маніфестовані ознаки залізодефіциту (залізо сироватки крові -  $11,32 \pm 0,44$  мкмоль/л, феритин -  $11,92 \pm 1,57$  нг/мл). У вагітних III групи вагітність перебігала з дисфункцією плаценти I-IIA ступеня, при чому у 8 (20,0%) пацієток гестаційний період ускладнився маловоддям, у 3 (7,5%) - низькою плацентацією, а у 9 (22,5%) породіль виник дистрес плода у I періоді пологів, який був показанням до оперативного розродження.

При аналізі експресії гену VEGFA були визначені певні відмінності між групами (рис. 1) у вигляді суттєвого зростання показника у II та III клінічній групі.

Достовірне перевищення величини цільового сигналу від амплікону над фоновою флуоресценцією і шумами (рис. 2) дозволяє за графіками наростання флуоресценції, отриманим після вирахування фону і згладжування, встановити деяке порогове значення флуоресценції (RT), однакове для всіх спільно аналізованих проб. Коректне встановлення RT (вище порога детекції, але в межах log-фази) здійснюється вручну або за допомогою програми ампліфікатора (рис. 2).

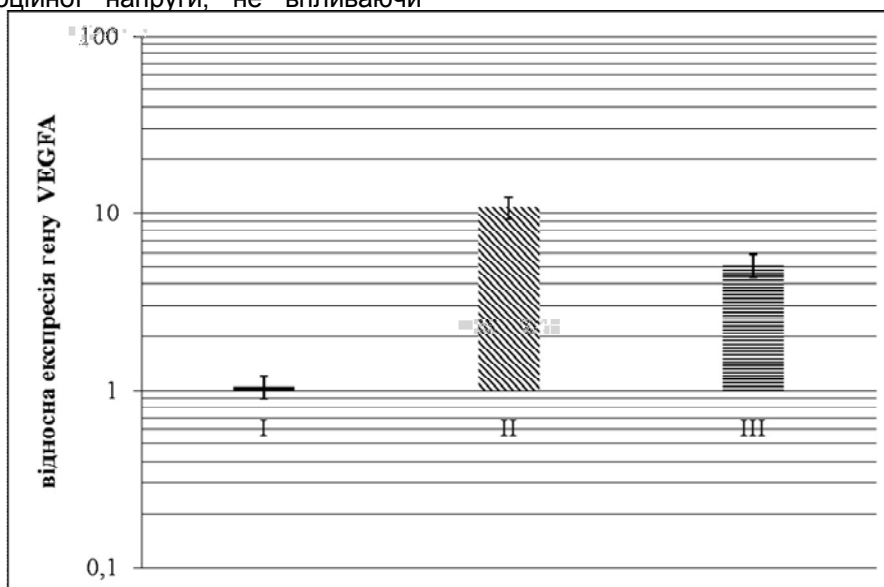


Рис. 1 Експресія гену VEGFA у плацентарній тканині.

Якщо для досліджуваних проб визначити значення порогового циклу ( $C_t$  - від англ. *Thresholdcycle* - число раундів ампліфікації, необхідне для досягнення порогового значення), то для будь-якого досліджуваного зразка  $k$  при пороговому значенні RT вірна формула:  $RT = A \times X_0 \times (1 + E_k) C_{tk}$ , де  $A$  - константа (коефіцієнт пропорційності).

З наведеної формули можна дійти висновку, що чим менша стартова кількість копій ДНК-мішені ( $X_0$ ), тим більше число циклів ампліфікації ( $C_t$ ) необхідно для досягнення порогового значення. Характеристики приладів, які най-

більш широко використовуються в клінічній діагностиці для Real-TimePCR, такі, що для детекції поодиноких копій ДНК-мішені в досліджуваній пробі потрібно 35-37 циклів ампліфікації.

Слід зазначити, що зростання експресії гену VEGFA яке спостерігалось у вагітних II та III клінічної групи цілком узгоджується з результатами імуногістохімічного дослідження. Так, у вагітних із залізодефіцитною анемією спостерігалось нерівномірне збільшення інтенсивності експресії білку VEGFA в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.

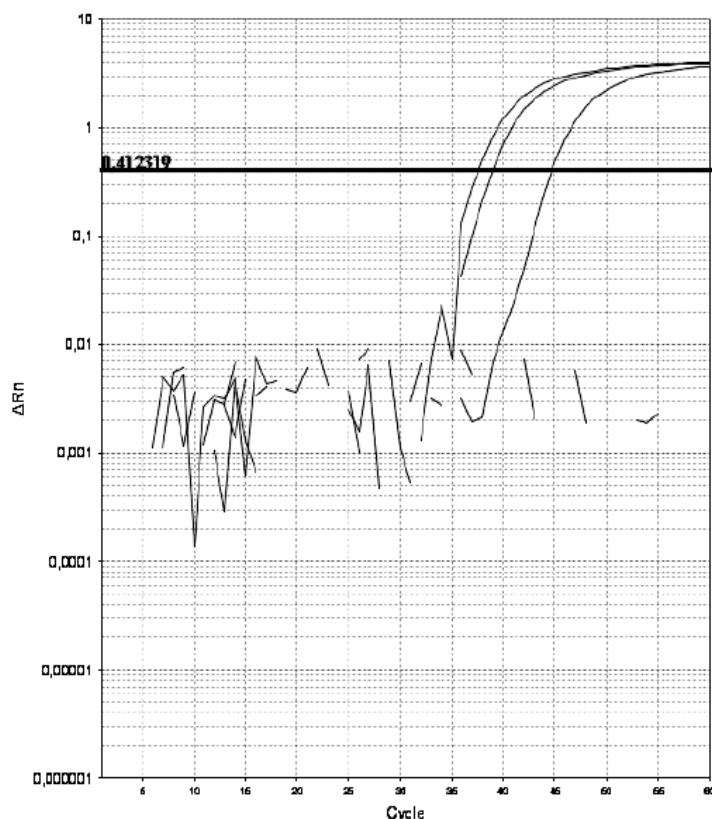


Рис. 2 Графік наростання флуоресценції при дослідженні експресії гену VEGFA у вагітної із залізодефіцитною анемією.

Таким чином, хронічна гіпоксія, що виникає при залізодефіцитній анемії, негативно впливає на процеси формування децидуальної тканини. Зниження інтенсивності ангиогенезу гілчастого типу може стати причиною вираженого дефіциту капілярів ворсин та, зрештою, до дисфункції плаценти, обумовленої недостатнім розвитком судинної мережі плаценти.

### Висновки

1. Експресія гену VEGFA зростає у вагітних з проявами залізодефіцитної анемії у 5,1-10,8 разів

2. Зміни експресії гену VEGFA ведуть до нерівномірного збільшення інтенсивності експресії білка VEGFA в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.

Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані із дослідженням цитокінового профілю при вагітності, ускладненій дисфункцією плаценти на тлі залізодефіцитної анемії.

### Література

1. Анчева І.А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І.А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 112-114.
2. Малкоч А.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. / А.В. Малкоч, Л.А. Анастасевич, Н.Н. Филатова // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 37.
3. Серов В.Н. Железодефицитная анемия в гинекологической практике: основные принципы лечения / В.Н. Серов, Н.В. Дубровина, А.А. Балушкина // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 1-4.
4. Семенова М.В. Состояние плаценты при железодефицитной анемии у беременных / М.В. Семенова, Е.Л. Баженов, Н.М. Канунникова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2007. – Т. 1, № 1-2. – С. 218-219.
5. Blackburn S. Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology / S. Blackburn PhD RN C N.Y. Saunders, 4 edition, 2012. – 768 p.
6. Chen C.P. Human placental multipotent mesenchymal stromal cells modulate trophoblast migration via Rap 1 activation / C.P. Chen, J.P. Huang, T.Y. Chu [et al.] // Placenta. – 2013. – Vol. 8 (11). – P. 532-541
7. Salomon C. Hypoxia-induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast-derived exosomes / C. Salomon, M. Kobayashi, K. Ashman [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (11). – P. 79-83.

### Реферат

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Запорожан В.М., Анчева И.А., Микитенко Д.О., Евдокимова В.В.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, дисфункция плаценты, ангиогенез.

Целью исследования была оценка экспрессии гена VEGFA в плацентарной ткани женщин, страдавших на протяжении беременности железодефицитной анемией. Обследовано 100 рожениц, были выделены следующие клинические группы: I группа - плаценты от женщин с физиологическим течением беременности и родов (n = 20); II группа - плаценты от женщин с анемией беременных в анамнезе (n = 40); III группа - плаценты от женщин с дисфункцией плаценты и анемией в анамнезе (n = 40). Показано, что хроническая гипоксия, возникающая при железодефицитной анемии, негативно влияет на процессы формирования децидуальной ткани. Доказано, что экспрессия гена VEGF у беременных с проявлениями железодефицитной анемии в 5,1-10,8 раз. Эти изменения ведут к неравно-

мерному збільшенню інтенсивності експресії белка VEGF в стенке сосудов терминальных ворсин и клетках периферического цитотрофо-бласта.

### Summary

GENETIC DETERMINATION OF ANGIOGENESIS DURING DECIDUAL TISSUE FORMATION IN PREGNANT WOMEN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Zaporozhan V.M., Ancheva I.A., Mykytenko D.O., Yevdokimova V.V.

Key words: iron deficiency anemia, placental dysfunction, angiogenesis.

The aim of this study was to evaluate the expression of the VEGFA gene in placental tissue of women who suffered from iron deficiency anemia during pregnancy. 100 pregnant women passed through the clinical examination were divided into three clinical groups: I group included placentae taken from women with physiological pregnancy and childbirth ( $n = 20$ ); II group included placentae of pregnant women with a history of anemia ( $n = 40$ ); III group included placentae from women with placental dysfunction and a history of anemia ( $n = 40$ ). It has been shown that chronic hypoxia that occurs in iron deficiency, affects the processes of formation of decidual tissue. It has been proved that the expression of the VEGF gene in pregnant women with symptoms of iron deficiency anemia is 5,1-10,8 times higher. These changes lead to an uneven increase in the intensity of VEGF protein expression in the vascular wall cells and terminal villi and cells of peripheral cytotrophoblasts.

УДК 617.55-002.3-08

**Кравців М.І., Сейфі Шейх Мохаммад Лу Мехді, Форгані Сейїд Ехсан**

### МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ НАГНОЄННЯ ЛАПАРОТОМНОЇ РАНИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Наведено клінічне вивчення ефективності мазі «Ебермін» для місцевого лікування запально-гнійних ускладнень після лапаротомії. Застосування даного препарату веде до поліпшення характеристик загоєння ран. Відзначається зменшення і зникнення больового синдрому вже на 2-3 добу від початку лікування. Значно раніше спостерігається ерадикація патогенної мікрофлори. В процесі проведення комплексного лікування нагноєнь лапаротомних ран загоєння відбувається в коротший термін.*

**Ключові слова:** лікування, ускладнення, лапаротомія, гнійна рана.

#### Вступ

Проблема післяопераційних запально-гнійних ускладнень дотепер залишається досить актуальною, особливо в невідкладній абдомінальній хірургії [2]. Найпоширенішим ускладненням раннього післяопераційного періоду є запальні ураження, а саме нагноєння післяопераційних ран, що, за даними різних авторів, спостерігається у 2-30% оперованих хворих. Частота нагноєнь лапаротомної рани досягає максимуму після операцій, що супроводжуються порушенням цілісності порожнистих органів, а також при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини [5,7]. Важливу роль в успішному лікуванні нагноєння лапаротомної рани на всіх стадіях перебігу має місцеве лікування [3,4].

#### Мета дослідження

Покращити результати лікування нагноєння лапаротомної рани.

#### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 26 хворих віком від 36 до 72 років, які знаходились на лікуванні в хірургічних відділеннях №1 та №2 2-ої міської клінічної лікарні м. Полтави з 2011 по 2014 роки з приводу нагноєння лапаротомної рани в ранньому післяопераційному періоді. Дане ускладнення виникло після невідкладних операцій з приводу: гангренозно-

перфоративного апендициту – у 5 (19,2%), перфоративної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки – у 4 (15,4%), кровоточивих виразок шлунку – у 3 (11,5%), гострої кишкової непрохідності – у 7 (26,9%), інфікованого панкреонекрозу – у 3 (11,5%), гострого деструктивного холециститу – у 3 (11,5%) та травм черевної порожнини – у 1 (3,8%) хворого.

Хворі були розподілені на дві групи: контрольну – 12 хворих (жінок – 7, чоловіків – 5) та основну – 14 хворих (жінок – 8, чоловіків – 6). За віковими параметрами, нозологічними формами та важкістю стану хворих статистично значимої відмінності між групами не було.

У комплексі лікування хворим поряд з антибактеріальною, яка призначалася з урахуванням чутливості мікрофлори, протизапальною, інфузійною, симптоматичною та органотропною терапією, проводилося місцеве лікування, суть якого полягала у накладенні медикаментозних пов'язок. Після попередньої хірургічної обробки ран та адекватного розкриття гнійника щодня 1-2 рази на добу після санації поверхні рани накладалися мазеві пов'язки. У 14 пацієнтів основної групи застосовували мазь «Ебермін» на гідрофільній основі, в 100 г якої міститься 1 мг епідермального фактора росту рекомбінантного людського (ЕФРЛ) і 1 г сульфадіазину срібла (СДС), які є активними компонентами препарату. За механізмом дії ЕФРЧ ідентичний ендегенному епідермального фактору росту, що виробляєть-

ся в організмі. СДС володіє широким спектром протимікробної дії: активний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів роду *Candida* і дерматофітів. Гідрофільна основа мазі видаляє надлишки ексудату, зменшує больові відчуття в місці нанесення, створює і підтримує необхідні концентрації діючих речовин у вогнищі ураження. У 12 хворих контрольної групи використовували мазь, що містить лише СДС в концентрації 2% («Аргосульфан»). Дозу препаратів в обох групах визначали за обширністю ураження. Місцеве лікування продовжувалося до повного загоєння рани вторинним натягом чи до накладання вторинних швів.

Ефективність лікування оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнта, об'єктивних досліджень характеру і динаміки показників загоєння ран (наявність виділень, ступінь грануляцій та епітелізації). Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:  $V = (S1 - S2) / S1 \cdot 100$ , де  $S1$  – вихідна площа рани,  $S2$  – площа рани після лікування [1]. Площу рани визначали за допомогою камери смартфона iPhone 5S та програми MOWA (mobile wound analyzer) для iOS 8. У динаміці стандартними методами досліджували кількісний і якісний склад мікрофлори до початку лікування та на 5 і 10 добу лікування [6].

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 7 (StatSoft), SPSS for Windows 16,0 (SPSS inc.) на персональному комп'ютері.

### Результати та їх обговорення

Клінічні показники ефективності застосування нашого лікування наведені в **таблиці 1**.

Таблиця 1.  
Клінічні показники перебігу ранового процесу в групах, ( $M \pm m$ )

Групи хворих	Клінічні показники					
	купірування болювого синдрому (діб)	нормалізація температури тіла (діб)	очищення ран (діб)	поява активних грануляцій (діб)	загоєння ран (діб)	Ліжко-день
Основна (n=14)	2,45±0,19	4,15±0,12	5,11±0,27	6,5±0,18	10,6±0,32	13,7±0,62
Контрольна (n=14)	3,92±0,14	7,26±0,32	8,6±0,21	9,8±0,15	16,4±0,63	19,6±0,45
Рівень достовірності (p)	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001

У хворих з нагноєннями післяопераційних ран після проведення комплексного місцевого лікування із застосуванням мазі «Ебермін» поліпшення характеристик загоєння ран відбувалось в такі терміни: до 2-3 доби від початку лікування зменшувався перифокальний набряк, до 6-7 доби істотно поліпшувалася якість грануляцій та ступінь епітелізації ран. Слід зазначити, що всі пацієнти відзначали зменшення і зникнення болювого синдрому вже на 2-3 добу від початку лікування.

Результати мікробіологічного дослідження виділень з рани хворих обох груп, представлені в таблиці 2, свідчать, що ранова інфекція після оперативного лікування на органах черевної порожнини спричинена частіше кишковою паличкою в монокультури – у 38,5 % спостережень та в асоціації із стафілококом і протеем – у 23,1 %.

Результати мікробіологічного дослідження виділень з рани хворих обох груп, представлені в таблиці 2, свідчать, що ранова інфекція після оперативного лікування на органах черевної порожнини спричинена частіше кишковою паличкою в монокультури – у 38,5 % спостережень та в асоціації із стафілококом і протеем – у 23,1 %.

Таблиця 2.  
Результати мікробіологічного дослідження

Вид мікроорганізмів	Кількість пацієнтів		
	До лікування	5-а доба	10-а доба
<i>E. coli</i>	10	2	-
<i>St. Aureus</i>	5	2	-
<i>Ps. Aeruginosa</i>	3	1	-
<i>Klebsiella</i>	2	1	-
<i>E. coli</i> + <i>St. Aureus</i>	3	-	-
<i>E. coli</i> + <i>Proteus</i>	3	-	-
Всього:	26	6	-

Після проведеного лікування на 5 добу від початку лікування у 77% пацієнтів вдалося досягти повної ерадикації мікрофлори, а до 10-ї доби після початку лікування анаеробна мікрофлора з рани не виділялась у жодного пацієнта.

Динаміка швидкості загоєння ран у хворих основної групи представлена в **таблиці 3**.

Таблиця 3.  
Швидкість загоєння ран у хворих (n = 26)

Показники ( $M \pm m$ )	Тривалість спостереження		
	До лікування	5-а доба	10-а доба
Площа поверхні рани (см <sup>2</sup> ), основна група	262,3±56,42	164,7±44,21 (p<0,001)	33,95±10,2 (p<0,001)
Швидкість загоєння рани (%), основна група	-	12,03±0,55 (p<0,001)	21,74±2,51 (p<0,001)
Площа поверхні рани (см <sup>2</sup> ), контрольна група	278,3±64,56	223,1±58,06	62,72±28,7
Швидкість загоєння рани (%), контрольна група	-	6,61±2,19	11,59±2,54

Таким чином дані планіметричного дослідження доводять, що використання мазі «Ебермін» в комплексному лікуванні нагноєння лапаротомної рани призводить до статистично значимого прискорення загоєння ран.

### Висновки

В процесі проведення комплексного лікування нагноєнь лапаротомних ран із застосуванням мазі «Ебермін» їх загоєння відбувається в короткий термін. Значно раніше спостерігається ерадикація патогенної мікрофлори.

### Література

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Абаев Ю.К. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 427 с.
2. Радзіховський А.П. Фактори виникнення ранової хірургічної інфекції / А.П. Радзіховський, О.І. Мироненко, Л.О. Сютя, [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 11-12. – С. 52.
3. Иванова Ю.В. Местное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений / Ю.В. Иванова, В.К. Логачев // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 3 (54). – С. 92-94.

### Реферат

МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАГНОЕНИЯ ЛАПАРОТОМНОЙ РАНЫ

Кравців Н.І., Сейфі Шейх Мохаммад Лу Мехди, Форгани Сейед Ехсан

Ключевые слова: лечение, осложнение, лапаротомия, гнойная рана.

Приведено клінічне дослідження ефективності мазі «Ебермін» для місцевого лікування запалено-гнійних ускладнень після лапаротомії. Застосування даного препарату призводить до покращення характеристик заживлення ран. Наблюдалось зменшення і зникнення болювого синдрому уже на 2-3 дні з початку лікування. Значно раніше визначалась ерадикація патогенної мікрофлори. В процесі проведення комплексного лікування нагноєнь лапаротомних ран заживлення відбувалось в більш короткий термін.

### Summary

Local treatment of festering laparotomic wounds

Kravtsiv M.I., Seifi Sheikh Mohammad Lou Mehdi, Forghani Seyyed Ehsan

Key words: treatment, complications, laparotomy, purulent wound.

This clinical study was aimed to detect the therapeutic effectiveness of ointment "Ebermin" for topical treatment of inflammatory and suppurative complications after laparotomy. The administration of this medicine leads to improvement of wound healing parameters. A decrease and disappearance of pain is usually observed in 2-3 days since the treatment started. Eradication of pathogenic organisms is observed much earlier. In the process of a comprehensive treatment the healing of festering laparotomic wounds occur in a shorter time.

4. Даценко Б.М. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии / Б.М. Даценко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007 – Т. 7, Вип. 1-2 (17-18). – С. 212-214.
5. Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости / В.В. Жебровский. – К.: Издательский центр КГМУ, 2000. – 687 с.
6. Медицинская микробиология / под. ред. О.К. Поздеева, В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. – 765 с.
7. Милонов О.Б. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии / О.Б. Милонов, К.Д. Тоскин, В.В. Жебровский. – М.: Медицина, 1990. – 559 с.
8. Кравців М.І. Використання комбінованої метаболітотропної терапії в комплексному лікуванні гнійних ран / М.І. Кравців // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, № 2 (30). – С. 50-54.
9. Baker E.A. Acute wounds: an overview of the physiological healing process / E.A. Baker, S. El-Gaddal, L. Williams [et al.] // Nurs Times. – 2004. – V. 27, № 2. – P. 50-53.
10. Hunt T.K. Physiology of wound healing / T.K. Hunt, H. Hopf, Z. Hussain // Adv Skin Wound Care. – 2000. – V. 13, № 2. – P. 6-11.

УДК616.33/.37-006.03-07-089-053.2

**Притула В.П.**

## **ОСОБЛИВОСТІ САНАЦІЇ ТА ДЕЕПІТЕЛІЗАЦІЇ КІСТ ПЕЧІНКИ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ**

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

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», м. Київ

*Використання відомих сколецидних препаратів і фізичних методів впливу при хірургічному лікуванні кіст печінки (КП) не гарантують успішне лікування цієї патології. Мета роботи - розробити та впровадити в практику нові способи санації та деепітелізації порожнини КП при їх хірургічному втручанні. Проведено аналіз лікування 212 дітей, у яких виявлено 353 паразитарних і 75 пацієнтів, у яких діагностовано 88 непаразитарних КП. Запропонований ефективний метод антипаразитарної обробки ехінококових КП полягає в почерговому введенні 10% спиртового розчину йоду та 96% етилового спирту, з експозицією по 7 хвилин кожного з наступною повторною обробкою цими ж розчинами та 0,02% розчином хлоргексидину біглюконату протягом 5 хвилин кожний з подальшим розкриттям порожнини кісти та видаленням хітинової оболонки зі сколексами. Відмічено, що для успішної деепітелізації непаразитарної КП достатньо почергової обробки її розкритої порожнини тампонами з 10% спиртовим розчином йоду, 96% етиловим спиртом і 0,02% розчином хлоргексидину біглюконату протягом 5 хвилин кожний. Після інтраопераційного знезараження та капітонажу КП середніх та більших розмірів, зашиту порожнини кісти необхідно дрениувати з пролонгованою санацією та активною аспірацією їх під ультрасонографічним моніторингом. Завдяки створенню оптимальних умов для підвищення надійності протипаразитарної обробки паразитарної КП та деепітелізації порожнини непаразитарної кісти при хірургічному втручанні вдається запобігти післяопераційним ускладненням та появі рецидиву захворювання.*

Ключові слова: кісти печінки, лікування, профілактика ускладнень, діти.

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Діагностика та лікування вад розвитку і захворювань органів грудної клітки та черевної порожнини у дітей» (реєстраційний № 0104U006207).*

### **Вступ**

Ехінококові кісти печінки (ЕКП) - результат ураження гідатидним ехінококом цього органу. Захворювання має ендемічний характер і поширене в основному в сільських районах у Південній Європі, Середземномор'ї, Північній Африці, Південній Америці, Австралії, Середній Азії, де представляє значну проблему охорони здоров'я. В ендемічних районах ЕКП зустрічаються в 0,3-9,0% населення. Разом з тим захворювання все частіше реєструється поза ендемічних вогнищ, що пов'язано з підвищенням рівня міграції населення, в тому числі робочої сили з інших країн, розвитком туризму [6, 8, 17].

Непаразитарні кісти печінки (НКП) - досить часта патологія, яка зустрічається у 5% від загальної кількості населення. Непаразитарні кісти бувають набутими та вродженими, тобто такі, які виникають при порушенні формування тканин і органів. За механізмом утворення розрізняють кісти ретенційні, травматичні, дизонтогенетичні, пухлинні, тощо. Існують справжні та несправжні НКП. Справжні кісти зсередини вистелені циліндричним або кубічним епітелієм. Внутрішня стінка несправжньої кісти складається із фіброзно-зміненої тканини печінки або має запальний характер, при якому внутрішній шар кісти представлений грануляційною тканиною. Елементи внутрішньої епітеліальної вистилки ЖП є джерелом продукування рідинного вмісту кісти, що є причиною її росту в об'ємі [8, 11, 17].

Єдиним ефективним радикальним методом лікування кіст печінки (КП) є хірургічний - відкритий (лапаротомія) або мініінвазивний - пункцій-

но- дренажний (транскутанна пункція) та лапароскопічний.

Відкритий спосіб використовують при поверхневому розташуванні КП (коли частина фіброзної капсули виступає над капсулою печінки). Показаннями для транскутанної пункції та дренивання КП є глибоке інтрапаренхіматозне розташування кіст в складних анатомічних ділянках печінки, за умови, якщо можливо безпечно провести пункцію кісти таким способом. Якщо ж неможливо провести транскутанну пункцію глибоко розташованих КП, тоді використовують інтраабдомінальну пункцію та дренивання. Інтраабдомінальну пункцію та дренивання проводять або за допомогою інтраабдомінальної ультрасонографії, або під дактилотактильним контролем.

Антипаразитарний принцип проведення хірургічного втручання зводиться до знезараження порожнини фіброзної капсули ЕКП різними сколецидними середниками: фенолом, спиртовим розчином йоду, етиловим спиртом, гліцерином, гіпертонічним розчином натрію хлориду або кальцію хлориду, кавітацією ультразвуком, надвисокою або наднизькою температурами, тощо. Враховуючи дубильні властивості хімічних речовин або дубильний ефект фізичних методів впливу на внутрішню оболонку кісти, дані засоби також використовують для деепітелізації НКП. Сколецидний і дубильний вплив на оболонки кіст та їх вміст служить профілактикою рецидиву захворювання. Крім цього, вищевказані засоби мають антисептичні можливості, які запобігають появі ускладнень - нагноєнню залишкових порожнин кіст [2, 12, 15].

Основними позитивними характеристиками кожного методу санації та деепітелізації КП є його сколецидна ефективність, належні антисептичні властивості та мінімальний токсичний вплив на печінку та організм в цілому.

Не дивлячись на широкий спектр використання сколецидних препаратів і фізичних методів впливу, у 17,4-64,0% пацієнтів після хірургічного лікування КП зустрічаються післяопераційні ускладнення, а у 7,7-15,0% - рецидив захворювання, основною причиною якого є недоліки в санації та деепітелізації таких кіст під час операції [1,6, 14].

Беручи до уваги різноплановість локалізації, форми, походження, розмірів, вік пацієнтів та наявність супутньої патології, існує необхідність в розробці принципів антипаразитарної обробки (при ехінококозі) та деепітелізації (при непаразитарному походженні) КП під час виконання різних способів хірургічного втручання, як під час операції, так і при необхідності пролонгованої санації в післяопераційному періоді.

#### Мета роботи

Розробити та впровадити в практику нові способи санації та деепітелізації порожнини КП при їх хірургічному втручанні у дітей.

#### Матеріали та методи

Проведено аналіз лікування 212 дітей, у яких виявлено 353 ЕКП і 75 пацієнтів, у яких діагностовано 88 кіст печінки непаразитарного походження.

Всі пацієнти з ЕКП були проліковані - консервативно (n=20), відкритим способом (лапаротомія) (n=164), мініінвазивним - пункційно-дренажним (транскутанна пункція) (n=25) та лапароскопічно (n=3). Діти з НКП лікувались: відкритим способом (лапаротомія) (n=55), мініінвазивним - пункційно-дренажним (транскутанна пункція) (n=3) та лапароскопічно (n=9) а 9 із них знаходились під спостереженням.

#### Результати та їх обговорення

Найбільш вживаними препаратами для протипаразитарної обробки ЕКП є 2% розчин формаліну, гіпертонічний (15- 30%) розчин натрію хлориду та 10% спиртовий розчин йоду в різних експозиціях по часу [3,9].

Розчин формаліну є високоефективним знезаражуючим препаратом при ехінококозі. Проте, при використанні 2% розчину формаліну для санації ЕКП, через його високу гепатотоксичність і нефротоксичність, в пацієнтів часто виникають різного ступеня алергічні реакції, аж до розвитку анафілактичного шоку та смерті [4, 10].

Гіпертонічний розчин натрію хлориду є менш токсичний, ніж формалін, проте описані ускладнення після використання гіпертонічного розчину у дитини з розвитком гіпернатріємії і летальним результатом. Крім того, гіпертонічний розчин натрію хлориду не є високоефективним знезара-

жуючим препаратом при ехінококозі, що є причиною рецидиву захворювання [1,8].

Використання 10% спиртового розчину йоду є більш ефективним за попередні, але гепатотоксичність і нефротоксичність його залишається досить високою, що також є причиною післяопераційних ускладнень у вигляді токсико-алергічних нефропатій та різного виду інших алергічних реакцій [7, 131].

Наслідками використання інших препаратів та фізичних методів впливу є часті рецидиви захворювання та нагноєння залишкових порожнин кіст при менш виражених токсико-алергічних реакціях, що менш акцентувало нашу увагу на доцільність щодо їхнього вживання. Ми брали до уваги досвід використання антипаразитарних методів впливу при хірургічному лікуванні ЕКП авторами з великою кількістю пролікованих пацієнтів, у яких також були проведені власні лікувально-дослідницькі паралелі застосування різних сколецидних препаратів [5, 10].

Для підвищення надійності протипаразитарної обробки кіст при відкритому хірургічному втручанні, окрім властивостей різних препаратів ми вважали за доцільне використовувати найбільш безпечну експозицію по часу при їх введенні в порожнину кісти, та використання комбінації подібних препаратів, які в свою чергу крім сколецидного та антисептичного впливу у вогнищі патології, зменшували би токсичний вплив на печінку та організм в цілому.

Санація ЕКП при відкритому хірургічному втручанні. Нами запропоновано спосіб санації ЕКП при відкритому хірургічному втручанні (Патент України №64726), який полягає в тому, що проводили лапаротомію, пунктували та аспірували вміст кісти, а після того в порожнину кісти по чергово вводили 10% спиртовий розчин йоду та 96% етиловий спирт і 0,02% розчин хлоргексидину біглюконат, з експозицією по 7 хвилин з наступним відсмоктуванням кожного. Розкривши порожнину кісти та видаливши хітинову оболонку, порожнину кісти додатково обробляли тампонами, по чергово змоченими 10% спиртовим розчином йоду, 96% етиловим спиртом і 0,02% розчином хлоргексидину біглюконат протягом 5 хвилин кожний.

Проте для успішного хірургічного лікування ЕКП інтраопераційної санації достатньо лише при наявності дрібних і малих кіст в ураженому органі. При КП середніх розмірів та більше, після знезараження та евакуації вмісту кісти - ехінокової рідини зі сколексами, хітинової оболонки, дочірних гідатид) та ліквідації залишкової порожнини (капітонажу), зашиту порожнину кісти необхідно дрениувати. Дренування в таких випадках необхідне для спонтанного витікання або налагодження активної аспірації залишкового вмісту кісти, та введення антисептиків для обробки зашитої порожнини в післяопераційному періоді.

Відомий спосіб пролонгованої санації порожнини ЕКП після відкритого хірургічного втручан-

ня, за яким після лапаротомії, пункції та аспірації паразитарної рідини кісти, знезараження її порожнини сколецидними препаратами, відсмоктування їх, розкриття порожнини кісти, видалення хітинової оболонки та зашивання порожнини кісти (капітонаж), в одних випадках в просвіті зашитої порожнини кісти залишають дренажну трубку, яку виводять через передню черевну стінку для спонтанного витікання залишків ексудату, який накопичується в порожнині кісти в післяопераційному періоді. В іншому випадку, через дренажну трубку в післяопераційному періоді порожнину кісти промивають фізіологічним розчином натрію хлориду або антибіотику [16].

Проте, залишений в просвіті зашитої кісти дренаж, направлений лише для спонтанного (пасивного) витікання залишків ексудату, не гарантує достатньої санації цієї порожнини, тому, що не передбачено місцевого впливу сколецидних препаратів на можливі залишки недостатньо знезаражених елементів паразитарної кісти в післяопераційному періоді. Стінки фіброзної капсули не є настільки еластичними, навіть при підвищенні внутрішньочеревного тиску, що перешкоджає швидкому щільному стулянню їх, і через те в порожнині кісти може накопичуватися надлишкова кількість ексудату, що сповільнює процес зрощення між стінками кісти. Крім того, при пасивному дренажуванні може відбутися обтурація просвіту дренажної трубки детритом або залишками хітинової оболонки кісти, що заважає евакуації вмісту порожнини ЕКП. Все це може слугувати причиною рецидиву захворювання, появи залишкової порожнини кісти та можливості виникнення нагноєння в цьому місці.

Промивання фізіологічним розчином натрію хлориду дренажної трубки при пасивному дренажуванні запобігає обтурації просвіту цієї трубки детритом або залишками хітинової оболонки кісти, що покращує евакуацію вмісту порожнини ЕКП, але такий підхід не гарантує гарантованої профілактики висхідного інфікування порожнини кісти, і даний препарат не володіє сколецидними властивостями.

Промивання розчином антибіотику дренажної трубки при пасивному дренажуванні запобігає обтурації просвіту цієї трубки детритом або залишками хітинової оболонки кісти, покращує евакуацію вмісту порожнини ЕКП, а деякі антибіотики до певної міри володіють сколецидними властивостями. Крім того, такий підхід до певної міри запобігає висхідне інфікування порожнини кісти. Разом з тим, дана методика також передбачає пасивне дренажування порожнини кісти, що не гарантує достатньої санації її. Промивання зашитої порожнини кісти тільки розчином антибіотику не сприяє надійному зрощенню між стінками кісти. Все це може стати причиною рецидиву захворювання, появи залишкової порожнини кісти та можливості виникнення нагноєння в цьому місці.

Нами запропоновано спосіб пролонгованої

санації порожнини ЕКП після відкритого хірургічного втручання (Патент України №64734), який полягає в тому, що проводять лапаротомію, пункцію кісти та аспірацію паразитарної рідини, знезараження порожнини кісти сколецидними препаратами, відсмоктування їх, розкриття фіброзної капсули, видалення хітинової оболонки та капітонаж, в просвіті зашитої порожнини кісти залишають дренажну трубку та промивають її розчином антибіотику. В післяопераційному періоді при достатній герметичності зашитої порожнини кісти до дренажної трубки під'єднують сифон, щоденно інтенсивно промивають порожнину кісти розчином антибіотику з обов'язковим відсмоктуванням його, проводять ультразвуковий моніторинг стану зашитої порожнини кісти, на 7 і 9 день в порожнину кісти вводять 1-3 мл (в залежності від об'єму залишкової порожнини) 96% етилового спирту і при відсутності виділень по дренажній трубці - останню видаляють.

Ми провели 140 відкритих хірургічних втручань при ЕКП з використанням вдосконаленого нами способу інтраопераційної санації кіст, а у 94 із них в післяопераційному періоді використано запропонований метод пролонгованої санації порожнини кіст після відкритого хірургічного втручання.

Дані методики дозволили гарантовано сапувати ЕКП і в жодному випадку ми не мали рецидиву захворювання та побічних ускладнень у вигляді алергічних реакцій чи порушень функції організму іншого характеру.

Санація ЕКП при пункційно-дренажному втручанні. Пункційно-дренажні втручання при лікуванні ЕКП можуть бути у вигляді транскутанної або інтраабдомінальної пункції кісти. Основними моментами, на які слід вважати при пункційно-дренажних втручаннях у пацієнтів з ЕКП є те, що дані операції не передбачають розкриття порожнини кісти, евакуації вмісту кісти - ехінококової рідини зі сколексами, хітинової оболонки, дочірніх гідатид) та ліквідації залишкової порожнини (капітонажу). Інтраопераційна та пролонгована (післяопераційна) санація порожнини ЕКП відбувається в закритій порожнині, інтрапаренхіматозній (оточеній шаром паренхіми печінки), і досить часто - поблизу крупних судин та жовчних шляхів. В такій ситуації вибір сколецидного препарату та експозиція його використання має надто важливе значення.

Для підвищення надійності протипаразитарної обробки кіст при пункційно-дренажному втручанні, окрім властивостей різних препаратів ми також (як і при відкритій операції) вважали за доцільне використовувати найбільш безпечну експозицію по часу при введенні сколецидних препаратів в порожнину кісти, та використання оптимальної комбінації подібних речовин, які в свою чергу крім сколецидного та антисептичного впливу у вогнищі патології, зменшували би токсичний вплив на печінку та організм в цілому.

Нами запропоновано спосіб санації ЕКП при транскутанній пункції (Патент України №64727), який полягає в тому, що транскутанно проводили дренажну трубку в просвіт кісти, аспірували її вміст, а після того в порожнину кісти через дренажну трубку по чергово, в об'ємі 2/3 отриманого вмісту кісти, вводили 10% спиртовий розчин йоду, 96% етиловий спирт і 0,02% розчин хлоргексидину біглюконат, з експозицією по 7 хвилин кожного, з наступним відсмоктуванням. Після того фіксували дренажну трубку до шкіри, вводили розчин метрогілу, а на другу добу з'єднували дренажну трубку із сильфоном.

Якщо ж неможливо провести транскутанну пункцію глибоко розташованих КП, ми використовували інтраабдомінальну пункцію та дренажування. Інтраабдомінальну пункцію та дренажування проводили або за допомогою інтраабдомінальної ультрасонографії, або під дактилотактильним контролем.

Запропонований нами спосіб санації ЕКП при інтраабдомінальній пункції (Патент України №64732) полягає в тому, що інтраабдомінально транспечінково проводили дренажну трубку в просвіт кісти та аспірували її вміст, а після того в порожнину кісти через дренажну трубку по чергово, в об'ємі 2/3 отриманого вмісту кісти, вводили 10% спиртовий розчин йоду, 96% етиловий спирт і 0,02% розчин хлоргексидину біглюконат, з експозицією по 7 хвилин кожного, з наступним відсмоктуванням. Потім інтенсивно промивали кісту розчином метрогілу, та залишали дренажну трубку в просвіті порожнини кісти для програмованої санації її в післяопераційному періоді.

Особливостями такого підходу є те, що санацію ЕКП при пункційно- дренажних втручаннях проводили не лише одним сколецидним препаратом - 10% спиртовим розчином йоду, а комбінацією трьох антисептиків (10% спиртовим розчином йоду, 96% етиловим спиртом і 0,02% розчином хлоргексидину біглюконат) та додатково розчином антибіотику - метрогілу. Вищевказані препарати володіють сколецидними характеристиками, проте самостійне використання їх на короткій (до 10 хвилин) строк не гарантує надійне знезараження ЕКП. Разом з тим, наявність в просвіті кісти сколецидного препарату з даною експозицією може призвести до токсико- алергічних ускладнень, а збільшення експозиції цих засобів може тільки посилити вірогідність появи цих ускладнень. Особливо це важливо при глибокому інтрапаренхіматозному розташуванні кіст, санація яких не передбачає розкриття порожнини кісти, не передбачає повного видалення всіх знезаражених елементів і залишків сколецидних препаратів. Тому, при поступовому (по черговому) введенні в просвіт порожнини кісти, кожен із цих антисептиків здійснює як сколецидну дію, так і одночасно пом'якшує токсичний вплив попереднього засобу на уражений орган та організм в цілому.

Об'єм сколецидного препарату, що складає

2/3 отриманого вмісту кісти, в достатній мірі забезпечує доступ цієї речовини в усі доступні місця стуленої порожнини, дозволяє гарантовано санувати всі внутрішньокістозні елементи та запобігає витіканню цієї агресивної рідини в черевну порожнину мимо пунктованого отвору в паренхімі печінки при збільшенні внутрішньо порожнинного тиску.

Введення розчину антибіотику (метрогілу) в просвіт порожнини кісти після введення попередніх сколецидних препаратів передбачає додаткову пом'якшувальну дію та профілактику висхідної інфекції, яка може проникнути по ходу дренажної трубки. Через залишену в просвіті кісти дренажну трубку в післяопераційному періоді передбачено додаткове проведення санації порожнини.

На наш погляд для успішного лікування глибоко-розташованих інтрапаренхіматозних ЕКП, в яких використовують пункційно-дренажний метод хірургічної корекції, після інтраопераційної санації необхідно також проводити пролонговану обробку порожнини кісти в післяопераційному періоді.

З цієї метою нами розроблено та впроваджено способи пролонгованої санації порожнини ЕКП після транскутанної (Патент України №65812) та після інтраабдомінальної пункції (Патент України №65808).

Згідно запропонованого нами способу пролонгованої санації порожнини ЕКП після пункційно-дренажних втручань, на другу добу післяопераційного періоду з'єднували дренажну трубку із сильфоном, щоденно інтенсивно промивали порожнину кісти розчином антибіотику (метрогіл) з обов'язковим відсмоктуванням його, проводили ультрасонографічний моніторинг стану дренажної порожнини кісти, на 5, 7 і 9 день в порожнину кісти вводили 1-3 мл (в залежності від об'єму залишкової порожнини) 96% етилового спирту і при відсутності виділень по дренажній трубці (на 10-24 день) - останню видаляли.

Особливостями такого підходу до пролонгованої санації порожнини ЕКП після пункційно-дренажних втручань є те, санацію порожнини кісти проводили не за рахунок спонтанного (пасивного) дренажування, а використовуючи при цьому всі інші необхідні компоненти. Ми промивали не лише просвіт дренажної трубки розчином антибіотику, але і всю залишкову порожнину пунктованої кісти з обов'язковим відсмоктуванням його. Промивання виконували не одномоментно, а інтенсивно, вимиваючи залишки детриту чи оболонок хітинової капсули. На другу добу після операційного періоду до дренажної трубки під'єднували сильфон, чим забезпечували постійну активну аспірацію вмісту, що в свою чергу сприяло швидшому та кращому стулянню оболонок кісти.

На 5, 7 і 9 день з метою склерозування в порожнину кісти вводили 1-3 мл (в залежності від об'єму залишкової порожнини) 96% етилового

спирту, бо саме герміцидна дія етилового спирту сприяє подальшому сколецидному впливу на хітинову оболонку ЕКП і можливі залишки інших елементів паразитарної кісти, а подразнювальна та дубильна дії сприяють кращому склерозуванню пунктової та дренажної кісти. Такий об'єм спирту достатній для проведення герміцидного та склерозуючого ефекту в порожнині кісти.

При відсутності виділень по дренажній трубці та при мінімізації об'єму залишкової порожнини дренажну трубку видаляли і пацієнта виписували додому. Стан пунктової та дренажної порожнини кісти контролювали ультрасонографічно, що дозволяло об'єктивно судити про ефективність проведеного лікування.

Нами проведено 25 транскутанних пункцій у пацієнтів з ЕКП та 12 інтраабдомінальних транспечінкових пункцій з цією ж патологією під контролем ультрасонографії (n=5) або дактилотактильним контролем (n=7) з використанням відповідного способу інтраопераційної та післяопераційної пролонгованої санації кіст. Дані методики дозволили гарантовано сапувати ЕКП і в жодному випадку ми не мали рецидиву захворювання. Тільки у 2 пацієнтів при транскутанній пункції було відмічено ознаки алергічно-токсичної нефропатії.

Особливості деепітелізації непаразитарних кіст печінки. Для деепітелізації НКП загальноприйнятим є спосіб, при якому після лапаротомії, пункції та аспірації вмісту кісти, розкривають її порожнину та одномоментно обробляють тампоном, змоченими 70% етиловим спиртом [5, 6]. Проте, одномоментна обробка внутрішньої порожнини кісти даним препаратом не гарантує в достатній мірі деепітелізації непаразитарної кісти. Крім того, використання 70% етилового спирту як антисептика, не забезпечує гарантованої знезаражуючої дії при можливому інфікуванні кісти. Все це може стати причиною появи післяопераційних ускладнень і рецидиву захворювання.

Ми запропонували спосіб деепітелізації НКП (Патент України №66749), який полягає в тому, що проводять лапаротомію, пунктують та аспірують вміст кісти, розкривають порожнину кісти, а після того внутрішню порожнину кісти обробляють спершу тампоном, змоченим 10% спиртовим розчином йоду, потім - 96% етиловим спиртом і закінчують обробляти порожнину тампоном з 0,02% розчином хлоргексидину біглюконат протягом 5 хвилин кожний.

На відміну від відомого способу, деепітелізацію НКП проводили не лише одним препаратом - 70% етиловим спиртом, а комбінацією трьох антисептиків (10% спиртовим розчином йоду, 96% етиловим спиртом і 0,02% розчином хлоргексидину біглюконат), бо одномоментна обробка внутрішньої порожнини кісти лише 70% етиловим спиртом не гарантує в достатній мірі деепітелізації непаразитарної кісти. Крім того використання 70% етилового спирту, як антисептика,

не забезпечує гарантованої знезаражуючої дії при можливому інфікуванні кісти.

Використовувані нами препарати (10% спиртовий розчин йоду, 96% етиловий спирт і 0,02% розчин хлоргексидину біглюконат) володіють вираженими антисептичними та «дубильними» характеристиками, що гарантує надійну деепітелізацію кісти. Обробка порожнини таким способом проходить від більш агресивного препарату - до слабшого, одночасно пом'якшуючи токсичний вплив попереднього засобу на уражений орган та організм в цілому.

Нами проведено 40 відкритих хірургічних втручань при НКП з використанням даного способу деепітелізації кіст. Дана методика дозволила гарантовано добитися як деепітелізації, так і знезараження непаразитарної кісти. В жодному випадку ми не мали рецидиву захворювання та побічних ускладнень у вигляді алергічних реакцій чи порушень функції організму іншого характеру. У 10 пацієнтів з НКП ми проводили деепітелізацію порожнини кісти, обробляючи тампоном, змоченими 70% етиловим спиртом. У 2 із 10 пацієнтів у післяопераційному періоді проходило тривале (20 і 25 днів відповідно) виділення рідинного вмісту по дренажу із зашитої кісти, що свідчило про недостатню деепітелізацію порожнини кісти.

## Висновки

1. Антипаразитарний принцип проведення хірургічного втручання повинен зводитися до знезараження порожнини фіброзної капсули КП різними сколецидними середниками. Враховуючи дубильні властивості хімічних речовин або дубильний ефект фізичних методів впливу на внутрішню оболонку кісти, дані засоби також використовують для деепітелізації НКП.

2. Основними позитивними характеристиками методів санації та деепітелізації КП мають бути їх сколецидна ефективність, належні антисептичні властивості та мінімальний токсичний вплив на печінку та організм в цілому, що служить профілактикою рецидиву захворювання та запобігають появі ускладнень.

3. Запропонований ефективний метод антипаразитарної обробки ехінококових кіст печінки полягає в почерговому введенні 10% спиртового розчину йоду та 96% етилового спирту, з експозицією по 7 хвилин кожного з наступною повторною обробкою цими ж розчинами та 0,02% розчином хлоргексидину біглюконату протягом 5 хвилин кожний з подальшим розкриттям порожнини кісти та видаленням хітинової оболонки зі сколексами.

4. Для успішної деепітелізації непаразитарної кісти печінки достатньо почергової обробки її розкритої порожнини тампонами з 10% спиртовим розчином йоду, 96% етиловим спиртом і 0,02% розчином хлоргексидину біглюконату протягом 5 хвилин кожний.

## Література

1. Ахмедов Р.М. Лечение эхинококкоза печени / Р.М. Ахмедов, У.Б. Очилов, И.А. Мирходжаев [и др.] // *Анналы хир. гепатол.* – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 35-38.
2. Непаразитарные кисты печени / [А.Е. Борисов, В.П. Земляной, С.Л. Непомнящая и др.]. – СПб.: Издание Предприятия ЭФА, 2000. – 82 с.
3. Икрамов Р.З. Радикальное хирургическое лечение эхинококкоза печени / Р.З. Икрамов, М.А. Кахаров // *Анналы хир. Гепатол.* – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 315-316.
4. Бобоев Б.М. Обеззараживание сколексов при эхинококкэктомии / Б.М. Бобоев, А.М. Миродуллоев, А.Б. Бойчаев [и др.] // 2 съезд детских хирургов, анестезиологов и реаниматологов Таджикистана: Материалы съезда. – Душанбе, 2008. – С. 126-127.
5. Кахаров М.А. Обоснование удаления фиброзной капсулы при эхинококкэктомии из печени / М.А. Кахаров, В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский [и др.] // *Хирургия.* – 2003. – № 1. – С. 31-35.
6. Пулатов А.Т. Эхинококкоз в детском возрасте / А.Т. Пулатов. – М.: Медицина, 2004. – С. 131-140.
7. Тимошин А.Д. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии / А.Д. Тимошин, А.Л. Шестаков, А.В. Юрасов. – М.: Триада-Х, 2003. – 216 с.
8. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули [под ред. З.Г. Анпросиной, Н.А. Мухина.]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
9. Somily A. Echinococcal disease in Alberta, Canada: more than a calcified opacity / A. Somily, J.L. Robinson, L.J. Miedzinski [et al.] // *BMC Inf. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 34-43.
10. Goksoy E. Operative Therapie des Echinokokkus granuloso (cysticus) / E. Goksoy, M. Duren // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 71. – P. 21-29.
11. Yuksel M. Hydatid disease involvingsome rare locations in the body: a pictorial essay / M. Yuksel, G. Demicpolat, A. Sever [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 531-540.
12. Giorgio A. Hydatid liver cyst: an 11-year experience of treatment with percutaneous aspiration and ethanol injection / A. Giorgio, L. Tarantino, G. de Stefano [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2001. – Vol. 20. – P. 729-738.
13. Moro P. Cystic echinococcosis in the Americas / P. Moro, P.M. Schantz // *Parasitology International.* – 2006. – Vol. 55. – P. 181-186.
14. Khurshheed A.S. Open method versus capitonnage in management of hepatic hydatidosis in children / A.S. Khurshheed, A.W. Abrar, H.N. Tariq [et al.] // *Pediat. Surg. Int.* – 2001. – Vol. 17, No 5-6. – P. 382-385.
15. Kabaalioglu A. Percutaneous imaging-guided treatment of hydatid liver cysts: Do long-term results make it a first choice? / A. Kabaalioglu, K. Ceken, E. Alimoglu [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 65-73.
16. Smego Jr. R.A. Treatment options for hepatic cystic Echinococcosis / R.A. Smego Jr., P. Sebanego // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 69-76.
17. Western blot applied to the diagnosis and post-treatment monitoring of human hydatidosis / O. Doiz, R. Benito, Y. Sbihi [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2001. – V. 01. 41. – P. 139-142.

## Реферат

### ОСОБЕННОСТИ САНАЦИИ И ЭПИТЕЛИЗАЦИИ КИСТ ПЕЧЕНИ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Прытула В.П.

Ключевые слова: кисты печени, лечение, профилактика осложнений, дети.

Использование известных сколецидных препаратов и физических методов воздействия при хирургическом лечении кист печени (КП) не гарантирует успешного лечения этой патологии. Цель работы - разработать и внедрить в практику новые способы санации и деэпителизации полости КП при их хирургическом вмешательстве. Проведен анализ лечения 212 детей, у которых обнаружено 353 паразитарных и 75 пациентов, у которых диагностировано 88 непаразитарных КП. Предложен эффективный метод антипаразитарной обработки эхинококковых КП заключается в поочередном введении 10% спиртового раствора йода и 96% этилового спирта, с экспозицией по 7 минут каждый с последующей повторной обработкой этими же растворами и 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата в течение 5 минут каждый с последующим раскрытием полости кисты и удалением хитиновой оболочки со сколексами. Отмечено, что для успешной деэпителизации непаразитарной КП достаточно поочередной обработки ее раскрытой полости тампонами с 10% спиртовым раствором йода, 96% этиловым спиртом и 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата в течение 5 минут каждый. После интраоперационного обеззараживания и капитонажа КП средних и больших размеров зашитую полость кисты необходимо дренировать с пролонгированной санацией и активной аспирацией их под ультразвуковым мониторингом. Благодаря созданию оптимальных условий для повышения надежности противопаразитарной обработки эхинококковых КП и деэпителизации полости непаразитарных кист при хирургическом вмешательстве удается предотвратить послеоперационные осложнения и рецидивы заболевания.

## Summary

PECULIARITIES OF READJUSTMENT AND DE-EPITHELIALIZATION OF LIVER CYSTS DURING THE TREATMENT IN CHILDREN  
Prytula V. P.

Key words: congenital emphysema, segmental resection, lobectomy, late results, children.

Scolicidic medicines used in medical practice and physical stimulation methods in the surgical treatment of hepatic cysts (HC) do not guarantee successful outcome. The purpose of the research is to develop and implement new methods of readjustment and de-epithelialization of HC cavity in surgical intervention. The study was based on the findings obtained in 212 children, who were diagnosed to have parasitic 353 parasitic HC, and 75 patients who had 88 non-parasitic HCs. A method suggested for the antiparasitic treatment of hydatid HC consists in alternative introducing a 10% alcoholic solution of iodine and 96% ethanol, with an exposure for 7 minutes each, followed by repeated treatments with these same solutions and 0.02% chlorhexidine bigluconate for 5 minutes each, followed by opening of the cyst cavity and removal of chitin shell with scolex. It has been noted that a successful non-parasitic de-epithelialization of HC may be limited by sequential processing of its open cavity with swabs soaked in 10% alcohol solution of iodine, 96% ethanol and 0.02% chlorhexidine bi-gluconate for 5 minutes each. Following intraoperative decontamination and removal of HC of medium and large sizes the sutured cavity needs to drain with prolonged readjustment and active aspiration under US monitoring.

УДК: 616.2-053.2-007

**Руденко Є.О.**

## **ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ЕМФІЗЕМИ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ**

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

*Вроджена емфізема легень - рідкісна вада з частотою від 1 на 20000-30000 до 1 на 100000 новонароджених, яка є важливою причиною респіраторного дистресу у новонароджених і немовлят та вимагає хірургічного втручання часто в невідкладному порядку. Не з'ясованими остаточно є питання етіопатогенезу, вибору оптимальних діагностичних підходів та способів хірургічного лікування, обмеженою є інформація щодо віддалених результатів лікування. Мета дослідження: пошук раціональних методів діагностики та хірургічного лікування вродженої емфіземи легень у дітей, вивчення віддалених результатів хірургічного лікування з урахуванням застосування сегментарних резекцій легень. Матеріали та методи: В клініці обстежено та прооперовано 45 пацієнтів віком від 10 днів до 10 років з вродженою емфіземою. Більшість пацієнтів були віком до 1 року (n=34; 75,6%). Лівобічна емфізема була у 25 (55,6%) пацієнтів, правобічна – у 19 (44,2%). В одному випадку при зворотному розташуванні органів грудної клітки спостерігалась емфізема верхньої частки правої легені, розташованої ліворуч (2,2%). При лівобічній емфіземі найчастіше спостерігалось сегментарне ураження (n=24; 96,0%). В 23 із 24 випадків оперованих дітей з лівобічною емфіземою виконані органозберігаючі операції – сегментарні резекції легень. При правобічній емфіземі зона ураження була в межах частки або двох часток, виконували лобектомію або білобектомію. Результати: Отримано добрі результати в найближчому та віддаленому періоді в усіх 100% оперованих пацієнтів. В жодному випадку не було рецидиву емфіземи за рахунок залишених лігнгулярних сегментів. Висновки: В разі сегментарного ураження, найбільш характерного для лівобічної емфіземи, операцією вибору є сегментарна резекція легені. Збереження незмінених лігнгулярних сегментів нормалізує положення органів грудної порожнини, попереджає перерозтягнення залишених ділянок легені та розвиток залишкової плевральної порожнини у післяопераційному періоді. Лобектомія є показаною при ураженні цілої частки легені, що притаманне правобічній емфіземі.*

Ключові слова: вроджена емфізема, сегментарна резекція, лобектомія, віддалені результати, діти

Робота є частиною НДР «Патолофізіологічне обґрунтування та розробка органозберігаючих реконструктивно-пластичних операцій при вадах респіраторної системи у новонароджених та дітей раннього віку» № державної реєстрації 0114U000507

### **Вступ**

Вроджена емфізема легень є рідкісною вадою розвитку і зустрічається, за різними даними, з частотою від 1 на 20000-30000 до 1 на 100000 новонароджених [2, 3, 16]. Вада характеризується гіпертрофією, перероздуттям повітрям паренхіми сегментів, частки або декількох часток легені, багаторазовим збільшенням їхнього об'єму, порушенням вентиляції уражених ділянок легень та зменшенням в них об'ємного кровотоку. Вроджена емфізема є важливою причиною респіраторного дистресу у новонароджених і немовлят та вимагає хірургічного втручання часто в невідкладному порядку. В літературі зазвичай використовується термін «вроджена лобарна емфізема» [3, 7, 9, 10, 13, 14], хоча він не відповідає анатомічній локалізації вади, особливо при лівобічному ураженні, коли ураженими є тільки 1 – 3 сегменти верхньої частки. Найбільш поширеною операцією при цій ваді є лобектомія, хоча сегментарний характер ураження, особливо у випадках лівобічної емфіземи, дозволяє виконувати органозберігаючі сегментарні резекції [2]. Не дивлячись на досить великий матеріал, накопичений у світовій дитячій хірургії, низка важливих питань залишається дискусійними. Нез'ясованими остаточно є питання етіопатогенезу,

вибору оптимальних діагностичних підходів та способів хірургічного лікування, обмеженою є інформація щодо віддалених результатів лікування.

### **Мета дослідження**

Пошук раціональних методів діагностики та хірургічного лікування вродженої емфіземи легень у дітей, вивчення віддалених результатів хірургічного лікування з урахуванням застосування сегментарних резекцій легень.

### **Матеріали та методи дослідження**

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 45 пацієнтів з вродженою емфіземою легень, які знаходились на обстеженні та лікуванні в клініках кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця за період з 1981 до 2014 року. Вік пацієнтів становив від 10 днів до 10 років (медіана – 4 місяці). Хлопчиків було 31 (68,9%), дівчаток – 14 (31,1%). Переважну більшість складали діти віком до 1 року – 34 (75,5%) пацієнтів (табл. 1).

Лівобічна емфізема спостерігалась в 25 (55,6%) випадків, правобічна – у 19 (42,2%) дітей. В одному випадку при зворотному розташуванні органів грудної клітки спостерігалась емфізема верхньої частки правої легені, розташована

ної ліворуч (2,2%). Лівобічна емфізема найчастіше ( $P < 0,01$ ) мала сегментарний характер ( $n=24$ ; 96,0%) з наступною локалізацією: S1–3 – 20 (83,3%), S1,3 – 2 (8,3%), S1-3,6 – 1 (4,2%) та S4 – 1 (4,2%).

При правобічній емфіземі ураженими були частки легень: верхня ( $n=12$ ; 63,2%), середня ( $n=4$ ; 21,1%), нижня ( $n=1$ ; 5,3%) та в 2 (10,5%) випадках була емфізема середньої та нижньої частки.

Таблиця 1  
Віковий розподіл пацієнтів з вродженою емфіземою

Вік	До 1 року, міс				Більше 1 року			Загальна кількість
	< 1	1 - 3	4 - 6	7 - 12	1 - 3	4 - 7	8 - 10	
Кількість	3	15	10	6	5	1	5	45 (100%)
	34 (75,6%)				11 (24,4%)			

З метою діагностики та визначення стану пацієнтів застосовані наступні методи дослідження: клінічні, променеві (оглядова рентгенографія грудної клітки, цифрова субтракційна ангіографія (ЦСА), комп'ютерна томографія (КТ) з внутрішньовенним контрастуванням).

За клінічними проявами вади пацієнти були розподілені на 3 групи: з декомпенсованою – 10 (22,2%), субкомпенсованою – 31 (68,9%) та компенсованою – 4 (8,9%) формами.

Типовими симптомами гострої дихальної недостатності при декомпенсованій формі емфіземи легень були задишка в спокої, блідість шкіряних покривів, у критичних випадках ціаноз, асфіксія і судоми. При субкомпенсованій формі симптоми дихальної недостатності з'являлись при незначному навантаженні – задишка, кашель, пітливість, слабкість. З часом приєднувались за-

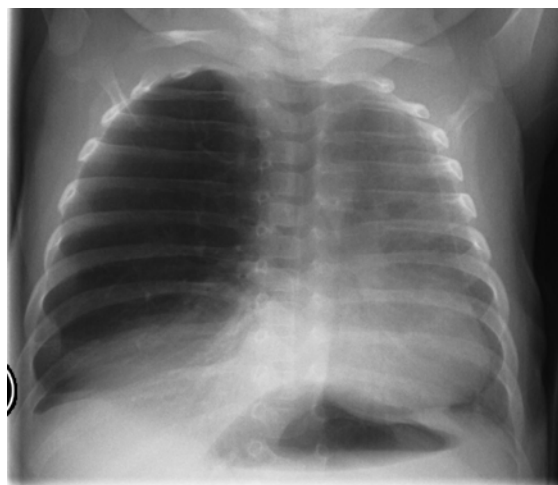
пальні зміни в дихальних шляхах і легенях.

Типовими ускладненнями вродженої емфіземи були диспозиційні – зміщення середостіння, синдром внутрішньогрудного напруження, деформація грудної клітки. Всі хворі діти відставали у фізичному розвитку у зв'язку з порушенням харчування через задишку.

Головними рентгенологічними ознаками вродженої емфіземи були: а) збільшення прозорості з нівелюванням судинного малюнка на боці ураження (частіше у верхньому і середньому легеневому полі ліворуч); б) зміщення тіні середостіння в протилежний бік (медіастинальна грижа); в) несправжня декстракардія; г) сплюснення купола діафрагми на боці емфіземи; д) розширення міжреберних проміжків; є) зменшення контрлатерального легеневого поля (геміторака) зі зменшенням його прозорості (рис. 1).



А

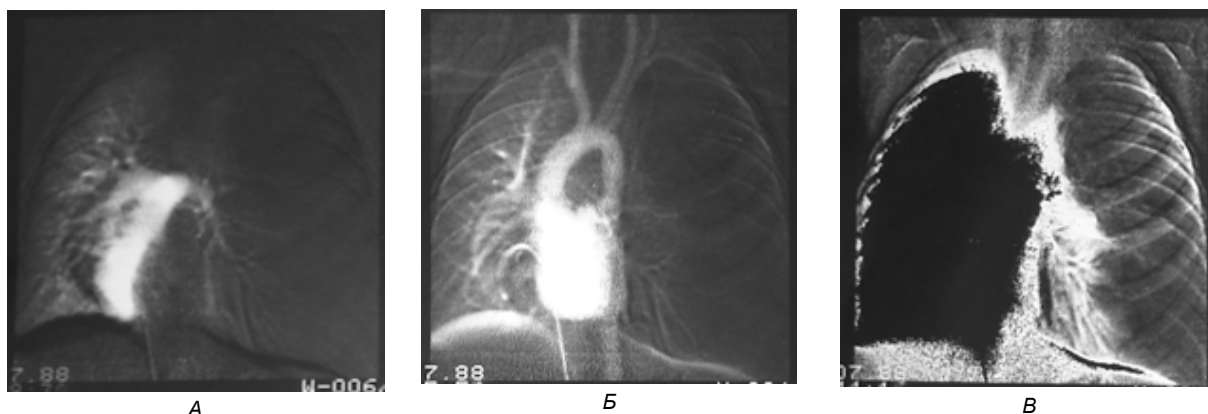


Б

Рис. 1. Оглядова рентгенограма грудної клітки у хлопчика Т., віком 3 місяці з вродженою емфіземою S<sub>1-3</sub> лівої легені (А) та у хлопчика Р., віком 1 місяць з вродженою емфіземою верхньої частки правої легені (Б). Підвищення прозорості легеневого поля на боці ураження з нівелюванням судинного малюнка, зміщення середостіння; псевдодекстракардія (А); сплюснення купола діафрагми на боці емфіземи; розширення міжреберних проміжків; зменшення контрлатерального легеневого поля зі зменшенням його прозорості

ЦСА встановлювала майже повну відсутність перфузії в уражених сегментах легень та обсяг емфіземи. Зокрема, при лівобічній емфіземі в усіх випадках при ЦСА підтверджене ураження лише 1 – 3 сегментів та інтактність 4 – 5 сегментів, які були збережені при операції. Судинний малюнок ураженої паренхіми легень збіднений,

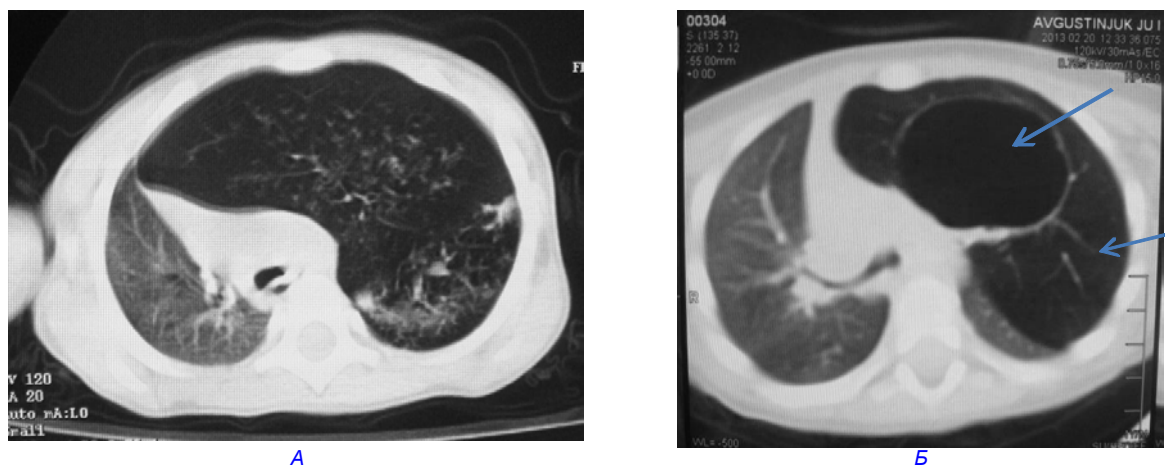
судини витончені, віялоподібно розправлені. Кровоток по них значно знижений, що добре видно в режимі відеоденситометрії (рис. 2). Ангіографія підтверджує або виключає інші аномалії – серця та судин, які можуть супроводжувати ваду.



**Рис. 2.** Цифрова субтракційна кардіоангіопульмонографія у дівчинки Ч. віком 2 роки 3 місяці з вродженою емфіземою  $S_{1-3}$  лівої легені. Катетер розташований у правому шлуночку. А – фаза контрастування легеневої артерії. Судинний малюнок ліворуч майже не простежується, контрастуються артерії нижньої частки та язичкових сегментів, які відтиснуті донизу. Б – фаза контрастування правих легеневих вен, серця та аорти. Серце зміщено праворуч, розгорнута дуга аорти має вигляд як в боковій проекції, кровоток ліворуч не візуалізується, праворуч – контрастовані легеневі вени. В – режим визначення об'ємного кровотоку (відеоденситометрія). Об'ємний кровоток (чорний колір) визначається переважно в правій легені, зліва, на боці ураження, значно зменшений, визначається лише у колабованих нижній частці та язичкових сегментах.

КТ з внутрішньовенним контрастуванням показує локалізацію емфізематозних ділянок, збіднення судинного малюнку в них, зміщення органів середостіння з формуванням великої передньої медіастинальної грижі, анатомію магістра-

льних судин, а також дозволяє визначити компресію та ротацію трахеї внаслідок зміщення середостіння (рис. 3). Використання КТ є важливим для диференційної діагностики та планування операції.



**Рис. 3.** КТ з контрастуванням у пацієнтів з вродженою емфіземою  $S_{1-3}$  лівої легені (А) та верхньої частки правої легені розташованої зліва з кістозною трансформацією (стрілки) (Б). Уражені ділянки легені перероздуті, судинний малюнок збіднений, серце зміщено в протилежний бік, велика передня медіастинальна грижа, звуження трахеї в надбіфуркаційному сегменті.

Бронхоскопію використовували в окремих випадках для виключення аплазії легені або наявності сторонніх тіл дихальних шляхів. Бронхографію вважали небезпечною і не застосовувати.

Наявність вродженої емфіземи в усіх випадках була показанням до хірургічного втручання. При гострій дихальній недостатності операцію виконували в невідкладному порядку одразу ж після встановлення діагнозу. Операції проводили із застосуванням розробленого в клініці підходу, в основі якого лежить органозберігаючий принцип [2]. Видаленню підлягали лише уражені ділянки легені, тобто проводили сегментарні резекції при лівобічній локалізації вади з розділенням, при необхідності, відкритої артеріальної протоки або артеріальної зв'язки. Резекцію сег-

ментів проводили по їх паренхімі за допомогою степлерних апаратів УКП-40 або після ручного прошивання паренхіми з герметизацією шва відшарованою вісцеральною плеврою сегментів, що видаляються. При правобічній емфіземі видаляли уражену частку легені.

Всі пацієнти були обстежені у найближчому та віддаленому періоді після хірургічного лікування з метою оцінки якості лікування та його результату. Обстеження у віддаленому періоді проводилось у термін 6 місяців – 10 років після операції з оцінкою скарг пацієнта, толерантності до фізичних навантажень, оглядової рентгенографії грудної клітки та анкетування тих, що не змогли прийти для обстеження.

### Результати та обговорення

Із 45 пацієнтів з вродженою емфіземою оперовано 44. Один пацієнт віком 2 місяці з декомпенсованою формою лівобічної емфіземи був госпіталізований в термінальному стані після тривалого транспортування з іншого міста та помер до операції.

В 23 із 24 випадків оперованих дітей з лівобічною емфіземою виконані органозберігаючі операції – сегментарні резекції (резекція  $S_{1-3}$  зі збереженням лінгулярних сегментів – 20, резекція  $S_{1-3}$  та  $S_6$  – 1, атипове видалення  $S_1$  та  $S_3$  – 2). Лише в 1 випадку виконане видалення всієї верхньої частки лівої легені. Збереження лінгулярних ( $S_{4-5}$ ) сегментів нормалізує положення органів грудної порожнини, попереджає перерозтягнення залишених ділянок легені та розвиток залишкової плевральної порожнини у післяопераційному періоді.

При правобічній емфіземі проводили видалення ураженої частки легені: верхньої – в 10 випадках, середньої – в 3, нижньої – в 1. У випадку емфіземи верхньої частки правої легені, розташованої зліва з кістозною трансформацією, виконана верхня лобектомія.

В 12 (27,3%) випадках при інтраопераційній ревізії виявлені судинні аномалії причетні до формування емфіземи. Серед таких при правобічному ураженні виявляли короткі вени і артерії верхньої частки, дві артерії середньої частки, раннє розгалуження сегментарних артерій, кровопостачання верхньої частки від єдиної передньої сегментарної артерії. При лівобічній локалізації вади були виявлені короткі сегментарні артерії або вени, раннє розгалуження сегментарних артерій, відкрита артеріальна протока та артеріальна зв'язка, що сприяли компресії бронхів уражених сегментів.

У 5 хворих з лівобічною емфіземою сегментарна резекція була доповнена перев'язкою і пересіченням відкритої артеріальної протоки ( $n=4$ ) або артеріальної зв'язки ( $n=1$ ). У цих пацієнтів відмічено, що відкрита артеріальна протока або зв'язка компресувала бронх, легенева артерія та дуга аорти були зближеними, що також

сприяло компресії бронха. Після пересічення протоки або зв'язки відмічали поліпшення вентиляції ураженої ділянки.

У 2 дітей емфізема легень поєднувалась з лійкоподібною деформацією грудної клітки.

При тривалому перебігу вади у дітей старшого віку відмічали значний злуковий процес в плевральній порожнині між ураженою ділянкою та грудною стінкою, який свідчив про наявність хронічного запального процесу в ураженій ділянці легені.

Інтраопераційної та післяопераційної летальності не було. У переважної більшості дітей ускладнень в післяопераційному періоді не було. В жодному випадку не було емфіземи залишених 4 – 5 сегментів лівої легені, що ще раз підтверджує доцільність сегментарних резекцій.

У ранньому післяопераційному періоді у 8 дітей виконувались санаційні бронхоскопії, 2 виписані з невеликою залишковою плевральною порожниною.

Всім оперованим пацієнтам було проведено контрольне обстеження через 6 – 12 місяців після операції. У терміни від 2 до 10 років після операції обстежено 12 пацієнтів. В одному випадку відмічений рецидив емфіземи верхньої та середньої часток правої легені через 2,5 місяці після операції, у дитини, оперованої первинно в іншій клініці в періоді новонародженості, що потребувало виконання верхньої білобектомії при повторній операції.

В 2 випадках залишкової плевральної порожнини після операції відмічено повне розправлення збережених ділянок легені з ліквідацією залишкової порожнини протягом 3-х місяців після втручання.

У 2 пацієнтів відмічено лійкоподібну деформацію грудної клітки, яка в одному випадку потребувала хірургічної корекції. Було проведено корекцію деформації за Nuss в модифікації.

У всіх оперованих пацієнтів зникли респіраторні симптоми, діти мали нормальний фізичний розвиток. Рентгенологічно відзначена нормалізація положення середостіння та розправлення залишених ділянок оперованої легені (рис. 4).

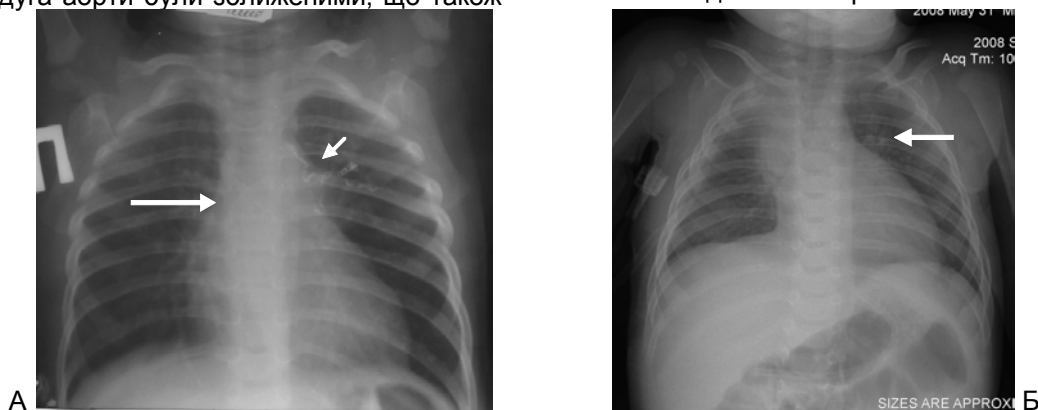


Рис. 4. Рентгенограми грудної клітки через 3 місяці після операції резекції  $S_{1-3}$  лівої легені (А) та правої верхньої лобектомії (Б). Нормалізація положення середостіння (жирні стрілки), видно ряд металевих степлерних швів при сегментарній резекції (тонка стрілка).

Перше клінічне описання вродженої емфіземи у дитини зробив Nelson R.I. в 1932 році, патологічне – Overstreet R.M. в 1939, а першу успішну операцію (лобектомію) зробили Gross R.E. та Lewis J.E. в 1943 році у пацієнта вродженою емфіземою верхньої частки правої легені [9]. З цих пір було визнано – ця вада підлягає хірургічному лікуванню, і вона стала досить часто діагностуватися та лікуватися.

Вперше термін «вроджена лобарна емфізема» для визначення цієї патології був застосований Robertson R. та James E.S. в 1951 році [13]. Проте він не є точним у визначенні локалізації ураження та підходів до хірургічного лікування, особливо коли це стосується лівобічної локалізації вади.

Власний досвід спостереження та хірургічного лікування переконливо показує високу частоту сегментарної, а не часткової емфіземи верхньої частки лівої легені – улюбленої локалізації цієї вади. Саме тому ми використовуємо термін вроджена емфізема легень без підкреслення ураження частки.

Вроджена емфізема – це постнатальне перерозтягнення гістологічно нормально сформованої паренхіми легені в результаті морфологічних порушень прохідності вентильюючого бронха внаслідок внутрішньої або зовнішньої обструкції [8, 14]. Описані наступні її причини: дисплазія та дефіцит бронхіальних хрящів (бронхомаліяція) [14, 15], утворення складки слизової оболонки [8], які створюють клапанний механізм, обтурація пробкою слизу [3, 10] стеноз бронха [9, 13], бронхіальна атрезія [10, 14]; зовнішня компресія бронхів аномальними судинами [9, 14], збільшеними лімфатичними вузлами [8]; зміщення частки легені з перегином бронхів при відсутності медіастинальної плеври [8]. З'ясовано, що поліальвеолярна частка, яка вперше була описана Hislop A. та Reid L., також є причетною до деяких випадків вродженої емфіземи [10]. Причини виникнення цієї вади продовжують дискутуватися та уточнюватися. В 30 – 50% випадків точна причина вродженої емфіземи залишається невідомою [7, 9, 10, 12, 15].

Власні спостереження свідчать про можливість виникнення вродженої емфіземи внаслідок компресії бронхів аортою і легеневою артерією при їх аномальному положенні, артеріальною протокою або зв'язкою при варіантах її розташування, а також внаслідок перегинів сегментарних і часткових бронхів за рахунок коротких сегментарних судин при їх ранньому відгалуженні від легеневої артерії. Вважаємо, що порушення прохідності бронха з утворенням клапанного механізму зумовлено компресією та перегином бронха судинами легень, артеріальною протокою та дугою аорти, тобто судинним компонентом.

Концепція судинного компонента в патогенезі вродженої емфіземи базується на наступних факторах: (1) Судини легень – артерії та вени розвиваються та зростають в ембріональному

періоді в умовах нефункціонуючої ателектазованої легені. (2) Гілюсне та медіастинальне відгалуження сегментарних артерій від лівої та правої легеневої артерій, їх тісне обвивання навколо бронхів виконує функцію вуздекки для 1 – 3 сегментарних бронхів верхніх часток легені. Додатковими факторами їхнього перегину є коротка відкрита артеріальна протока або артеріальна зв'язка, яка з'єднує в більшості випадків ліву легеневою артерією з аортою. Довжина цієї ембріональної судини може варіювати від 2 до 20 мм, і чим вона коротша, тим більшою є ймовірність її участі як в ембріональному, так і в постнатальному періоді. (3) Судинно-бронхіальні взаємовідносини з перегинами сегментарних бронхів правої верхньої частки, що посилюються перикардально-артеріальною зв'язкою, яка фіксує праву легеневою артерією до середостіння [1]. Таким чином, потужна артеріальна зв'язка (або протока) зліва та перикардально-артеріальна зв'язка праворуч разом з короткими сегментарними артеріями та їх раннім медіастинальним відгалуженням від лівої та правої легеневої артерій призводять до перегину, а значить і до оклюзії апікальних бронхів. При цьому, судинно-бронхіальні взаємовідносини 4 та 5 сегментів в силу особливостей їх відгалуження та розгалуження не ведуть до перегину бронхів та не супроводжуються їх емфізематозним ураженням, як це продемонстровано на корозійному препараті, опублікованому Bejan L., Zitti E.Gr. [1]. (4) Перекриття бронхів за допомогою механізму перегину та заповнення навколоплідними водами в періоді ембріогенезу сприяє росту паренхіми легені подібно до того, як це доведено при перев'язці або оклюзії трахеї [4]. Це підтверджується пренатальними сонографічними ознаками: збільшення та гіперехогенність ураженої ділянки [10, 12]. Ось чому уражені сегменти верхніх часток правої та лівої легені є великими за об'ємом, не тільки за рахунок емфізематозного роздуття, але й за рахунок гіпертрофії.

Переважає більшість авторів [3, 6, 7] стверджує, що основою лікування респіраторного дистресу при вродженій емфіземі є видалення ураженої частки легені – лобектомія [8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16], хоча деякі визнають сегментарне ураження [5, 11]. Якщо при правобічній локалізації вади ця точка зору здебільшого є справедливою, то в разі лівобічної її локалізації доцільними є резекції 1 – 3 сегментів. Це підтверджується власними спостереженнями, згідно з якими емфізематозно зміненими є, найчастіше, апікальні сегменти верхньої частки (S1–3). Язичкові ж сегменти залишаються інтактними, про що переконливо свідчать результати ангіографічних досліджень та інтраопераційної ревізії. Тому, доцільною є не лобектомія, а резекція уражених сегментів верхньої частки лівої легені, доповнена в разі необхідності, пересіченням відкритої артеріальної протоки або артеріальної зв'язки. Цю концепцію ми визначили в 1981 році з пер-

шою публікацією в журналі «Грудная хірургія» в 1987 році [2] і підтверджуємо досвідом теперішнього часу. Збереження 4 і 5 сегментів нормалізує положення органів грудної порожнини, попереджає перерозтягнення залишених ділянок легені та розвиток залишкової плевральної порожнини у післяопераційному періоді.

Контрольне обстеження пацієнтів у віддаленому періоді показало відмінний результат сегментарних резекцій. В жодному випадку не відмічено рецидиву емфіземи за рахунок роздуття збережених 4 – 5 сегментів верхньої частки лівої легені.

### Висновки

1. Вроджена емфізема проявляється респіраторним дистрес-синдромом та зміщенням середостіння, що зумовлює необхідність проведення диференційної діагностики з аплазією та гіоплазією легені із застосуванням кардіоангіопульмонографії та комп'ютерної томографії.

2. Вада потребує обов'язкової хірургічної корекції в порядку невідкладної допомоги. Сегментарний характер патології, який найчастіше зустрічається при лівобічній локалізації вади з ураженням 1 – 3 сегментів, дозволяє проводити органозберігаючі операції – сегментарні резекції як альтернативу лобектомії. Лобектомія є показаною тільки при ураженні всієї частки легені.

3. Наявність судинного компоненту, як причини компресії та перегинів дренуючого бронха зумовлює доцільність доповнення сегментарної резекції пересіченням артеріальної зв'язки або функціонуючої артеріальної протоки при лівобічній емфіземі.

4. Застосування диференційованого підходу з використанням органозберігаючих принципів та врахуванням судинного компоненту патогенезу вади дозволило отримати добрі результати хірургічної корекції вродженої емфіземи в усіх 100% оперованих пацієнтів

### Література

1. Бежан Л. Резекции легких. Анатомические основы и хирургическая методика / Л. Бежан, Е.Гр. Зитти. – Изд-во Академии Социалистической Республики Румынии, 1981. – 416 с.
2. Кривченя Д.Ю. Диагностика и лечение лобарной эмфиземы у детей / Д.Ю. Кривченя, Т.В. Дмитриева, А.К. Слепов // Грудная хирургия. – 1987. – № 5. – С. 40-43
3. Andrade C.F. Congenital lung malformations / C.F. Andrade, H.P.C. Ferreira, G.B. Fischer // J Bras Pneumol. – 2011. – Vol. 37, No. 2. – P. 259-271
4. Chiba T. Balloon Tracheal Occlusion for Congenital Diaphragmatic Hernia: Experimental Studies / T. Chiba, C.T. Albanese, D.L. Farmer [et al.] // J Ped Surg. – 2000. – Vol. 35, No. 11. – P. 1566-1570
5. Costa A.S. Surgical treatment of 60 patients with pulmonary malformations: What Have We Learned? / A.S. Costa, J.A.J. Perfeito, V. Forte // J Bras Pneumonol. – 2008. – Vol. 34, No. 9. P. 661-666
6. Gluer S. Congenital Lobar Emphysema / S. Gluer, M. Reisman, B.M. Ure // Ann Thorac Surg. – 2008. – Vol. 85, No. 2. – P. 665
7. Gould C.F. Congenital Lobar Emphysema / C.F. Gould, A.J. Binstock, J.Q. Ly [et al.] // Applied Radiology. – 2006. – Vol. 35, No. 11. – Access mode : <http://www.appliedradiology.com/articles/congenital-lobar-emphysema-cle>
8. Leape L.L. Infantile Lobar Emphysema / L.L. Leape, L.A. Longino // Pediatrics. – 1964. – Vol. 34. – P. 246-255
9. Lincoln J.C. Congenital Lobar Emphysema / J.C. Lincoln, J. Stark, S. Subramanian [et al.] // An Surg. – 1971. – Vol. 173, No. 1. – P. 55-62
10. Olutoye O.O. Prenatal Diagnosis and management of Congenital Lobar Emphysema / O.O. Olutoye, B.G. Coleman, A.M. Hubbard [et al.] // J Pediatr Surg. – 2000. – Vol. 35, No. 5. – P. 792-795
11. Paramalingam S. Congenital segmental emphysema: an evolving lesion / S. Paramalingam, E. Parkinson, M. Sellars [et al.] // Eur J Pediatr Surg. – 2010. – Vol. 20, No. 2. – P. 78-81
12. Pariente G. Prenatal Diagnosis of Congenital Lobar Emphysema: case report and review of the literature / G. Pariente, M. Aviram, D. Landau [et al.] // J Ultrasound Med. – 2009. Vol. 28, No. 8. – P. 1081-1084
13. Robertson R. Congenital Lobar Emphysema / R. Robertson, E.S. James // Pediatrics. – 1951. – Vol. 8, No. 6. – P. 794-804
14. Stovin P.G. Congenital Lobar Emphysema / P.G. Stovin // Thorax. – 1959. – Vol. 14. – P. 254-258
15. Sylvester K.G. Congenital Bronchopulmonary Malformations / K.G. Sylvester, S. Ghole, C.T. Albanese // Ashcraft's pediatric surgery. – Philadelphia, PA, Saunders Elsevier, 2010. – P. 279-289
16. Tempe D.K. Congenital lobar emphysema: Pitfalls and management / D.K. Tempe, S. Virmani, S. Javetkar [et al.] // Annals of Cardiac Anaesthesia. – 2010. – Vol. 13, No.1. – P. 53-58

### Реферат

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Руденко Е.О.

Ключевые слова: врожденная эмфизема, сегментарная резекция, лобектомия, отдаленные результаты, дети

Врожденная эмфизема легких – редкий порок с частотой от 1 на 20000-30000 до 1 на 100000 новорожденных, который является важной причиной респираторного дистресса у новорожденных и требует хирургического лечения, часто в неотложном порядке. Не выяснены окончательно вопросы этиопатогенеза порока, выбора оптимальных диагностических подходов и способов хирургического лечения, неполностью представлена информация об отдаленных результатах лечения. Цель исследования: поиск рациональных методов диагностики и хирургического лечения врожденной эмфиземы легких у детей, изучение отдаленных результатов хирургического лечения с учетом применения сегментарных резекций легких. Материалы и методы: В клинике обследовано и прооперировано 45 пациентов в возрасте от 10 дней до 10 лет с врожденной эмфиземой. Большинство пациентов были в возрасте до 1 года (n=34; 75,6%). Левосторонняя эмфизема была у 25 (55,6%) пациентов, правосторонняя – у 19 (44,2%). В одном случае при обратном расположении органов грудной клетки отмечалась эмфизема верхней доли правого легкого, расположенного слева. При левосторонней эмфиземе чаще наблюдалось сегментарное поражение (n=24; 96,0). В 23 из 24 случаев оперированных детей с левосторонней эмфиземой выполнены органосохраняющие операции – сегментарные резекции. При правосторонней эмфиземе зона поражения локализовалась в пределах одной или двух долей легкого; проводили лобектомию или билобектомию. Результаты: Получены хорошие результаты в ближайшем и отдаленном периоде у всех 100% оперированных пациентов. Ни в одном случае не было рецидива эмфиземы за счет сохраненных язычковых сегментов. Выводы: При сегментарном поражении, наиболее харак-

терном для левосторонньої емфіземи, операцією вибору являється сегментарна резекція легкого. Сохранение неизмененных лингулярных сегментов нормализует положение органов грудной полости, предупреждает перерастяжение оставленных участков легкого и развитие остаточной плевральной полости в послеоперационном периоде. Лобэктомия показана при поражении целой доли легкого, что характерно для правосторонней эмфиземы.

### Summary

REMOTE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL PULMONARY EMPHYSEMA IN CHILDREN

Rudenko Ye.O.

Key words: congenital pulmonary emphysema, children, surgery, immediate and long-term outcomes.

Congenital pulmonary emphysema is a rare condition with a frequency ranged from 1 in 20000-30000 to 1 in 100,000 newborns. It is an important cause of neonatal respiratory distress and requires surgical treatment, often as a matter of urgency. Issues referring etiopathogenesis, choosing optimal diagnostic approaches and techniques of surgical treatment are far from been clarified, the information about the long-term outcomes is little reported. Objective: to search for the most efficient techniques of diagnosis and surgical treatment of congenital pulmonary emphysema in children, to study long-term results of surgical treatment in consideration of the application of segmental resection of lung. Materials and Methods: The study involved 45 patients aged from 10 days to 10 years with congenital emphysema who were examined and operated on. Most of the patients were younger than 1 year ( $n = 34$ ; 75.6%). The left-sided emphysema was diagnosed in 25 (55.6%) patients, right-sided one in 19 (44.2%). An only case demonstrated chest visceral inversion and in this case there was emphysema of upper lobe of a right lung located on the left. Results: Good results in short and long terms were registered in all 100% of the patients operated on. In neither case recurrent emphysema was observed. Conclusions. In segmental lesions, which are the most typical for left-sided emphysema, the operation of choice is a segmental resection of the lung. Saving unaltered linguated segments normalizes the location of the chestorgans, prevents hyperextension of lung regions left and the development of residual pleural cavity in the postoperative period. Lobectomy is indicated when an entire lobe of the lung is affected, which is typical for right-sided emphysema.

УДК 617-089.844

Стець М.М.

## СУЧАСНІ ДОКТРИНИ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПРОРИВНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКУ ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

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

*Вступ. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки є одним з найбільш поширених захворювань, які виявляються майже у 10-15% дорослого населення і не мають тенденції до зниження. Ускладненнями виразкової хвороби залишаються кровотеча, перфорація, стеноз виходу зі шлунку, летальність серед яких складає відповідно 2,6-14%, 3-17,9% при поєднанні перфорації та кровотечі від 12,7 до 72%. Мета дослідження. Проведення порівняльної оцінки ефективності хірургічного методу лікування проривної виразки шлунку та 12-палої кишки з урахуванням віку пацієнтів, терміну виникнення перфорації та стадії перитоніту. Основним завданням цього дослідження була оцінка клінічної ефективності хірургічного методу лікування виразкової хвороби в безпосередньому та у віддаленому періоді. Матеріали та методи. Клінічний аналіз ефективності хірургічного методу проривної виразки шлунку і 12-палої кишки ґрунтується на результатах дослідження 102 пацієнтів, які були прооперовані в хірургічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №3 протягом 2007-2009 років, проривна виразка шлунку мала місце у 16 хворих і 12-палої кишки у 86. Результати та їх обговорення. Операцію висічення та клиновидної резекції при проривній виразці шлунку було виконано у 16 (15,6%) хворих, та антрумектомію з анастомозом по Гофмейстеру-Фінстереру у 1 пацієнта. При проривній виразці 12-палої кишки у 40 (46,5%) хворих виконано ушивання виразки. У 46 (53,5%) пацієнтів проводилось висічення виразки в межах здорових тканин зі збереженням пілоруса та подальшою дуоденопластиком. Висновки. Своєчасна госпіталізація хворих з проривною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки дає можливість виконувати патогномонічні, радикальні органозберігаючі втручання з вилученням виразкового субстрату в межах здорових тканин на висоті перитоніту в 46% випадків доповнюючи селективною проксимальною ваготомією.*

Ключові слова: хірургічне лікування, проривні виразки

### Вступ

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки є одним з найбільш поширених захворювань, які виявляються майже у 10-15% дорослого населення і не мають тенденції до зни-

ження. Незважаючи на великий прогрес в роботі консервативних методів лікування даної патології за останні 10 років показники ускладненої виразкової хвороби не змінилися до кращого. Не дивлячись на загальний успіх гастроентерологів ускладнення виразкової хвороби ви-

росло від 4,23% до 4,72% по Україні, при цьому виразкова хвороба займає друге місце у дорослого населення після ІХС. Ускладненнями виразкової хвороби залишаються кровотеча, перфорація, стеноз виходу зі шлунку, летальність серед яких складає відповідно 2,6-14%, 3-17,9% при поєднанні перфорації та кровотечі від 12,7 до 72%. В США 5% населення страждає виразковою хворобою щорічно, а від її ускладнень помирає 15 тисяч хворих. Тому з найважливіших розділів виразкової хвороби та її ускладнень є діагностика та лікувальна тактика проривних виразок шлунку та дванадцятипалої кишки. До теперішнього часу відсутня єдина позиція щодо вибору методів хірургічного лікування проривних виразок шлунку та дванадцятипалої кишки в залежності від терміну виникнення перфорації, ступеню перитоніту, віку хворого. Більшість хірургів вважає вилучення виразкового субстрату в межах здорових тканин навіть на висоті перитоніту 12-ти годинного терміну. Решта авторів вважає доцільним не тільки ушивання перфоративного отвору, але й використання лапароскопічних технологій закриття дефекту і через 6 годин після виникнення ускладнення виразкової хвороби з подальшим залученням сучасних фармакологічних засобів Н2-блокаторів та інгібіторів протонної помпи.

#### Мета дослідження

Проведення порівняльної оцінки ефективності хірургічного методу лікування проривної виразки шлунку та 12-палої кишки з урахуванням віку пацієнтів, терміну виникнення перфорації та стадії перитоніту. Основним завданням цього дослідження була оцінка клінічної ефективності хірургічного методу лікування виразкової хвороби в безпосередньому та у віддаленому періоді.

#### Матеріали та методи

Клінічний аналіз ефективності хірургічного методу проривної виразки шлунку і 12-палої кишки ґрунтується на результатах дослідження 102 пацієнтів, які були прооперовані в хірургічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №3 протягом 2007-2009 років, проривна виразка шлунку мала місце у 16 хворих і 12-палої кишки у 86.

Головними клінічними проявами захворювання були біль, який з'являвся раптово і зі слів хворих характеризувалась як «кинджальний біль» з іррадіацією частіше у праве плече, під ключицю, в поперек.

Шкірні покриви були бліді покриті холодним потом, лице хворого було змарнілим з переляканим поглядом. Положення пацієнта було вимушеним здебільшого на правому боці з приведеними ногами до живота. Також відмічалось поверхневе тахіпное, бо будь-яка спроба глибокого вдиху супроводжувалась посиленням болю.

Черевна стінка не приймала участі в акті дихання, була напруженою при поверхневій паль-

пації з вираженим симптомом Щоткіна-Блюмберга. Перкусія викликала посилення болю та визначення тимпаніту над печінкою.

З 102 хворих у 12 (11,8%) хворих печінкова тупість не визначалась. З них інтраопераційно у 4 хворих було виявлено атипичну проривну виразку шлунку у малий чепець, а у 8 з проривною виразкою дванадцятипалої кишки була прикрита правою долею печінки та пасмом великого чіпця. У 3 з останніх були раніше виконані оперативні втручання.

Всім хворим, що були госпіталізовані в клініку, проводилось інструментально-лабораторна діагностика, а саме оглядова рентгенографія органів черевної порожнини та легень, УЗД, ЕКГ, загально-клінічні та біохімічні аналізи з обов'язковим визначенням електролітного балансу.

Фіброгастроскопія виконувалась у 9 хворих, в яких за даними оглядової рентгенографії не було вільного газу під правим куполом діафрагми.

Відеоендоскопічна картина проривної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки майже не відрізнялася одне від одного, крім розмірів та локалізації виразкового субстрату. Характерним була відсутність дна виразки з відвісними білуватими краями з елементами плівок фібрину та наявністю яскравого запального процесу слизової навкруги. Виразка була обмежена ригідними кальозними краями, мала форму циліндра або усіченого конуса з широкою основою, яка звернена в просвіт органа.

Ми вважали за доцільним обмежити застосування ендоскопічного дослідження в даній категорії хворих у зв'язку з виражене больовим синдромом та наявністю чіткої маніфестації клініко-рентгенологічних показників даного захворювання.

Ступінь важкості хворих визначався усіма критеріями шкали APACHE II, MODS, SOFA та Mannheim Peritonitis Index. Таким чином у 62 пацієнтів був важким, а 40 вкрай важким з урахуванням строків госпіталізації, ексудату та площин розповсюдження перитоніту з нашаруванням фібрину.

#### Результати та їх обговорення

Операцію висічення та клиновидної резекції при проривній виразці шлунку було виконано у 16 (15,6%) хворих, та антрумектомію з анастомозом по Гофмейстеру-Фінстереру – у 1 пацієнта. При проривній виразці 12-палої кишки у 40 (46,5%) хворих виконано ушивання виразки. У 46 (53,5%) пацієнтів проводилось висічення виразки в межах здорових тканин зі збереженням пілоруса та подальшою дуоденопластикою.

Вибір способу хірургічного втручання залежав від стану важкості хворого, стадії і розповсюдженості перитоніту та характеру виразкового процесу. При цьому враховували анамнестичні строки захворювання, морфологічні зміни в зоні дефекту стінки шлунку та ДПК.

У хворих з проривними виразками шлунку в 9 було виконано висічення виразки, розміри виразкового субстрату мали локалізацію по передній стінці антрального відділу та тіла шлунку, що не перевищували 2,0 см. Слід зазначити, що краї виразки були кальюзними, а періульцерозний вал був характерний для запального процесу і не мав ознак малігнізації. У 7 хворих виразка локалізувалась по малій кривизні в ділянці кута шлунку, що змушувало виконувати клиновидну резекцію в межах здорових тканин. При цьому розміри виразок складали біля 3,0 см у діаметрі. У 1 хворого виразка мала локалізацію в препілоричному відділі шлунку з проявами стенозу виходу зі шлунку, саме це було показом для виконання антрумектомії з анастомозом по Гофмейстеру-Фінстереру.

У хворих з проривною виразкою шлунку, яким було виконано висічення останньої мотивацією для висічення виразки були не тільки розміри виразкового субстрату, але й наявність серозно-фібринозного перитоніту токсичної стадії. Тоді коли у хворих, яким було виконана клиновидна резекція шлунка та антрумектомія мав місце серозний невідмежований перитоніт, що давало змогу виконати вищезазначений обсяг хірургічного втручання.

Морфологічна картина проривної виразки шлунку була типовою, визначалась перфоративним отвором стінки з вираженими проявами перигастриту, накладанням фібрину довкола, а в 2 випадках заповнення його густим фібрином. Гістологічно визначався широкий шар детриту інфільтрованого поліморфоядерними лейкоцитами, фібриноїдним некрозом на краях виразки. Кровоносні судини мали набухлі бліді ядра міоцитів та ендотеліоцитів з розростанням інтими та звуженням просвіту їх з наявністю організованих та реканалізованих згортків. Некротичні ділянки країв виразки були оточені демаркаційним валом, який складався з поліморфокліткових інфільтратів. На щастя атипових клітин знайдено не було.

У 40 (46,5%) хворих з проривною виразкою дванадцятипалої кишки ушивання виконували у зв'язку з розповсюдженим серозно-фібринозним перитонітом, при цьому виразковий субстрат з перфоративним отвором не перевищував 1,0 см в діаметрі. Краї цих виразок не були кальюзними, без періульцерозного валу і не звужували просвіт дванадцятипалої кишки. Більша частка цих пацієнтів була госпіталізована пізніше 6 годин з початку захворювання. В тому числі у 8 хворих виразка була прикритою, що також було причиною пізньої госпіталізації. Ушивання супроводжувалось не тільки ліквідацією дефекту, а й перетонізацією дефекту пасмами малого і великого чепця.x

У 46 (53,5%) хворих, яким було виконано висічення проривної виразки дванадцятипалої кишки, в 20 (43,5%) випадках з дуоденопластикою, а в останніх 26 (56,5%) з пілоропластикою та селективно-проксимальною ваготомією. Слід за-

значити, виразковий анамнез даної категорії хворих мав місце від 1 до 20 років. Пілоропластика та селективно-проксимальна ваготомія виконувалась у хворих з вираженим виразковим субстратом, що супроводжувався стенозом виходу зі шлунку та залученням пілоричного жому в запальний процес. Явища серозного перитоніту у вищезазначеної категорії хворих не перевищував термін виникнення проривної виразки 6 годин. У 7 хворих мала місце дзеркальна виразка задньої стінки дванадцятипалої кишки яку вдавалось прошити вікрилом. Серед зазначених пацієнтів з проривними виразками переважали особи працездатного віку.

Морфологічні розбіжності проривної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки не виявили. Візуально також визначався дефект в стінці дванадцятипалої кишки, який супроводжувався некрозом всіх шарів з вираженою поліморфоклітковою та лімфогістоцитарною інфільтрацією всіх її шарів поблизу перфорації.

Незалежно від локалізації проривної виразки у хворих, що звернулися за допомогою у перші 6 годин, перебіг післяопераційного періоду був значно легшим в порівнянні з хворими, які були госпіталізовані пізніше 6-12 годин. Слід зазначити, що це мало своє відображення як клінічно, так і лабораторно. При цьому активність хворих покращувалась на 2-3 добу.

Таким чином реактивна стадія перитоніту мала місце у 35 (34,3%) хворих, токсична стадія у 40 (39,3%) хворих, а 27 (26,4%) хворих мала місце стадія поліорганної недостатності. Остання була передумовою прогнозування негативних наслідків раннього післяопераційного періоду.

Післяопераційна загальна летальність склала 12,7% (13). При цьому в 8 (61,6%) випадках госпіталізація була пізніше 24 годин від початку захворювання, а у 5 (38,4) випадках госпіталізація була пізніше 12 годин від початку захворювання. Усім цим хворим було виконано ушивання перфоративного отвору, щоб скоротити термін виконання оперативного втручання у зв'язку з важкістю стану. У вищезазначеній категорії хворих мав місце загальний серозно-фібринозний перитоніт з формуванням між петельних абсцесів, який вимагав застосування програмованих санаційних лапаротомій та полікомпонентної терапії на тлі коморбідної патології включаючи цукровий діабет.

При проведенні контрольних ендоскопічних досліджень у віддаленому періоді рецидиву виразки нами не виявлено у пацієнтів, яким було виконано висічення виразкового субстрату, що супроводжувалось ваготомією. В зоні висічення рівноцінно визначалась помірна деформація стінки кишки, при цьому ендоскоп вільно проходив у її низхідну частину дванадцятипалої кишки. У хворих з проривною виразкою, яким виконувалось ушивання у 13,3% мав місце рецидив виразки, а у 5 випадків явище запального процесу в місці ушивання, з вираженою деформацією ци-

булини дванадцятипалої кишки. Це спонукало до ліквідації лігатур та відновлення противиразової терапії.

### Висновки

1. Своєчасна госпіталізація хворих з проривною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки дає можливість виконувати патогномонічні, радикальні органозберігаючі втручання з вилученням виразкового субстрату в межах здорових тканин на висоті перитоніту в 46% випадків, доповнюючи селективною проксимальною ваготомією.

2. Якість життя у хворих, оперованих в перші 6 годин від моменту перфорації, вже на 2 добу значно краща ніж у хворих, які були оперовані пізніше 12 годин від початку захворювання, як клінічно так і лабораторно.

3. У віддаленому періоді рецидив захворювання мав місце у 4,5% яким виконувалось ушивання виразки без ваготомії.

### Література

1. Вачев А.Н. Возможно ли расширение показаний к первично-радикальным операциям при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки? / А.Н. Вачев, Э.Э. Адыширин-Заде, Е.В. Фролова, [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 43-47.
2. Велигоцкий Н.Н. Удаление осложненных дуоденальных язв и дуоденопластика / Велигоцкий Н.Н. – Х. : Прапор. – 2005. – 84 с. (Харьковская академия последипломного образования)
3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія та гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17-20.
4. Гостищев В.К. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Р.А. Головин // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2009. – № 3. – С. 10-16.
5. Жданова А.С. Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / А.С. Жданова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 63.

6. Кондратенко П.Г. Лапаростомия и программированные санации брюшной полости в комплексном лечении перфоративной язвы, осложненной разлитым гнойным перитонитом / П.Г. Кондратенко, Е.А. Койчев // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 1 (20). – С. 80-85.
7. Кукош М.В. Перфоративная язва. Отдаленные результаты / М.В. Кукош, Н.К. Разумовский, В.А. Трухалев // Журнал МедиАль. – 2012. – № 1. – С. 8-9.
8. Мугатасимов И.Г. Малоинвазивная хирургия перфоративных дуоденальных язв (обзор литературы) / И.Г. Мугатасимов, А.И. Баранов, В.В. Серебренников [и др.] // Хирургическая практика. – 2013. – № 4. – С. 4-10.
9. Бойко В.В. Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки: диагностика и хирургическое лечение / В.В. Бойко, М.П. Брусицына, В.П. Далавурак [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2006. – № 2 (21). – С. 11-14.
10. Саенко В.Ф. Современные методы лечения язвенной болезни / Саенко В.Ф., Грубник В.В., Грубник Ю.В. [и др.]. – К. : Здоров'я, 2002. – 272 с.
11. Соловченко С.С. Выбор способа малоинвазивного вмешательства при ушивании перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / С.С. Соловченко, В.В. Серебренников // Медицина в Кузбассе. – 2010. – № 2. – С. 33-37.
12. Трухалев В.А. Современное состояние проблемы лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Трухалев, Г.И. Гомозов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 293-305.
13. Цацаев Х.М. Современные способы малоинвазивного хирургического лечения перфораций желудка / Х.М. Цацаев, В.В. Алипов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. V. № 1. – С. 207-212.
14. Чернокозов А.И. Хирургическое лечение больных с перфоративными пептическими язвами / А.И. Чернокозов, Б.А. Наумов, А.Ю. Котаев [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 34-39.
15. Шишов Д.Ю. Ближайшие результаты традиционного и лапароскопического ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Д.Ю. Шишов, А.Д. Кочкин, А.С. Мухин [и др.] // Журнал МедиАль. – 2012. – № 1. – С. 13-15.
16. Шидловський В.О. Факультетська хірургія / В.О. Шидловський, М.П. Захараш, І.Ю. Полянський [та ін.] // За ред. В.О. Шидловського, М.П. Захараша. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 116-117.
17. Sørreide K. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer / K. Sørreide, K. Thorsen and J. A. Sørreide // BJS. – 2014. – V. 101. – P. e51-e64
18. Turnage R.H. Evaluation and management of patients with recurrent peptic ulcer disease after acid-reducing operations: a systematic review / R.H. Turnage, G. Sarosi, B. Cryer [et al.] // J. Gastrointestinal Surg. – 2003. – Jul. – Aug. – V. 7, № 5. – P. 606-626.

### Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ДОКТРИНЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРОБОДНОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Стець М.М.

Ключевые слова: хирургическое лечение, прорывные язвы

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является одним из самых распространенных заболеваний, которые выявляются у 10-15% взрослого населения и не имеют тенденции к снижению. Осложнениями язвенной болезни остаются кровотечение, перфорация, стеноз выхода из желудка, летальность среди которых составляет соответственно 2,6-14%, 3-17,9% при сочетании перфорации и кровотечения от 12,7 до 72%. Цель исследования. Проведение сравнительной оценки эффективности хирургического метода лечения прободной язвы желудка и 12-перстной кишки с учетом возраста пациентов, срока возникновения перфорации и стадии перитонита. Основной задачей этого исследования была оценка клинической эффективности хирургического метода лечения язвенной болезни в непосредственном и в отдаленном периоде. Материалы и методы. Клинический анализ эффективности хирургического метода прободной язвы желудка и 12-перстной кишки основывается на результатах исследования 102 пациентов, которые были прооперированы в хирургическом отделении Киевской городской клинической больницы №3 течение 2007-2009 годов, прободная язва желудка имела место у 16 больных и 12-перстной кишки в 86. Результаты и их обсуждение. Операцию иссечение и клиновидной резекции при прободной язве желудка было выполнено у 16 (15,6%) больных, и антрумэктомией с анастомозом по гофмейстером-Финстереру у 1 пациента. При прободной язве 12-перстной кишки у 40 (46,5%) больных выполнено ушивание язвы. В 46 (53,5%) пациентов проводилось иссечение язвы в пределах здоровых тканей с сохранением привратника и последующей дуоденопластикой. Выводы. Своевременная госпитализация больных с прорывной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки дает возможность выполнять патогномоничные, радикальные органосохраняющие вмешательства с изъятием язвенного субстрата в пределах здоровых тканей на высоте перитонита, в 46% случаев дополняя селективной проксимальной ваготомией.

### Summary

PRESENT-DAY DOCTRINES OF SURGICAL TACTICS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERFORATED GASTRIC AND DUODENAL ULCER

Stets M.M.

Key words: perforated gastric and duodenal ulcers, antrectomy, peritonitis, suture plication.

**Introduction.** Peptic ulcers are one of the most common diseases diagnosed in 10-15% of adult population and which do not tend to decrease. Among the complications of peptic ulcer disease there is bleeding, perforation, stenosis of the pyloric part. Lethality due to the complications reaches respectively 2.6-14%, 3-17.9%, and in cases of simultaneous perforation and bleeding it may range from 12.7 to 72%. The purpose of the study is to carry out comparative assessment of the effectiveness of surgical treatment of perforated peptic ulcers in consideration of the patient's age, the term of perforation occurrence and the stage of peritonitis. The main task of this study was to evaluate the clinical efficacy of surgical treatment of peptic ulcer disease in the immediate and long-term periods. **Materials and methods.** Clinical analysis of the effectiveness of surgical method in the treatment of perforated peptic ulcers was based on the results of the inspection of 102 patients who had been operated on at the surgical department of the Kyiv Municipal Clinical Hospital №3 for 2007-2009. Perforated gastric ulcer was diagnosed in 16 patients and duodenal ulcer in 86 patients. **Results and discussion.** Surgical intervention of excision and wedge resection in perforated gastric ulcers was performed on in 16 (15.6%) patients. Antrectomy with anastomosis by the Hofmeister-Finsterer operation was performed on in 1 case. 40 (46.5%) patients with perforated duodenal ulcer were subjected to suture plication. In 46 (53.5%) of cases the patients underwent ulcer excision within healthy tissue which allowed to save the pylorus and following duodenoplasty. **Conclusions.** Timely admission to the hospital in cases of perforated gastric and duodenal ulcers enables to perform pathognomonic, radical organ-saving interventions withdrawing ulcerative substrate within healthy tissue at the height of peritonitis in 46% of cases, completed this treatment with selective proximal vagotomy.

УДК 616.155.94+618.2-082+616.61-002.3

**Рудник В.Т.**

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

*У статті проаналізовано перебіг вагітності у 124 вагітних, хворих на анемію середнього та важкого ступенів у третьому триместрі гестації, із яких у 61 вагітній діагностовано хронічний пієлонефрит. Контрольну групу склали 30 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. У вагітних жінок із хронічним пієлонефритом виявлено зворотний взаємозв'язок між тривалістю хронічного пієлонефриту, кількістю загострень хронічного пієлонефриту за рік та рівнем сироваткового еритропоєтину. Доведено, що наявність хронічного пієлонефриту у вагітних викликає зростання частоти розвитку анемії вагітних та неадекватної продукції еритропоєтину. Нами визначено вміст сЕПО у вагітних з анемією на тлі хронічного пієлонефриту. При інтерпретації результатів дослідження виявлено, що показники сЕПО у вагітних з анемією значно відрізнялися. На цій основі вперше при анемії вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит, запропоновано визначення показника адекватності продукції ЕПО за допомогою номографічної методики. Це дало змогу диференційовано підходити до лікувальної тактики анемії вагітних.*

Ключові слова: анемія вагітних, хронічний пієлонефрит, еритропоєтин.

*Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", затвердженої МОЗ України: "Обґрунтування напрямків поліпшення стану здоров'я та якості медичної допомоги населенню Прикарпаття в умовах реформування системи охорони здоров'я" (№ держреєстрації 0112U001559).*

#### Вступ

Робота присвячується вивченню впливу хронічного пієлонефриту на зростання частоти розвитку анемії вагітних та неадекватної продукції еритропоєтину (ЕПО). У результаті проведеного дослідження виявлено зворотний взаємозв'язок між тривалістю хронічного пієлонефриту, кількістю загострень хронічного пієлонефриту за рік та рівнем сироваткового еритропоєтину (сЕПО). Визначення вмісту сЕПО у вагітних з анемією на

тлі хронічного пієлонефриту та виявлення феномену неадекватної продукції ЕПО дало змогу диференційовано підходити до лікувальної тактики анемії вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит.

Як різні захворювання, що виникають гостро в період гестації, так і існуючі до нього хронічні процеси ускладнюють перебіг вагітності [4,8]. Серед екстрагенітальної патології у жінок репродуктивного віку захворювання нирок займа-

ють провідне місце. Згідно з даними літератури, на частку пієлонефриту припадає до 36,7 %. Зростання частоти захворюваності на пієлонефрит, який займає друге місце в структурі екстрагенітальної патології у вагітних, визначає його роль у наслідку вагітності як для матері, так і для плода [3,5,6,11].

Порушення гемодинаміки нирок при анемії виражаються в зниженні ефективного кровотоку і зменшенні клубочкової фільтрації. Із розвитком вагітності в нирках збільшується секреція ЕПО – гормону кіркової речовини нирок, що стимулює продукцію еритроцитів у кістковому мозку. Ішемізація кортикальної тканини нирок активує механізми тубулогломерулярного зворотного зв'язку з частковим перерозподілом ниркового кровотоку, тобто зростає частка крові, яка шунтується за малим колом ниркового кровообігу. Нефрони останнього не мають юктагломерулярного апарату, який виконує інкреторну функцію: крім реніну в його клітинах синтезується урокіназа та еритрогенін. Таким чином виникає дефіцит еритропоєтинів, що призводить до приєднання гіпопластичного компонента анемії вагітних [9,10,11].

#### Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування анемії вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит, із включенням до лікувального комплексу рекомбінантного еритропоєтину.

#### Матеріал і методи дослідження

Аналіз клініко-функціональних характеристик анемії вагітних був проведений на основі обстеження 124 вагітних з анемією у третьому триместрі гестації, із них у 61 пацієнтки діагностовано хронічний пієлонефрит. 30 вагітних склали конт-

рольну групу – із фізіологічним перебігом вагітності. Діагноз анемії вагітних виставляли на підставі наявності типових анемічного, сидеропенічного синдромів, анамнезу хвороби, показників загального аналізу крові, обміну заліза. Діагноз пієлонефриту вагітних установлювали на підставі скарг, анамнезу хвороби, інструментальних (УЗД нирок проводили за допомогою апарату "Siemens-SL-250" (Німеччина) та лабораторних (показників загального аналізу сечі) даних.

Дослідження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою Кокрофта-Гаулта (1976),

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73м}^2\text{)} = \frac{\text{маса(кг)} \times (140 - \text{вік}) \times 0,85}{\text{креатинін(мкмоль/л)} \times 0,8}$$

Визначення рівня еритропоєтину в сироватці крові людини проводили імуноферментним методом за допомогою тестового набору "Вектор-Бест", Росія. Для оцінки адекватності продукції ЕПО у вагітних з анемією використано номографічну методику інтерпретації результатів лабораторних досліджень за допомогою комп'ютерної обробки, запропоновану Barosi G. [7]. Статистична обробка даних проводилася з допомогою стандартної програми Statistica 7.0.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Паралельно з вивченням клінічної картини залізодефіцитної анемії (ЗДА), проведенням лабораторних досліджень ми визначали вміст сЕПО для встановлення його рівня в сироватці крові, у залежності від наявності хронічного пієлонефриту.

Оцінка рівня сЕПО у вагітних з анемією без пієлонефриту та на фоні хронічного пієлонефриту представлена в табл. 1.

Таблиця 1  
Зміни рівня сироваткового еритропоєтину у вагітних з анемією при хронічному пієлонефриті

Показник	Контрольна група, n=30			Вагітні жінки без пієлонефриту, n=63			Вагітні жінки з хронічним пієлонефритом, n=61		
	M	±σ	±m	M	±σ	±m	M	±σ	±m
сЕПО, мМО/мл	16,2	5,8	1,1	152,5*	147,5	18,6	98,3**	119,4	15,3

Примітки: \* –  $p < 0,05$  – вірогідна різниця даних між контрольною групою та досліджуваними групами;

° –  $p < 0,05$  – вірогідна різниця даних між вагітними жінками без пієлонефриту та на фоні хронічного пієлонефриту.

Згідно результатів табл. 1, у вагітних жінок з анемією без пієлонефриту та з хронічним пієлонефритом вірогідно підвищувався рівень сЕПО: (152,5±18,6) мМО/мл у вагітних без пієлонефриту і (98,3±15,3) мМО/мл у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом. Слід відмітити, що у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом рівень

сЕПО був нижчим від показників рівня сЕПО у вагітних без пієлонефриту,  $p < 0,05$ . У вагітних жінок із хронічним пієлонефритом виявлено зворотний взаємозв'язок між тривалістю хронічного пієлонефриту, кількістю загострень хронічного пієлонефриту за рік та рівнем сЕПО. Кореляційні зв'язки представлено на рис. 1.

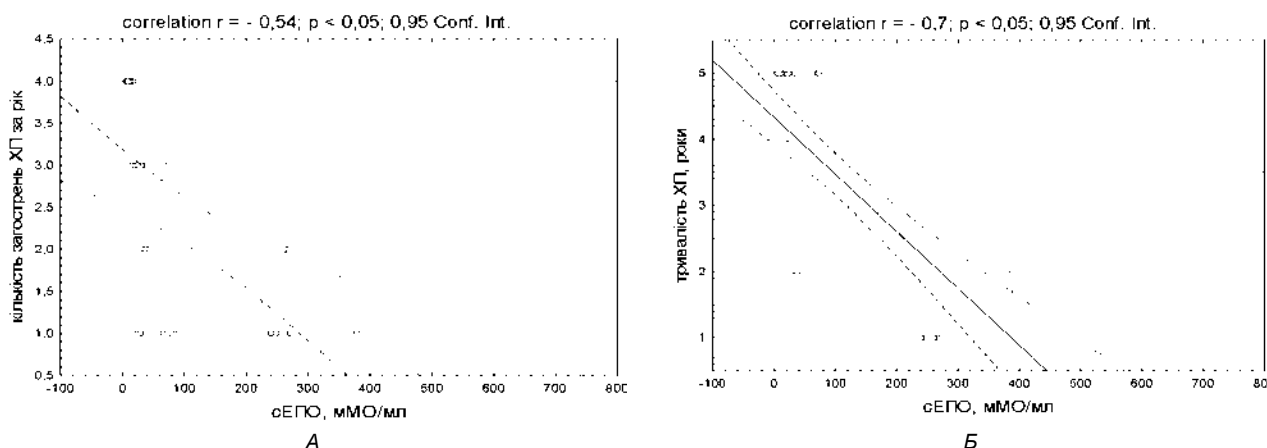


Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем сЕПО та кількістю загострень хронічного пієлонефриту за рік (А), рівнем сЕПО та тривалістю хронічного пієлонефриту (Б),  $p < 0,05$ .

Як видно з рис. 1, у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом виявлено зворотний сильний взаємозв'язок між тривалістю хронічного пієлонефриту та рівнем сЕПО ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ), зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між кількістю загострень хронічного пієлонефриту за рік та рівнем сЕПО ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ).

Нашу увагу привернуло те, що показники рівня сЕПО у вагітних жінок з анемією були різномірними. Саме тому аналіз даних літератури

[1,2,7], які відображають підвищення рівня сЕПО при зменшенні концентрації гемоглобіну або величини гематокриту, і наших досліджень, послужив причиною вивчення співвідношення сЕПО і гематокриту. У зв'язку з цим, ми, використовуючи метод G. Barosi [7], вивчили адекватність продукції ЕПО при анемії вагітних.

Залежність між рівнем гематокриту і концентрацією сЕПО при анемії вагітних представлено на рис. 2.

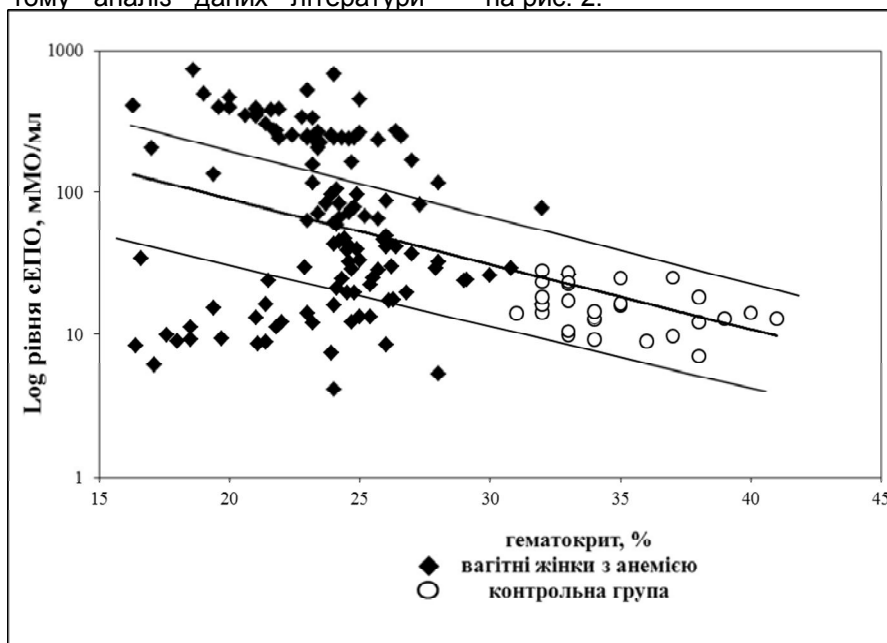


Рис. 2. Залежність між рівнем гематокриту і концентрацією сЕПО при анемії вагітних.

За результатами розміщення показників на діаграмі (рис. 2) у 98 (79,0 %) вагітних відмічався адекватний рівень сЕПО до ступеню анемії. У 26 вагітних (21,0 %) діагностовано зниження сЕПО, тобто неадекватний рівень сЕПО до ступеню анемії. За клініко-анамнестичними даними, серед 26 вагітних із неадекватною продукцією ЕПО виявлено 18 (69,2 %) вагітних із хронічним пієлонефритом та 8 (30,8 %) вагітних без пієлонефриту. Співвідношення шансів засвідчило віро-

гідне зростання ризику розвитку неадекватної продукції ЕПО при наявності хронічного пієлонефриту в 2,88 раза ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $OR = 2,88$ ; 95 % CI 1,14 – 7,25;  $p = 0,038$ ).

Кореляційний аналіз довів прямий взаємозв'язок середньої сили між ШКФ та рівнем сЕПО у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом та неадекватним рівнем сЕПО. Кореляційний зв'язок між ШКФ та рівнем сЕПО представлено на рис. 3.

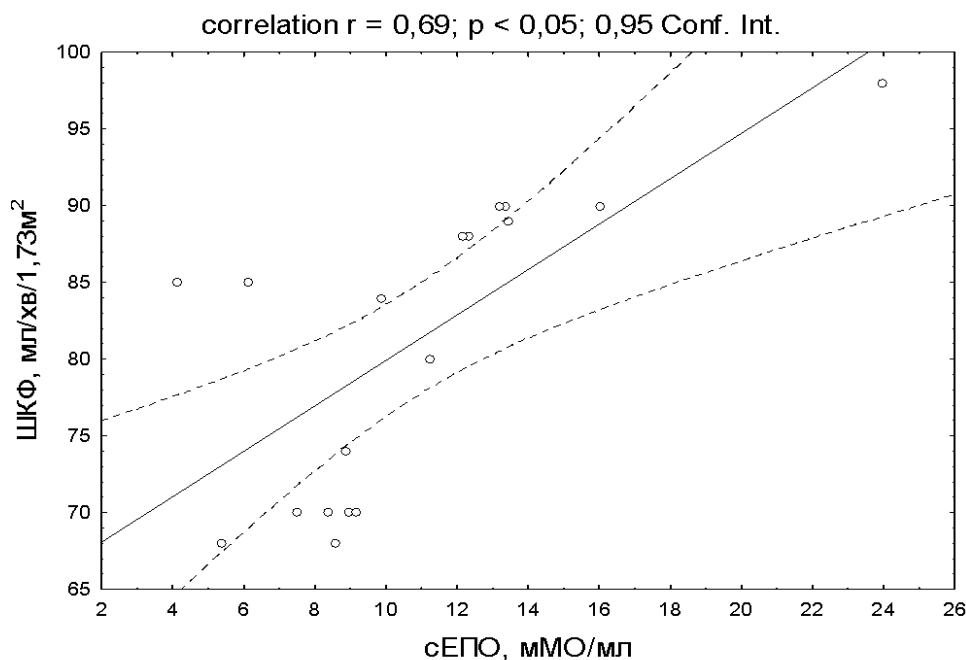


Рис. 3. Кореляційна залежність між ШКФ та рівнем сЕПО у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом та неадекватним рівнем сЕПО,  $p < 0,05$ .

Як видно з рис. 3, у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом та неадекватним рівнем сЕПО при зниженні ШКФ до 90 – 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> виявлено прямий взаємозв'язок середньої сили ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ) між рівнем сЕПО та ШКФ.

У результаті виявлення явища неадекватної продукції ЕПО у вагітних з анемією на фоні хронічного пієлонефриту, ми вперше на цій основі запропонували включення до лікувального комплексу анемії вагітних рекомбінантний еритропоетин (рЕПО) вагітним жінкам із неадекватним рівнем сЕПО.

Аналізуючи вищезначені дані, можна з певністю стверджувати, що серед патогенетичних механізмів розвитку анемії вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит, важливу роль відіграє гемопоетичний фактор – ЕПО, який посідає центральне місце в регуляції еритропоезу [2]. Установлено, що рівень сЕПО при анемії вагітних є різномірним показником. Значна частина вагітних, хворих на анемію, характеризується досить високим рівнем сЕПО, інша частина вагітних має невідповідні рівні сЕПО, що зумовлює необхідність екзогенного поповнення. Саме тому оцінка адекватності рівня сЕПО при анемії вагітних на фоні хронічного пієлонефриту в подальшому послужила вагомим поштовхом до включення рЕПО в лікування анемії вагітних.

### Висновки

1. Наявність хронічного пієлонефриту у вагітних суттєво підвищує ризик розвитку анемії вагітних та неадекватно низької продукції ЕПО.

2. Довготривалість хронічного пієлонефриту та значна кількість загострень хронічного пієлонефриту за рік істотно впливають на рівень про-

дукції еритропоетину у вагітних з анемією.

3. Враховуючи феномен неадекватності продукції сироваткового еритропоетину, запропоновано диференційований підхід до терапії анемії вагітних із включенням до лікувального комплексу рекомбінантного еритропоетину.

### Література

1. Гусева С.А. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / Гусева С.А. – Київ : Логос, 2005. – 422 с.
2. Румянцев А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение / Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. – М. : ГЭОТАР – МЕД, 2002. – 400 с.
3. Ниаури Д.А. Функциональное состояние почек у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом / Д.А. Ниаури, Н.А. Осипова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 1. – С. 111-117.
4. Окладникова С.Л. Особенности клинического течения гестационного и хронического пиелонефрита у беременных / С.Л. Окладникова, Е.С. Крутиков, В.М. Николаев // Медицинские перспективы. – 2010. – Т. XV, № 3. – С. 1-4.
5. Ольшешская Е.В. Особенности микробиоценоза биотопов в системе мать – плацента – плод у женщин с хроническим пиелонефритом / Е.В. Ольшешская // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 76-79.
6. Щербаков А.Ю. Стан системи гемостазу у вагітних з хронічним пієлонефритом, ускладненим анемією / А.Ю. Щербаков, Д.Г. Сумцов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 4. – С. 61-64.
7. Barosi G. Inadequate erythropoietin response to anemia: definition and clinical relevance / G. Barosi // Ann. Hematol. – 1994. – Vol. 68. – P. 215–223.
8. Ramin S. Chronic renal disease in pregnancy / S. Ramin, A. Vidaeff, E. Yeomans [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 108. – P. 1531-1539.
9. Fehr T. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia / T. Fehr, P. Ammann, D. Garzoni [et al.] // Kidney International. – 2004. – Vol. 66. – P. 1206-1211.
10. Agarwal S. Recombinant human erythropoietin in the management of anaemia in chronic kidney disease patients – an Indian multicenter experience / S. Agarwal, S. Saxena, M. Nandy [et al.] // JIACM. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 193-198.
11. Surveen G. Renal disease and pregnancy / G. Surveen, G. Neerja, R. Shalini // Obstet. Gynecol. Ind. – 2006. – Vol. 56, № 3. – P. 219-223.

### Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Рудник В.Т.

Ключевые слова: анемия беременных, хронический пиелонефрит, эритропоэтин.

В статье проанализировано течение беременности у 124 беременных, больных анемией средней и тяжелой степеней в третьем триместре гестации, из которых в 61 беременной диагностирован хронический пиелонефрит. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности. У беременных женщин с хроническим пиелонефритом обнаружено обратную взаимосвязь между продолжительностью хронического пиелонефрита, количеством обострений хронического пиелонефрита за год и уровнем сывороточного эритропоэтина (сЭПО). Доказано, что наличие хронического пиелонефрита у беременных вызывает рост частоты развития анемии беременных и неадекватной продукции эритропоэтина (ЭПО). Нами определено содержание сЭПО у беременных с анемией на фоне хронического пиелонефрита. При интерпретации результатов исследования выявлено, что показатели сЭПО у беременных с анемией значительно отличались. На этом основании впервые при анемии беременных, больных хроническим пиелонефритом, предложено определение показателя адекватности продукции ЭПО с помощью номографической методики. Это позволило дифференцированно подходить к лечебной тактике анемии беременных.

### Summary

PATHOGENETIC ASPECTS OF ANEMIA IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Rudnyk V.T.

Key words: anemia, pregnancy, chronic pyelonephritis, serum erythropoietin.

This article analyzes the course of pregnancy in 124 women with moderate and severe anemia in the third trimester of gestation. Among them 61 pregnant women were diagnosed to have chronic pyelonephritis. The control group consisted of 30 pregnant women with physiological pregnancy. Pregnant women with chronic pyelonephritis were found out to demonstrate an inverse correlation between the duration of chronic pyelonephritis, the number of exacerbations of chronic pyelonephritis per year and the level of serum erythropoietin (SEPO). It has been proved the presence of chronic pyelonephritis in pregnant women causes an increase in the incidence of anemia in pregnancy and the inadequate production of erythropoietin (EPO). We determined the SEPO content in pregnant women with anemia and concomitant chronic pyelonephritis. When interpreting the results of the study it has been revealed that SEPO values in pregnant women with anemia were significantly different. On this basis, in anemias of pregnancy and concomitant chronic pyelonephritis, we proposed to determine indicators showing the adequacy of EPO production by using nomographic techniques. This allowed us to develop differentiated approach to the therapeutic management for anemias of pregnancy.

УДК: [616.714+616.831:617.55]-001:616.381-072.1

Чайка В.А.

## ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КРАНИОАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

С учётом поставленной цели, в работе были оценены данные о результатах лечения 71 пострадавшего с сочетанной травмой с наличием закрытой абдоминальной и черепно-мозговой травм. Деление больных на основную – 31 человек и контрольную – 40 человек группы происходило с учётом применения в лечении закрытой абдоминальной травмы видеолaparоскопии или лапаротомии. Обе группы были сопоставимы по таким показателям: тяжесть травмы по шкале ISS ( $33,7 \pm 9,3$  и  $33,6 \pm 8,6$  баллов), тяжести повреждения паренхиматозных органов по шкале OIS ( $2,5 \pm 0,6$  и  $2,9 \pm 0,5$  баллов), длительности операции ( $62,5 \pm 30,6$  и  $91,7 \pm 28,9$ ) баллов, возрасту и полу ( $p \geq 0,05$ ). Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы тяжесть состояния в первые сутки послеоперационного периода по шкале MODS II в 1,4 раза ниже чем в контрольной; по шкале SAPS II – в 1,2 раза ниже. Различия статистически достоверны по U критерию Манна-Уитни и дисперсионному анализу ANOVA ( $p \leq 0,05$ ). Также наблюдается более раннее восстановление сознания по шкале ком Глазго – 11,3 балла в основной против 10,4 балла – в контрольной. Отмечается снижение досуточной и общей летальности в основной группе по сравнению с контрольной на 68,0% и 22,4% соответственно.

Ключевые слова: сочетанная травма, видеолaparоскопия, оценка тяжести, летальность.

Эндоскопические и миниинвазивные методы в диагностике и лечении хирургических болезней № 0111U008123

По заключению специалистов ВОЗ от травм во всём мире погибает около 5 млн. человек в год, из них в Европе – 800 тыс. [3]. Летальность только от дорожно-транспортных происшествий (ДТП) по сравнению с 2000 годом увеличилась на 19,9% [8]. Социальное значение проблемы обуславливается тем, что травма – это ведущая причина смертности среди лиц в возрасте до 45 лет [2, 4, 5].

В структуре травматизма продолжает увеличиваться удельный вес множественной и сочетанной травмы (СТ) [2, 3, 6]. При этом, повреждения органов брюшной полости (ОБП) наблюдаются в 1,5 – 36,5% случаев [5, 7]. Сочетанный характер определяет тяжёлое течение травмы и трудности диагностики, связанные с развитием синдромов взаимного отягощения [4, 5]. Летальность при СТ с повреждением ОБП составляет от 25% до 65%, а в сочетании с тяжёлой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) достигает 85-90% [2, 3, 6]. Обращает внимание то, что в первые 12-24 часа умирает от 11,7% до 51,2% [4, 8]. Основными причинами гибели людей в это время являются шок и тяжелые повреждения жизненно важных органов [3, 4, 5]. Одним из ведущих направлений в лечении СТ является тактика «damage control surgery» [5]. При травме ОБП её реализации помогает использование видеолaparоскопии (ВЛС) [1, 7, 9]. ВЛС позволяет с наименьшей травматичностью выполнить диагностику повреждений ОБП и оказать необходимую лечебную помощь [1, 9].

### Цель исследования

Оценка результатов использования ВЛС в лечении СТ с повреждением ОБП.

### Материалы и методы

Данное исследование основано на результатах лечения 71 больного с тяжёлой СТ, госпитализированных в отделение интенсивной терапии политравмы КЗ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова» на протяжении с 2010 по 2013 года. Критериями включения в исследование были: наличие тяжёлой СТ с повреждением ОБП и наличием ЧМТ (которая не требует срочного хирургического лечения), возраст пострадавших от 18 до 59 лет, тяжесть повреждения по шкале ISS от 18 до 48 баллов.

Все пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 34 пострадавших, у которых в качестве хирургического метода применяли ВЛС; в контрольную группу вошли 44 пострадавших, у которых использовали традиционную лапаратомию. Операции производили под общей внутривенной анестезией и искусственной вентиляцией легких. ВЛС выполняли с помощью эндовидеохирургического комплекса «Olympus» OTV — SC.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту ( $32,6 \pm 13,1$  и  $37,7 \pm 13,2$  лет соответственно); тяжести повреждения по шкале ISS ( $33,7 \pm 9,3$  и  $33,6 \pm 8,6$  баллов) и по полу (64,5% и 60,0% составили мужчины). В обеих группах основной причиной травмы являлось ДТП (58,1% и 65,0%), а также превалировало повреждение 3 анатомических областей – 17 случаев (54,8%) в основной и 22 (55,0 %) в контрольной.

Характеристика степени повреждений паренхиматозных органов (OIS) и длительности операции при разных исходах травмы представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Характеристика пострадавших по степени повреждения (OIS) и длительности операции

Характеристики	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=44)		P
	Выжившие (n=28)	Умершие (n=6)	Выжившие (n=32)	Умершие (n=12)	
OIS, баллы	2,5±0,6	3,0±1,2	2,9±0,5	3,3±1,0	> 0,05
Длительность операции, мин	62,5±30,6	54,0±21,7	91,7±28,9	84,6±27,6	> 0,05

Данные таблицы подтверждают сопоставимость исследуемых групп.

Для оценки тяжести состояния в послеоперационном периоде использовали шкалы MODS II и SAPS II, центральной нервной системы - шкалу ком Глазго (GCS).

Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики, реализованные стандартными пакетами прикладной программы статистического анализа Statistica 6.0. С

целью оценки достоверности средних величин использовали определение критерия  $U$  Манна-Уитни и дисперсионный анализ ANOVA.

### Результаты и обсуждение

Всем пациентам в обеих группах были произведены хирургические вмешательства в связи с наличием клинических, инструментальных и лабораторных признаков повреждения ОБП. Виды операций представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Виды хирургических вмешательств

Основная группа	Количество	%
ВЛС, Коагуляция повреждений печени	6	19,4
ВЛС, тампонирование повреждений печени	2	6,5
ВЛС, коагуляция повреждений селезёнки	5	16,1
ВЛС, санация, дренирование	12	38,6
ВЛС, конверсия: Спленэктомия Ушивание и тампонирование ран печени	3 3	9,7 9,7
Контрольная группа		
Лапаротомия, ушивание и тампонирование ран печени	9	22,5
Лапаротомия, коагуляция повреждений печени	2	5,0
Лапаротомия, спленэктомия	17	42,5
Лапаротомия, коагуляция повреждений селезёнки	3	7,5
Лапаротомия, санация, дренирование	9	22,5

Как видно из таблицы, у 6 (19,4%) пострадавших основной группы в связи с невозможностью остановить внутрибрюшное кровотечение лапараскопически была произведена конверсия. Из лапаратомного доступа в 3 (9,7%) случаях выполнена спленэктомия и ещё в 3 (9,7%) – ушивание и тампонирование ран печени. При тампонировании ран печени у пациентов обеих групп тампоны удалялись на 5-6 сутки, признаков продолжающегося кровотечения выявлено не было. Релапаротомий (релапароскопий) у больных обеих групп не производили. У 9 (22,5%) пациентов проведенная лапаротомия имела характер «неоправданной», так как в 3 (7,5%) случаях повреждений ОБП выявлено не было, а в 6 (15,0%) имели место минимальные повреждения, не требующие открытого оперативного вмешательства (ненапряжённые гематомы круглой связки, брыжейки, забрюшинного пространства).

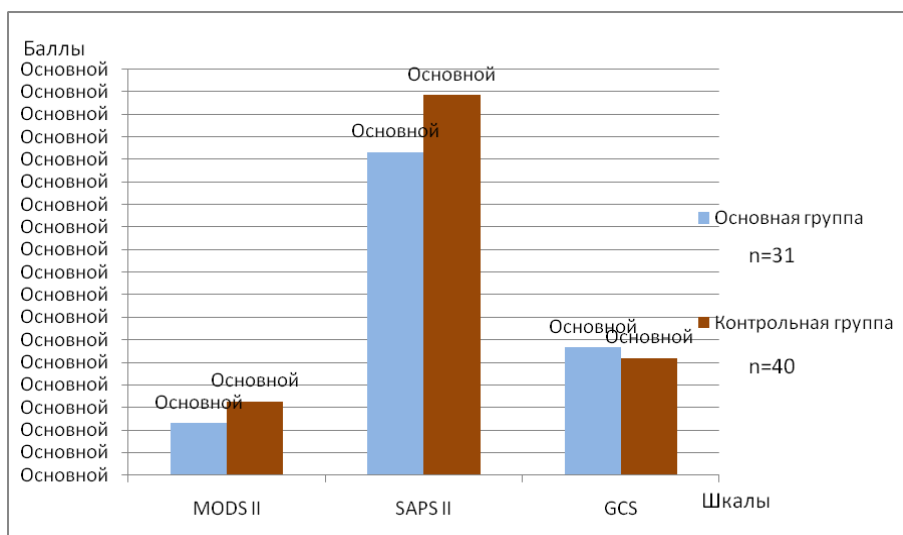
Всем пострадавшим в послеоперационном периоде проводилась ИВЛ до появления признаков самостоятельного адекватного дыхания, интенсивная терапия с целью стабилизации показателей гемодинамики, восстановления соз-

нания и нормализации функции внутренних органов и систем.

Оценка тяжести состояния больных с СТ в первые сутки после проведенного хирургического вмешательства представлена на рис. 1.

Характерной закономерностью оказалось увеличение показателей тяжести состояния у пострадавших контрольной группы, по сравнению с основной. Представленные данные, учитывая сопоставимость значений по шкале ISS в обеих группах, свидетельствует о влиянии особенностей хирургического вмешательства на тяжесть состояния пострадавших как дополнительного травмирующего фактора. В первые сутки СТ 20 (64,5%) пациентов основной и 17 (42,5%) контрольной групп на фоне восстановления самостоятельного адекватного дыхания были отключены от респиратора.

У 21 (67,7%) пострадавшего основной группы перистальтика восстанавливалась уже в первые сутки послеоперационного периода. Из них, у 7 (22,6%) аускультативно выслушивались и сонографически регистрировались активные; у 10 (32,6%) – вялые и у 4 (12,9%) – единичные перистальтические волны.



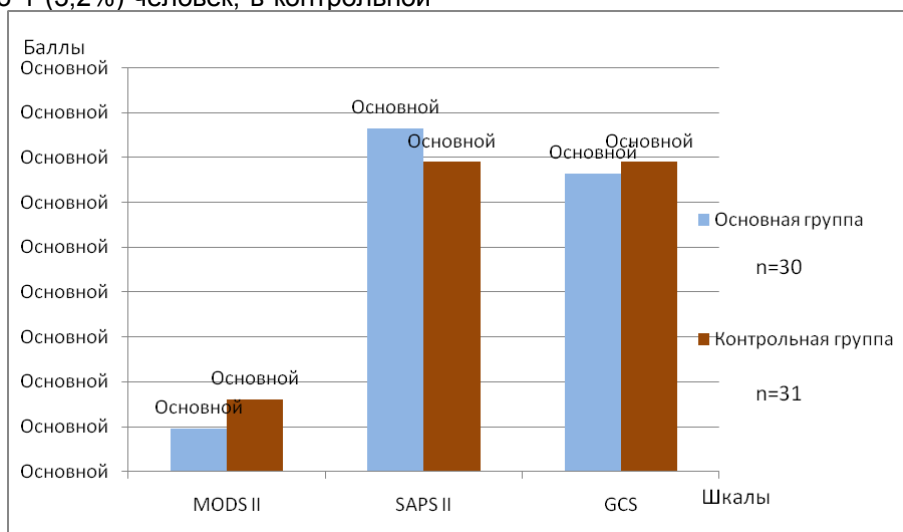
Примечание: межгрупповые различия по критерию U Манна-Уитни и дисперсионному анализу ANOVA являются статистически значимыми по всем соответствующим методам исследования показателям ( $p \leq 0,05$ );

Рис. 1. Тяжесть состояния пострадавших в первые сутки сочетанной травмы

В контрольной группе в первые 24 часа послеоперационного периода перистальтика определялась только у 9 (22,5%) пациентов. И соответственно: у 5 (12,5%) она была вялой и у 4 (10,0%) регистрировались единичные волны. Активная перистальтика у пострадавших контрольной группы в первые 24 часа не определялась.

К 10 суткам после операции в основной группе умер только 1 (3,2%) человек, в контрольной

группе за аналогичный период времени – 9 (22,5%). При этом, обращает на себя внимание то, что 4 (10,0%) больных контрольной группы умерли в первые сутки, против 1 (3,2%) в основной. 22 (71,0%) пациента основной группы и 31 (77,5%) контрольной на 10 сутки п/о периода были переведены из отделения ОРИТ. Показатели оценки тяжести состояния пострадавших на 10 сутки п/о периода представлены на рис.2.



Примечание: межгрупповые различия по критерию U Манна-Уитни и дисперсионному анализу ANOVA являются статистически незначимыми по всем соответствующим методам исследования показателям ( $p \geq 0,05$ );

Рис. 2. Тяжесть состояния пострадавших на 10 сутки сочетанной травмы

Следует отметить, что более низкий показатель тяжести состояния пострадавших основной группы на 10 сутки п/о периода наблюдался только по шкале MODS II. Шкалы SAPS II и GCS показали обратные результаты. Полученные результаты могут быть связаны с сокращением контрольной группы за счёт умерших больных, состояние которых было крайне тяжёлым. Летальность в основной и контрольной группах соот-

ветственно составила 19,4% и 25,0%.

### Выводы

Использование ВЛС позволило добиться снижения тяжести состояния пострадавших в первые сутки послеоперационного периода по шкале MODS II в 1,4 раза, по шкале SAPS II – 1,2 раза и более раннего восстановления сознания по шкале GCS. Отмечается снижение до-

суточної і общей летальності в основній групі по сравнению с контрольною на 68,0% і 22,4% відповідно.

### Литература

1. Ермолов А.С. Возможности эндохирургии в диагностике и лечении сочетанной травмы / А.С. Ермолов, М.М. Абакумов, А.А. Гуляев [и др.] // Неотложная и специализированная хирургическая помощь. Тезисы докладов Второго конгресса московских хирургов. – М.: ГЕОС, 2007. – С. 9-10.
2. Ермолов А.С. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути её снижения / А.С. Ермолов, М.М. Абакумов, В.А. Соколов [и др.] // Журнал им. Н.И. Пирогова. – № 9. – 2006. – С. 16-20
3. Качесов В.А. Интенсивная реабилитация пострадавших с сочетанной травмой: монография / В.А. Качесов. – М.: Регламент, - 2007. – 111 с.

4. Пасько В.Г. Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / В.Г. Пасько // Новости анестезиологии и реаниматологии. – № 3. – 2008. – С. 3-30
5. Штейнле А.В. Современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм / А.В. Штейнле // Бюллетень сибирской медицины. – № 2. – 2009. – С. 91-95
6. Gad A.M. Incidence, patterns, and factors predicting mortality of abdominal injuries in trauma patients / Gad A.M., Aly Saber, Shereif Farrag [et al.] // N. Am. J. Med. Sci. – 2012. – № 4 (3) – P. 129–134.
7. Jansen J.O. Investigation of blunt abdominal trauma / J.O. Jansen, S.R. Yule, M.A. Loudon // BMJ. – 2008. – 336 – P. 938–42.
8. Mellecker M. Iowa trauma system ten year report / M. Mellecker, J. Torner, T. Young [et al.]. – University of Iowa. – 2010. – 22 p.
9. Rafique Memon Muhammad Role of laparoscopy in blunt abdominal trauma / Muhammad Rafique Memon, Abdul Ghaffar Sanghi, Shakeel Ahmed Abbasi // RMJ. – 2013. – № 38(1) – P. 40-43

### Реферат

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ ПОЄДНАНІЙ КРАНІОАБДОМІНАЛЬНІЙ ТРАВМІ

Чайка В.О.

Ключові слова: поєднана травма, відеолапароскопія, оцінка тяжкості, летальність.

З урахуванням поставленої мети, в роботі були оцінені дані результатів лікування 71 потерпілого з поєднаною травмою з наявністю закритої абдомінальної та черепно-мозкової травми. Ділення хворих на основну - 31 чоловік і контрольну - 40 осіб групи відбувалося з урахуванням застосування в лікуванні закритою абдомінальної травми відеолапароскопії або лапаротомії. Обидві групи були порівняні за такими показниками: тяжкість травми за шкалою ISS ( $33,7 \pm 9,3$  і  $33,6 \pm 8,6$  балів), тяжкості ушкодження паренхіматозних органів за шкалою OIS ( $2,5 \pm 0,6$  і  $2,9 \pm 0,5$  балів), тривалості операції ( $62,5 \pm 30,6$  і  $91,7 \pm 28,9$  балів, віком і статтю ( $p \geq 0,05$ ). Проведене дослідження показало, що у пацієнтів основної групи тяжкість стану в першу добу післяопераційного періоду за шкалою MODS II в 1,4 рази нижче ніж у контрольній; за шкалою SAPS II - в 1,2 рази нижче. Відмінності статистично достовірні за U критерієм Манна-Уїтні і дисперсійному аналізу ANOVA ( $p \leq 0,05$ ). Також спостерігається більш раннє відновлення свідомості за шкалою ком Глазго - 11,3 бала в основній проти 10,4 бала - у контрольній. Відзначається зниження додобової і загальної летальності в основній групі порівняно з контрольною на 68,0% і 22,4% відповідно.

### Summary

THERAPEUTIC EFFICACY OF VIDEO LAPAROSCOPY UNDER CRANIOABDOMINAL POLYTRAUMA.

Tchayka V.A.

Key words: polytrauma, videolaparoscopy, assessment of trauma severity, mortality.

The research was aimed to assess the outcomes of the treatment of 71 patients with associated closed abdominal and craniocerebral trauma. The patients were divided into the test group ( $n=31$ ) and control group ( $n=40$ ) in consideration of the use video laparoscopy and laparotomy for the treatment of closed abdominal trauma. Both groups were comparable in terms of such parameters: trauma severity according to ISS scale ( $33,7 \pm 9,3$  and  $33,6 \pm 8,6$  scores), the severity of damage to parenchymal organs by OIS scale ( $2,5 \pm 0,6$  and  $2,9 \pm 0,5$  scores), the duration of the surgical intervention ( $62,5 \pm 30,6$  and  $91,7 \pm 28,9$  scores), age and sex ( $p \geq 0,05$ ). The study has shown the patients of the main group the severity of the condition in the first postoperative day II is 1.4 times lower than in the control by the MODS scale and in 1.2 times lower by SAPS II scale. The differences are statistically significant by U criterion of Mann-Whitney test and by ANOVA analysis of variance ( $p \leq 0,05$ ). Also, an earlier resuscitation is observed according to Glasgow coma scale - 11.3 scores - against 10.4 scores in the control group. Immediate (up to a day) and total mortality decreases in the test group compared with the control by 68.0% and 22.4%, respectively.

УДК 616.366-002.1-089.87-072.1

Шаповалова Е.И., Грубник В.В., Дюжев А.С.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ

Одесский национальный медицинский университет,  
Одесская областная клиническая больница, кафедра хирургии № 1

*При желчекаменной болезни в 18-20 % случаев наблюдается миграция конкрементов в желчные протоки, что в свою очередь влечет за собой много осложнений (холедохолитиаз, сужение, стриктуру БДС и холедоха, холангит, механическую желтуху, панкреатит). Целью данной работы являлось изучение возможности использования интраоперационной баллонной дилатации на большом дуоденальном сосочке для удаления мелких конкрементов из холедоха. Нами предложена новая методика баллонной дилатации на фоне медикаментозного расслабления сфинктера Одди, которая была применена у 58 больных при одноэтапном лечении холедохолитиаза. Наш опыт показал, что при наличии большого количества мелких конкрементов 4-5 мм, после баллонной дилатации последние достаточно легко могут быть вытолкнуты или вымыты в просвет двенадцатиперстной кишки.*

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, баллонная дилатация, большой дуоденальный сосок, микрохоледохолитиаз.

Желчекаменная болезнь - самое распространенное заболевание пищеварительной системы, страдает 10-16 % взрослого населения, поэтому лапароскопическая холецистэктомия наиболее часто выполняемая операция. У больных с желчекаменной болезнью, часто в 18-20% случаев, наблюдается миграция конкрементов в желчные протоки и во время операции приходится решать 2 проблемы: удаление измененного желчного пузыря и удаление конкрементов из общего желчного протока [5].

До недавнего времени проблема холедохолитиаза решалась эндоскопически. Пациентам выполнялась ЭРХПГ и папиллотомия с последующей экстракцией конкрементов с помощью корзинки Дормиа. Лапароскопическая холецистэктомия могла выполняться как до, так и после эндоскопического удаления конкрементов из общего желчного протока. Такое двухэтапное лечение желчекаменной болезни с холедохолитиазом широко распространено в мире, в частности в США и странах запада [9].

В то же время такое лечение желчекаменной болезни имеет свои недостатки: увеличивает стоимость лечения, увеличивает сроки пребывания в стационаре, приводит к суммированию числа осложнений на каждом этапе числа операций.

Ведущие эндоскопические хирурги с конца прошлого столетия начали выполнять одномоментные операции при холедохолитиазе. При этом конкременты из желчных протоков удаляются при выполнении лапароскопической холецистэктомии через пузырный проток либо выполняя лапароскопическую холедохолитотомию. В целом ряде сообщений приводится высокая эффективность лапароскопических методик удаления конкрементов [5].

В рандомизированных исследованиях, проведенных как в США так и в Европе, было показано, что одномоментная методика лечения холедохолитиаза позволяет достоверно сократить

сроки лечения больных и уменьшить стоимость оперативного лечения [8].

Но при лапароскопическом вмешательстве на общем желчном протоке не всегда удается легко удалить все конкременты из протока. Особенно сложно является удаление конкрементов через пузырный проток, что требует специальных тонких фиброхоледохоскопов, специальных тонких корзиночек типа Дормиа и других дорогостоящих инструментов [3].

Если у больного имеется не один, а множество мелких конкрементов в холедохе, удаление всех конкрементов с помощью корзинки Дормиа требует много времени и резко затягивает операцию, что может негативно сказаться на здоровье пациентов, особенно если они имеют тяжелые сопутствующие заболевания (ASA II-III).

Итальянские хирурги предложили во время выполнения лапароскопических операций производить эндоскопическую папиллосфинктеротомию с последующим удалением конкрементов [6, 8]. Такая комбинация лапароскопической и эндоскопической методик позволило значительно увеличить эффективность удаления конкрементов из желчных протоков. В тоже время выполнение подобной операции сопряжено с большими техническими сложностями: необходимость разворачивания в операционной эндоскопических установок и рентгенооперационной, а также с определенной сложностью канюляции устья большого дуоденального сосочка в положении больного на спине. Поэтому данная методика используется только в единичных клиниках.

Также имеются сообщения, о возможности вымывания мелких конкрементов диаметром 2-3 мм из холедоха после внутримышечного введения нитратов, которые способствует расслаблению сфинктера Одди [1].

Однако эта методика не всегда надежно позволяет удалить все камни, особенно если диаметр их превышает 2 мм.

Для решения выше изложенной проблемы нами впервые была применена методика баллонной дилатации большого дуоденального сосочка. Однако мы и другие хирурги со временем столкнулись с увеличением осложнений развивающихся в послеоперационном периоде, а конкретно с возникновением острого панкреатита с нередким исходом в локальный панкреонекроз. И ввиду этого интерес к этой методике остыл, но проблема удаления мелких конкрементов из холедоха сохранилась [2, 8].

Нами была усовершенствована методика баллонной дилатации. Мы предложили проводить баллонную дилатацию на фоне медикаментозного расслабления сфинктера Одди изокетом [1].

Целью настоящего исследования было изучение возможности использования интраоперационной баллонной дилатации большого дуоденального сосочка для удаления мелких конкрементов из холедоха.

### Материалы и методы исследования

Методика баллонной дилатации большого дуоденального сосочка была использована нами у 58 больных с холедохолитиазом. Преобладали женщины, их было 46 (79,3%). Средний возраст больных составил  $54,6 \pm 5,2$  года. Возраст больных колебался от 19- 72 лет.

Ургентно в клинику поступили 34 (58,6%) больных. У 23 (39,6%) из них была клиника биллиарного панкреатита, у остальных диагностирован острый холецистит.

Больные, которые поступили в плановом порядке, были обследованы на дооперационном этапе. Всем им производилось УЗИ, биохимические исследования (АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, билирубин). 22 (37,9%) больным произведена магнитно-резонансная холангиография. 8 (13,7%) пациентам производилась компьютерная томография с контрастированием. Серьезные сопутствующие заболевания (ASA II-III) были у 45 (77,5%) пациентов.

Все больные оперированы лапароскопически по стандартной методике. Во время выполнения холецистэктомии: 46 (79,3%) пациентам выполнена интраоперационная холангиография, которая подтвердила наличие конкрементов в холедохе, причем у 32 (55,1%) пациентов имелись множественные конкременты. У остальных пациентов, во время выполнения лапароскопических холецистэктомий, производили интраоперационную холангиоскопию, используя тонкий фиброхоледохоскоп, который вводился через пузырный проток.

При определении количества и размеров конкрементов в холедохе решали вопрос о возможности выполнения баллонной дилатации сфинктера Одди. Дилатацию производили только у тех больных, у которых диаметр конкрементов не превышал 5 мм. Техника баллонной дилатации была следующая: через пузырный про-

ток проводился специальный проводочный проводник в холедох, а затем в двенадцатиперстную кишку, по проводнику в холедох вводили специальный катетер с баллоном. Баллон устанавливали таким образом, чтобы часть его находилась в двенадцатиперстной кишке, а оставшая в холедохе. Правильная установка баллона контролировалась рентгенологически, либо под визуальным контролем используя фиброхоледохоскоп. [7, 10].

Перед введением баллона анестезиолог начинал внутривенно капельно вводить пациенту нитраты для расслабления мышцы сфинктера большого дуоденального сосочка. После того как мышца полностью расслаблялась производили баллонную дилатацию, для этого раздували баллон под давлением 1,5-2 АТМ. Баллон в раздутом состоянии находился не менее 60-80 секунд. После этого баллон сдували и удаляли, в холедох с помощью специального катетера вводили физиологический раствор под давлением, который способствовал вымыванию камней в двенадцатиперстную кишку.

В конце операции производили контрольную холангиографию или холедохоскопию. У 10 (17%) пациентов обнаруживали, что в холедохе остался крупный конкремент, и его удавалось, как правило, вытолкнуть, используя фиброхоледохоскоп в просвет двенадцатиперстной кишки через расширенное устье большого дуоденального соска или удалить конкремент с помощью корзины Дормиа [4].

Для профилактики развития острого панкреатита больным, у которых проводилась баллонная дилатация большого дуоденального сосочка, во время и после операции вводили сандостатин или его аналоги. Дренирование холедоха производили избирательно по показаниям.

### Результаты исследования и обсуждение

При проведении исследования использовалась баллонная дилатация большого дуоденального сосочка нами было доказано, что на фоне расслабленного сфинктера предупреждается развитие острого панкреатита.

Большим преимуществом предлагаемой методики - является возможность проталкивания конкрементов в просвет двенадцатиперстной кишки, особенно у тех пациентов, у которых имеется множественный холедохолитиаз. Так наш опыт показал, что при наличии большого количества мелких конкрементов в холедохе после баллонной дилатации их достаточно легко вымывать в просвет двенадцатиперстной кишки. При наличии конкрементов диаметром 4-5 мм, последние могут быть вытолкнуты в просвет двенадцатиперстной кишки с помощью конца фиброхоледохоскопа.

Показания к выполнению этой методики имеют свои ограничения. Данную методику целесообразно использовать только при наличии мелких конкрементов диаметром до 5 мм. При

наличии крупных конкрементов 7-10 мм и более, как показал наш опыт, а так же опыт других исследователей, целесообразно выполнять лапароскопическую холедохотомию и удалять конкременты из желчных протоков с помощью фиброхоледохоскопа, либо под рентген контролем.

Существенным преимуществом данной методики является то, что она не требует специального сложного оборудования, и выполнение ее занимает от 15 до 30-40 минут. То есть она существенно не удлинит лапароскопическую операцию.

В то же время, использование таких методик как: интраоперационная папиллосфинктеротомия по данным (авторов), занимает более 1- 1,5 часов и требует наличие в операционной сложной эндоскопической и рентгенологической техники.

### Выводы

Баллонная дилатация большого дуоденального сосочка на фоне введения нитратов имеет целый ряд серьезных преимуществ перед эндоскопической папиллосфинктеротомией: при этом не рассекаются волокна сфинктера и не развивается рефлюкс – холангит, который часто наблюдается у больных после выполнения папиллосфинктеротомии. (авторы и их данные Китай, Англия).

Эта методика может быть с успехом использована в арсенале лечения холедохолитиаза.

### Реферат

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ БАЛОННОЇ ДИЛАТАЦІЇ ВЕЛИКОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ НА ЖОВЧНИХ ПРОТОКАХ

Шаповалова К.І., Грубнік В.В. Дюжев О.С.

Ключові слова: жовчокам'яна хвороба, балонна дилатація, великий дуоденальний сосок, микрохоледохолитиаз.

При жовчокам'яній хворобі в 18-20 % випадків спостерігається міграція конкрементів в жовчні протоки, що в свою чергу тягне за собою багато ускладнень (холедохолитиаз, звуження, стриктуру БДС і холедоха, холангіт, механічну жовтяницю, панкреатит). Метою даної роботи було вивчення можливості використання інтраопераційної балонної дилатації на великому дуоденальному сосочку для видалення дрібних конкрементів з холедоха. Нами запропонована нова методика балонної дилатації на тлі медикаментозного розслаблення сфінктера Одді, яка була застосована у 58 хворих при одноетапному лікуванні холедохолитиазу. Наш досвід показав, що при наявності великої кількості дрібних конкрементів 4-5 мм, після балонної дилатації останні досить легко можуть бути виштовхнуті або вимиті в про-світ дванадцятипалої кишки.

### Summary

POTENTIALS IN USING BALLOON DILATATION OF MAJOR DUODENAL PAPILLA IN LAPAROSCOPIC SURGICAL INTERVENTIONS PERFORMED ON BILE DUCTS.

SHAPOVALOVA YE. I., GRUBNIK V.V., DYUZHEV A.S.

Key words: cholelithiasis, balloon dilatation, large duodenal nipple, microgametocytes.

The migration of gallstones into the bile ducts is reported in 18-20% of cases in turn leads to a lot of complications (choledocholithiasis, stenosis, biliary stricture, cholangitis, obstructive jaundice, and pancreatitis). The aim of this work was to study the potential in using intraoperative balloon dilation on major duodenal papillary to remove small gallstones from the common bile duct. We suggested a new technique of balloon dilation against the background of medical relaxation of the Oddi's sphincter, which was used in 58 cases of single-stage treatment of choledocholithiasis. Our experience has shown that a large number of small gallstones of 4-5 mm after the application of balloon dilation of the past may be quite easily pushed or washed out into the duodenum opening.

### Литература

1. Пат. 2708 України МПК7 A61 B17/00 Заявка 2004032262. Способ лечения холедохолитиаза / Грубнік В.В., Ткаченко А.И., Герасимов Д.В., Калинин С.В., Петренко А.А. ; заявитель : 26.03.2004. Опубл. : 15.07.2004. Бюл. № 7. Приор. 15.07.2004.
2. Кучерявый Ю. Панкреатиты, обусловленные малоинвазивными эндоскопическими манипуляциями / Ю. Кучерявый, М. Лакия // Издание Врач. – 2006. – N 7. – С. 46-49.
3. Cai H. Primary closure following laparoscopic common bile duct exploration combined with intraoperative cholangiography and choledochoscopy / H. Cai, D. Sun, Y. Sun [et al.] // World J Surg. – 2012. – N 36 (1). – P. 164-170.
4. Cotton P.B. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P.B. Cotton, D.A. Garrow, J. Gallagher [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2009. – N 70 (1). – P. 80-88.
5. Ghazal A.H. Single-step treatment of gall bladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique / A.H. Ghazal, M.A. Sorour, M. El-Riwini [et al.] // Int J Surg. – 2009. – N 7 (4). – P. 338-346.
6. Karaliotas C. Laparoscopic common bile duct exploration after failed endoscopic stone extraction / C. Karaliotas, G. Sgourakis, C. Goumas [et al.] // Surg Endosc. – 2008. – N 22. – P. 1826-1831.
7. Lee J.H. Is combination biliary sphincterotomy and balloon dilation a better option than either alone in endoscopic removal of large bileduct stones? / J.H. Lee // Gastrointest Endosc. – 2007. – N 66 (4). – P. 727-729.
8. Noble H. A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis / H. Noble // J Laparoendosc Adv Surg Tech. – 2009. – N 19(6). – P. 713-720.
9. Rogers S.J. Prospective randomized trial of LC, LCBDE vs ERCP/S, LC for common bile duct stone disease / S.J. Rogers, J.P. Cello, J.K. Horn [et al.] // Arch Surg. – 2010. – V. 145 (1). – P. 28-33.
10. Tsujino T. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stone: immediate and long-term outcomes in 1000 patients / T. Tsujino, T. Kawabe, Y. Komatsu [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – V. 5 (1). – P. 130-137.

УДК [616-089:616.094]-085.33

**Шейко В.Д., Должковий С.В.**

## **ДИНАМІКА ВИДОВОГО СПЕКТРУ ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Розвиток інтраабдомінальних хірургічних інфекцій (ІХІ) є однією з основних причин смертності та виникнення ускладнень у хворих хірургічного профілю. Метою дослідження було виявлення динаміки видового спектру та антибіотикочутливості збудників ІХІ у хворих з гострими абдомінальними захворюваннями. Для цього було проведено аналіз 97 антибіотикограм 82 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у хірургічних відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні, 1-ї і 2-ї міських лікарень м. Полтава протягом 2007-2008 рр. (34 пацієнти – I група) та 2012-2013 рр. (48 пацієнтів – II група). При порівнянні груп виявлено, що видовий спектр збудників ІХІ характеризується переважанням грам-негативної флори та сталою питоמוю вагою представників нозокоміальних інфекцій незважаючи на зміну конкретних видів мікроорганізмів, а застосування принципу «ротації» при призначенні антибактеріальних препаратів є одним з шляхів подолання розвитку антибіотикорезистентності збудників ІХІ.*

Ключові слова: інтраабдомінальні хірургічні інфекції, видовий спектр, антибіотикочутливість.

НДР кафедри хірургії №2 ВДНЗУ «УМСА» «Прогнозування та профілактика ускладнень при гострій абдомінальній хірургічній патології» (держреєстрація № 0111U006299)

### **Вступ**

Розвиток інтраабдомінальних хірургічних інфекцій (ІХІ) є однією з основних причин смертності та розвитку ускладнень у хворих хірургічного профілю. Важливу роль у комплексному лікуванні даної категорії пацієнтів відіграє антибактеріальна терапія, однак призначення оптимальної схеми її проведення часто пов'язане з низкою об'єктивних труднощів[1]. Так, незважаючи на безсумнівну переважуючу роль флори товстої кишки в якості збудників ІХІ, вони також можуть бути викликані грам-позитивними мікроорганізмами та представниками нозокоміальних інфекцій, питома вага яких в різних стаціонарах може суттєво різнитися[4]. Також відомо, що використання антибактеріальних препаратів (АБП) супроводжується селективним тиском на збудників інфекції, що призводить до закономірного зростання їхньої резистентності до антибіотиків[2]. З іншого боку протягом останніх років наявна стійка тенденція до зниження появи на ринку нових АБП, здатних ефективно впливати на резистентні штами. В зв'язку з цим зменшення рівня антибіотикорезистентності пов'язують не з очікуванням розробки нових АБП, а з впровадженням заходів з раціонального використання існуючих препаратів[3,5]. Таким чином, вивчення динаміки видового спектру та антибіотикорезистентності збудників ІХІ є актуальною проблемою.

### **Мета дослідження**

Виявлення динаміки видового спектру та антибіотикочутливості збудників ІХІ у хворих з гострими абдомінальними захворюваннями.

### **Матеріали і методи**

Проведено аналіз 97 антибіотикограм 82 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у хірургічних відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, 1-ї і 2-ї міських лікарень м. Полтава. З них 34 проходили ліку-

вання протягом 2007-2008 рр. (I група); 48 — протягом 2012-2013 рр. (II група). Чоловіки склали 67,9 %; жінки — 32,1 %. Середній вік хворих складав 44,5±14,25 років. Видовий спектр та антибіотикочутливість мікроорганізмів визначали шляхом дослідження відділяемого ран, вмісту дренажів та інтраопераційно отриманих препаратів згідно діючих методичних вказівок та наказів МОЗ України.

### **Результати дослідження**

Серед збудників ІХІ протягом 2007-2008 рр. переважала грам-негативна флора: *Klebsiella* spp. (24,39%), *P. aeruginosae* (17,07%), а також *E.coli* (12,20%) та *Enterobacter* spp. (9,76%). Грам-позитивні збудники були представлені *S. aureus* (14,63%), *Enterococcus* spp. (7,32%) та *S. epidermidis* (4,88%). При аналізі видового спектру мікроорганізмів, виділених в якості збудників ІХІ протягом 2012-2013 рр. домінуючим збудником виявилася *E. coli* - 19,64%. Близько третини мікроорганізмів (30,35%) у видовому спектрі збудників були представлені грам-позитивною флорою. Також було відмічено зменшення питомих ваг *P. aeruginosae*, яка склала 8,93% (рис. 1). Разом з тим, спостерігалася поява інших типових представників нозокоміальних інфекцій: *Acinetobacter* spp. (3,57%), *Proteus* spp. (3,57%), що зумовило порівняну сталу питому вагу (24-27%) даного типу мікроорганізмів протягом всього періоду спостереження.

Найвища чутливість мікрофлори протягом 2007-2008 рр. відмічалася до меропенему (78,05%), оксациліну (58,54%), ципрофлоксацину (53,66%). Мінімальні рівні чутливості були зареєстровані для норфлоксацину (2,44%), низки цефалоспоринів III покоління (цефотаксим — 4,88%; цефтріаксон — 17,07%), інгібітор-незащищених пеніцилінів (ампіцилін — 17,07%; амоксицилін — 14,63%).

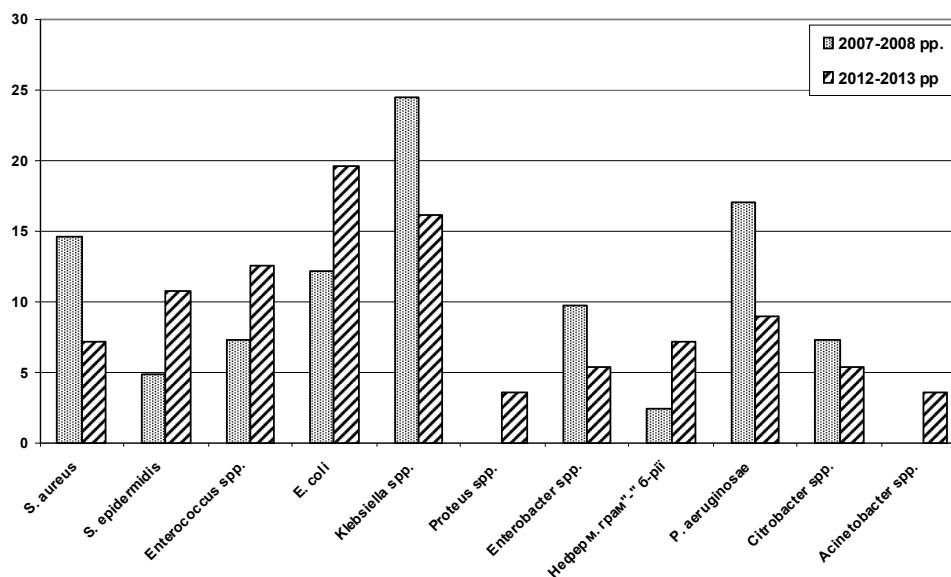


Рис. 1. Видовий спектр збудників ІХІ

При аналізі рівнів антибіотикочутливості збудників ІХІ, зареєстрованих протягом 2012-2013 рр., спостерігався ефект «зміщення»: зростання чутливості до АБП з попередньо низькими її рівнями та зниження до АБП з високими рівнями. Так, виявлено зниження чутливості до меропенему (58,93%), цiproфлоскцину (17,86%)

разом із зростанням її до цефотаксиму (46,43%), гентаміцину (48,21%). Дане явище можна пояснити відмовою від призначення АБП з низькими у 2007-2008 рр. рівнями чутливості та відповідним зменшенням резистентності до них мікроорганізмів (табл. 1)

Таблиця 1.  
Чутливість збудників ІХІ до АБП

АБП	Чутливість, %	
	2007-2008 рр.	2012-2013 рр.
Ампіцилін	17,07	32,14
Амоксицилін	14,63	10,71
Оксацилін	58,54	26,79
Цефтриаксон	17,07	17,86
Цефотаксим	4,88	46,43
Цефоперазон	39,02	32,14
Цефтазидим	36,59	19,64
Цефепім	43,90	26,79
Еритроміцин	39,02	35,71
Азитроміцин	41,46	39,29
Гентаміцин	21,95	48,21
Амікацин	51,22	33,93
Лінкоміцин	19,51	28,57
Норфлосаксін	2,44	19,64
Цiproфлосаксін	53,66	17,86
Меропенем	78,05	58,93

### Висновки

Видовий спектр збудників ІХІ характеризується переважанням грам-негативної флори та сталою питомою вагою представників нозокоміальних інфекцій незважаючи на зміну конкретних видів мікроорганізмів.

Застосування принципу «ротації» при призначенні антибактеріальних препаратів є одним з шляхів подолання розвитку антибіотикорезистентності збудників ІХІ.

### Література

1. Голуб А.В. Антибактериальная терапия осложнённых интра-абдоминальных инфекций: от чего зависит успех? / А.В. Голуб, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и

антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13 (2). – С. 158-162.

2. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» / Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12 (4). – С. 284-294
3. Dellit T.H. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship / T.H. Dellit, R.C. Owens, J.E. McGowan [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. 159-177.
4. Mazuski J.E. Intra-abdominal infections / J.E. Mazuski, J.S. Solomkin // Surg. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 89 (2). – P. 421-437.
5. Patel D. How to make antimicrobial stewardship work: practical considerations for hospitals of all sizes / D. Patel, C. MacDougall // Hosp. Pharm. – 2010. – Vol. 45 (11). – P. 10-18.

### Реферат

ДИНАМИКА ВИДОВОГО СПЕКТРА И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Шейко В.Д., Должковой С.В.

Ключевые слова: интраабдоминальные хирургические инфекции, видовой спектр, антибиотикочувствительность.

Развитие интраабдоминальных хирургических (ИХИ) инфекций является одной из основных причин смертности и возникновения осложнений у пациентов хирургического профиля. Целью исследования являлось изучение динамики видового спектра и антибиотикочувствительности возбудителей ИХИ у больных с острыми абдоминальными заболеваниями. Для этого был проведен анализ 97 антибиотикограмм 82 пациентов, находившихся на лечении в хирургических отделениях Полтавской областной клинической больницы, 1-й и 2-й городских больниц г. Полтава на протяжении 2007-2008 гг. (I группа) и 2012-2013 гг. (II группа). При сравнении групп выявлено, что видовой спектр возбудителей ИХИ характеризуется преобладанием грамм-негативной флоры с относительно стабильным удельным весом представителей нозокомиальных инфекций несмотря на изменение конкретных видов микроорганизмов, а применение принципа «ротации» при назначении антибактериальных препаратов является одним из путей преодоления развития антибиотикорезистентности возбудителей ИХИ.

### Summary

DYNAMICS OF SPECIES SPECTRUM AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF PATHOGENS EVOKING INTRA-ABDOMINAL SURGICAL INFECTIONS

Sheiko V.D., Dolzhkovoy S.V.

Key words: intra-abdominal infections, species spectrum, antibiotic resistance.

Development of intra-abdominal surgical infection is a major cause of mortality and morbidity in surgical patients. This research was aimed to study the dynamics of the species spectrum and antibiotic susceptibility of pathogens causing intra-abdominal surgical infection in patients with acute abdominal conditions. The study was based on the analysis of 97 antibioticograms taken from 82 patients who passed through the course of treatment as the surgical department of the Poltava Regional Clinical Hospital, as well as at the 1st and 2nd municipal hospitals of Poltava for 2007-2008 (I group) and for 2012-2013 (II group). Comparison of the groups have enabled to reveal that the species spectrum of causative agents of intra-abdominal surgical infections is characterized by the prevalence of gram-negative flora with a relatively stable proportion of representatives causing nosocomial infections in spite of the changing specific types of microorganisms. The introduction of "rotation" principle in prescribing antibiotics is one of the ways to overcome the development of antibiotic resistance in pathogens causing intra-abdominal surgical infections.

## Експериментальна медицина та морфологія

УДК 611.891

Витко Ю.Н., Старченко И.И.

### ОСОБЕННОСТИ НАРУЖНОГО СТРОЕНИЯ ТРОЙНИЧНОГО УЗЛА ЧЕЛОВЕКА ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Установлено, что в изучаемый период внутриутробного развития тройничный узел в типичных случаях представляет собой расширяющуюся у верхнего края пирамидки височной кости и переходящую на переднюю её поверхность несколько уплощённую часть ствола тройничного нерва. К концу изучаемого периода происходит существенное увеличение поперечного размера тройничного узла, вследствие чего он приобретает форму, близкую к треугольной. На всём протяжении изучаемого периода от тройничного узла во всех наблюдениях удаётся проследить отхождение трех основных ветвей - глазного, верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов. Начиная с 16-18 недель, кроме того, представляется возможным выявить тонкие ветви тройничного нерва.

Ключевые слова: тройничный узел, тройничный нерв, эмбриогенез.

Работа является фрагментом НДР «Определение закономерностей морфогенеза органов тканей и сосудисто - нервных образований организма в норме, эксперименте и под воздействием внешних факторов. Морфо - экспериментальное обоснование действия новых хирургических шовных материалов, № Гос. регистрации 0113U001024.

В настоящее время имеется значительное количество исследований, посвященных строению и топографии периферического отдела нервной системы [1, 2, 3, 4, 7, 8, 10]. Однако наряду с этим отдельные вопросы эмбриогенеза нервной системы остаются до конца не изученными. Одной из таких проблем являются особенности развития и дифференцировки тройничного узла человека во внутриутробном периоде развития [6, 9]. Исчерпывающие сведения по данному вопросу необходимы для патогенетического обоснования лечения некоторых заболеваний, относящихся к нейростоматологии, особенностей проведения анестезии в различные возрастные периоды.

#### Цель исследования

Изучение наружного строения тройничного узла человека на 12-23 неделях внутриутробного развития на макро- микроскопическом уровне.

#### Материал и методы исследования

Объектом исследования являлись головные части 30 плодов человека в период от 12 до 23 недель внутриутробного развития, которые были получены после прерывания беременности по социальным и медицинским показаниям. Забор материала проводили с учётом рекомендаций по взятию материала для морфологических исследований. Полученный материал был разделён на три группы в зависимости от срока гестации (таб.1).

Таблица 1.  
Количественная характеристика экспериментального материала

Номер группы	Срок беременности	Количество плодов, взятых для исследования
1	12-14 недель	10
2	16-18 недель	10
3	20-23 недели	10

После изучения внутреннего основания черепа, при помощи бинокулярной лупы МБС-10 проводили вскрытие тройничной полости с последующим извлечением тройничного узла и изучение его наружного строения.

#### Результаты и их обсуждение

В подавляющем большинстве случаев во все изучаемые периоды фетогенеза тройничный узел довольно легко отделялся от стенок полости тройничного узла, однако в отдельных случаях тройничный узел отделялся от стенок полости с применением некоторого усилия, при этом нарушалась целостность узла. Однако дать исчерпывающий ответ на вопрос следует ли считать данное обстоятельство индивидуальной особенностью взаимоотношения тройничного узла и стенок одноимённой полости, либо является следствием условий фиксации препарата, мы на данном этапе изучения обсуждаемой проблемы не можем. В то же время подобные варианты взаимоотношения между тройничным узлом и стенками тройничной полости на нефиксированных препаратах в постнатальном пери-

оде развития отдельными исследователями рассматриваются как варианты индивидуальных особенностей [8].

На 12- 14 неделях внутриутробного развития тройничный узел на тотальных влажных препаратах после вскрытия тройничной полости в типичных случаях представляет собой едва заметно расширяющуюся у верхнего края пирамидки височной кости и переходящую на переднюю её поверхность несколько уплощённую часть ствола тройничного нерва. В описываемый период от тройничного узла во всех наблюдениях удаётся проследить отхождение трех основных ветвей - глазного, верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов, которые имеют примерно одинаковую толщину. Изредка нам приходилось наблюдать тройничный узел в виде двух относительно обособленных образований, неправильной формы, примерно одинаковой величины, от одной из которых отходили верхне- и нижнечелюстные нервы, от другой - глазной нерв.

В периоды 16-18 и 20-23 недель внутриутробного развития значительных изменений в наружном строении тройничного узла не наблюдается, однако за счёт увеличения его линейных размеров представляется возможным на макромикроскопическом уровне более детально изучить его строение. Так, следует отметить, что по сравнению с предыдущим периодом внутриутробного развития, за счет приоритетного увеличения поперечного размера тройничный узел начинает более отчётливо дифференцироваться от ствола тройничного нерва и начиная с 16-18 недель в некотором приближении принимает вытянутую треугольную форму, верхушкой обращенную к стволу тройничного нерва (рис.1).



Рис. 1. Тройничный узел плода на 16 - 18 неделях внутриутробного развития (тройничная полость вскрыта).

1 -тройничный узел; 2 - тройничный нерв; 3 -мелкие ветви тройничного нерва; 4 - внутреннее слуховое отверстие.

От передне-нижней части тройничного узла отходят три основные ветви - глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной нервы, которые дифференцируются более отчётливо по срав-

нению с описанным ранее периодом. Следует отметить, из перечисленных ветвей нижнечелюстной нерв, как и в постнатальном периоде, имеет наибольший диаметр, что становится более очевидным к 20-23 неделям внутриутробного развития, в то же время глазной и верхнечелюстной имеют примерно одинаковую толщину.

Начиная с 16-18 недель эмбриогенеза, кроме описанных трёх основных ветвей, без применения дополнительных методик постоянно удаётся обнаружить 1-2 отходящих от узла тонкие ветви, которые, повидимому принимают участие в иннервации твёрдой мозговой оболочки и симпатической иннервации органов головы [3, 5]. Следует отметить, что в типичных случаях под бинокулярной лупой прослеживалось пучковое строение тройничного узла. Пучки нервных волокон вблизи ствола тройничного нерва располагаются преимущественно параллельно, затем по мере приближения к местам отхождения основных ветвей образуют обычно более или менее выраженную сеть (рис.1).

Очевидно, такая картина имеет место в результате того, что центральные отростки нейронов тройничного узла, проходя в чувствительный корешок нерва, как правило, не имеют правильной ориентировки, не группируются в пучки, непосредственно продолжающие «свою» главную ветвь нерва. В тоже время возможность визуализации подобной картины косвенно свидетельствует об отсутствии соединительной капсулы у изолированного препарата, что может свидетельствовать о тесном сращении её компонентов со стенками тройничной полости.

Изредка, при изучении препаратов тройничных узлов в период 20-23 недель внутриутробного развития под бинокулярной лупой, удавалось обнаружить тончайшие пучки нервных волокон, пересекающих поверхность тройничного узла. Данные пучки продолжались в глазной, либо в нижнечелюстной нерв и, повидимому, представляют собой отростки нейронов среднемозгового ядра тройничного нерва, осуществляющие проприоцептивную иннервацию. Возможно, также, что они представляют собой отростки клеток тройничного узла, выселившиеся на периферию, либо обеспечивают связь тройничного узла с узлами вегетативной нервной системы [3, 5, 8].

Изучение изолированных плоскостных препаратов тройничного узла позволило прийти к выводу, что он в описываемый период внутриутробного развития в типичных случаях имеет форму близкую к треугольной, при этом поперечный размер его заметно увеличивается к 20-23 неделям внутриутробного развития (рис.2).



Рис.2. Изолированный тройничный узел плода на 20 - 23 неделях внутриутробного развития. 1 - нижнечелюстной нерв; 2 - верхнечелюстной нерв; 3 - глазничный нерв; 4 - тройничный узел; 5 - ствол тройничного нерва.

К одному из его углов подходит непосредственно ствол тройничного нерва, от двух других отходят нижнечелюстной и глазной нервы. Место отхождения верхнечелюстного нерва занимает обычно противоположное относительно ствола тройничного нерва положение, между глазным и нижнечелюстным нервами, несколько ближе к последнему.

### Выводы

1. Во все изучаемые периоды внутриутробного развития, человека от тройничного узла человека отходят три главные ветви: глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной нервы.
2. Начиная с 16-18 недель внутриутробного развития на макро- микроскопическом уровне кроме трёх основных, представляется возможным дифференцировать 1-2 тонкие ветви, отходящие от тройничного узла.
3. В период от 12 до 23 недель внутриутробного развития происходит существенное увеличение тройничного узла, в первую очередь за

### Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬОГО БУДОВИ ТРИЧАСТОГО ВУЗЛА ЛЮДИНИ У ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ.  
Вітко Ю.М., Старченко І.І.

Ключові слова: трійчастий вузол, трійчастий нерв, ембріогенез

У роботі проводилося вивчення зовнішньої будови трійчастого вузла людини в період з 12 по 23 тижень внутрішньоутробного розвитку. Встановлено, що в досліджуваний період внутрішньоутробного розвитку трійчастий вузол в типових випадках являє собою дещо сплюснену частину стовбура трійчастого нерва, що розширюється біля верхнього краю пірамідки скроневої кістки і переходить на її передню поверхню. До кінця досліджуваного періоду відбувається істотне збільшення поперечного розміру трійчастого вузла, внаслідок чого він набуває форму, близьку до трикутної. На всьому протязі досліджуваного періоду від трійчастого вузла у всіх спостереженнях вдається простежити відходження трьох основних гілок - очного, верхньощелепного і нижньощелепного нервів. Починаючи з 16-18 тижнів, крім того, можливо виявити тонкі гілки трійчастого нерва.

### Summary

CHARACTERISTIC OF EXTERNAL STRUCTURE OF HUMAN TRIGEMINAL GANGLION IN UTERO DEVELOPMENT.  
Vitko YU.N., Starchenko I.I.

Key words: trigeminal ganglion, trigeminal nerve, human embryogenesis.

This work was carried out to study the structure of the outer human trigeminal ganglion in embryo of 12 - 23 weeks of gestation. It has been established that during the studied period of fetal development, trigeminal node in typical cases looks like the pyramid expanding at the upper edge of the temporal bone and passing into its frontal surface somewhat flattened part of the trunk of the trigeminal nerve. At the end of study period there is a significant increase in the transverse dimension of trigeminal ganglion, whereby it acquires a shape similar to the triangle. Throughout the study period from the trigeminal ganglion in all cases we can trace origin of the three main branches of ophthalmic, maxillary and mandible nerves. Since 16-18 weeks it is possible to identify the thin branches of the trigeminal nerve.

счёт его поперечного размера, вследствие чего к концу изучаемого периода на плоскостных препаратах он имеет треугольную форму.

### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучение клеточного состава и кровеносного микроциркуляторного русла тройничного узла человека на 12-23 неделях внутриутробного развития.

### Литература

1. Богданов А.П. Топография глазодвигательного, блокового, тройничного и отводящего нервов и их связи в пределах пещеристого синуса и верхней глазной щели человека и некоторых животных: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.02 «анатомия человека» / А. П. Богданов. - Москва, 2002. - 20 с.
2. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология вегетативных ганглиев / Ю.М. Жаботинский. - М.: Медицина, 1953. - 292 с.
3. Пентешина Н.А. Характеристика ствола и ветвей тройничного нерва / Н.А. Пентешина // Стоматология. - 1966. - Т. 45, № 4. - С. 93-94.
4. Половик О.Ю. Ультроструктурна організація вхідних корінців під'язикового вегетативного вузла від нервововузлового ланцюжка людини у старечому віці / О.Ю. Половик, П.М. Скриніков // Вісник проблем біології і медицини. - 2004. - № 4. - С. 101-103.
5. Ратников А.Н. Сосуды и нервы пещеристой венозной пазухи в свете возрастной и индивидуальной изменчивости: автореф. дис. на соискание учёной степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.02 «анатомия человека» / А.Н. Ратников. - Калинин, 1972. - 21 с.
6. Старченко И.И. Особенности структурной организации капсулы тройничного узла человека во внутриутробном периоде развития / И.И. Старченко, Ю.П. Вітко // Вісник проблем біології і медицини. - 2012. - Вип. 4, Т. 2. - С. 202-205.
7. Степанчук А.П. Форми індивідуальної мінливості шийного відділу симпатичних стовбів людини: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «нормальна анатомія» / А.П. Степанчук. - Харків, 1998. - 19 с.
8. Сударикова Т.В. Индивидуальные особенности внешнего строения и топографии тройничного узла взрослого человека: дис. кандидата мед. наук: 14.00.02 / Сударикова Татьяна Викторовна. - М., 2006. - 207 с.
9. Kehrli P, Anatomy and embryology of the trigeminal nerve and its branches in the parascler area / P. Kehrli, C. Maillot, M.J. Wolff // Keshoi Res. - 1997. - Vol. 19, N 1. -P. 57-65.
10. La Sotres G. Le Systeme nerveux peripherique / La Sotres G. - Paris, 1955. - 547 p. Ю.Н. Вітко, И.И. Старченко.

УДК 577.1+616.316-056.5

Гордієнко Л.П.

## ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС – ПРОВІДНИЙ МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На сьогодні, згідно з висновком експертів ВООЗ, у світі спостерігається епідемія ожиріння. За даними літератури, ожиріння та асоційовані з ним патологічні стани призводять до зниження функціонування слинних залоз і як наслідок зменшення саливації, підвищення в'язкості слини, розвитку ксеростомії. Порушення функціонування слинних залоз є причиною розвитку патологічних процесів в органах порожнини рота, а також призводить до порушення процесів травлення в інших відділах травного тракту. Метою дослідження було вивчення вільно-радикальних процесів та стану антиоксидантної системи у слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти (ВКД). Дослідження проводили на білих щурах, які протягом 20 тижнів перебували на ВКД. Через 3, 10, 12, 15, 20 тижнів від групи дослідних тварин рандомізовано відбирали щурів для отримання біологічного матеріалу, який використовували у подальших дослідженнях. Перебування на ВКД у щурів призводить до розвитку абдомінального ожиріння. За умов перебування на ВКД у слинних залозах щурів отримано достовірне підвищення вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти, окисно-модифікованих білків, молекул середньої маси і достовірне зниження активності каталази та супероксиддисмутази, що свідчить про дисбаланс про- та антиоксидантної системи і розвиток оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксемією.

Ключові слова: слинні залози, висококалорійна дієта, оксидативний стрес, ендотоксемія.

Робота є фрагментом НДР «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» реєстраційний номер 0113U005913.

### Вступ

На сьогодні, згідно з висновком експертів ВООЗ, у світі спостерігається епідемія ожиріння. Серед дорослого населення США надлишкову масу тіла виявлено в кожного другого мешканця, Великої Британії – у кожного третього, Німеччини – у кожного другого. Українці вже ввійшли до європейських націй, які найбільше потерпають від надлишкової маси тіла. На сьогодні ожиріння чи надлишкову масу тіла мають 35 – 36 % українських чоловіків, 41 % жінок і 15 -16 % дітей; при цьому зберігається небезпека зростання цих показників [6]. В структурі захворюваності на ожиріння первинне ожиріння (аліментарно-конституційне) займає перше місце, на його долю припадає до 95 %, на відміну від вторинного (симптоматичного) ожиріння, на долю якого припадає лише 5%. [5]. Глобальні зміни в способі життя людства, зростання в раціоні висококалорійних продуктів, хаотичний режим харчування, обмеження фізичної активності призводять до пандемії аліментарного ожиріння, що характеризується надмірним накопиченням у жировій тканині триацилгліцеролів. Загальновідомо, що слинні залози є чутливими до метаболічних та функціональних змін в організмі, особливо в патологічних умовах [8]. За даними літератури, ожиріння та асоційовані з ним патологічні стани призводять до зниження функціонування слинних залоз і як наслідок зменшення саливації, підвищення в'язкості слини, розвитку ксеростомії. Порушення функціонування слинних залоз є причиною розвитку патологічних процесів в органах порожнини рота, а також призводить до порушення процесів травлення в інших відділах травного тракту [8, 10, 12]. Важливе значення у

розвитку патологічних змін при ожирінні має надмірна активація вільно-радикальних процесів, і як наслідок, порушення балансу між про- та антиоксидантною системою і розвиток оксидативного стресу [9, 11]. У той же час недостатньо вивченою проблемою сучасної медицини є розкриття патогенетичних механізмів ушкодження слинних залоз при ожирінні.

### Мета дослідження

Вивчення вільно-радикальних процесів та стану антиоксидантної системи у слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти (ВКД).

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 101 білих щурах з початковою масою 210–215 г. Упродовж першого тижня всі тварини отримували стандартну їжу «Purina rodent chow» і воду *ad libitum*. На 8-й день щурів рандомізовано було поділено на дві групи. Тварини 1-ї (контрольної) групи протягом наступних 20 тижнів отримували стандартне харчування, що містить 20,6 % жирів, 32,4 % білків, 47 % вуглеводів, і воду *ad libitum*. Щури II групи перебували на ВКД, яка складалась із стандартного харчування (47%), солодкого концентрованого молока (44 %), олії (8 %), крохмалю (1 %) (дієта #С 11024) і води *ad libitum* [13]. Через 3, 10, 12, 15 та 20 тижнів від групи дослідних тварин рандомізовано відбирали щурів для отримання біологічного матеріалу, який використовували у подальших дослідженнях. У гомогенаті слинних залоз щурів визначали вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ) [3], ТБК-реактантів [7], молекул середньої маси (МСМ) [2], активність супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1] [1] та каталази [КФ 1.11.1.6] [4]. Результати до-

сліджень обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

### Результати та їх обговорення

Через 20 тижнів від початку експерименту у щурів визначали індекс маси тіла та масу вісцерального жиру.

Встановлено, що у щурів контрольної групи протягом 20 тижнів експерименту маса збільшилася на 27,5%, але індекс маси тіла і маса вісцерального жиру не змінилися. Через 20 тижнів у щурів II групи, які перебували на ВКД, маса збільшилася на 36,6 %. Маса вісцерального жиру у щурів цієї групи достовірно збільшилась у 1,93 разу порівняно з контролем. За умов ВКД на 3-й тиждень від початку експерименту у слинних залозах щурів вміст ТБК-реактивних та ОМБ залишався на рівні значень контрольних тварин (табл. 1). Однак вже на 10-й тиждень вживання ВКД спостерігалось достовірне зростання у 2,09 разу вмісту ТБК-реактивних та у 1,83 разу вмісту ОМБ порівняно з контролем та залишалися достовірно підвищеними до кінця експерименту (табл. 1).

Активізація процесів вільно-радикального окиснення призводить до ендогенної інтоксикації та

до збільшення вмісту молекул середньої маси. Нами встановлено, що на 3-й тиждень вживання ВКД у тканинах слинних залоз щурів вміст МСМ залишався на рівні контрольних значень, однак на 10 тиждень вживання ВКД достовірно підвищився у 1,49 разу, вміст МСМ порівняно з контролем та залишався достовірно підвищеним до кінця експерименту (табл. 1). Таким чином, отримані нами результати свідчать, що тривале перебування на ВКД супроводжується посиленням вільно-радикальних процесів у тканинах слинних залоз щурів, що призводить до ендотоксемії.

Встановлено, що на 3-й тиждень перебування на ВКД показники активності СОД у тканинах слинних залоз щурів не відрізнялися від значень контрольних щурів (табл. 2). Тоді як на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах слинних залоз щурів активність СОД достовірно збільшилась у 1,35 разу порівняно з контролем (табл. 2). На 12-й тиждень експерименту у тканинах слинних залоз щурів активність СОД залишалась достовірно збільшеною у 1,09 разу порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 1

Вміст ТБК-реактивних, окисно-модифікованих білків та молекул середньої маси у тканинах слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Вміст ТБК-реактивних, мкмоль/г	Вміст окисно-модифікованих білків, у.о.	Вміст молекул середньої маси, у.о
1. Контроль 3 тижні (n=10)	26,925 ± 1,001	0,131±0,004	0,136±0,005
2. ВКД 3 тижні (n=10)	27,165 ± 1,136	0,135±0,005	0,140±0,005
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	27,646 ± 1,202	0,140±0,005	0,135±0,005
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	57,696 ± 1,133	0,256±0,005	0,201±0,005
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	29,329 ± 1,001	0,144±0,006	0,138±0,006
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	55,532 ± 1,264	0,250±0,005	0,208±0,005
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	30,771 ± 1,122	0,143±0,004	0,140±0,007
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	52,167 ± 1,343	0,247±0,006	0,214±0,007
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	30,050 ± 1,016	0,141±0,005	0,141±0,005
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	50,669 ± 1,346	0,241±0,008	0,217±0,006
Статистичний показник	P 1-2 > 0.05 P 3-4 > 0.05 P 5-6 > 0.05 P 7-8 > 0.05 P 9-10 > 0.05	P 1-2 > 0.05 P 3-4 > 0.05 P 5-6 > 0.05 P 7-8 > 0.05 P 9-10 > 0.05	P 1-2 > 0.05 P 3-4 > 0.05 P 5-6 > 0.05 P 7-8 > 0.05 P 9-10 > 0.05

Таблиця 2

Активність супероксиддисмутази та каталази у тканинах слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Активність супероксиддисмутази, од/г	Активність каталази, нкат/г
1. Контроль 3 тижні (n=10)	0,827 ± 0,015	2,930±0,063
2. ВКД 3 тижні (n=10)	0,815 ± 0,015	2,970±0,080
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	0,820 ± 0,016	3,010±0,087
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	1,107 ± 0,007	2,411±0,058
5. контроль 12 тижнів (n=10)	0,850 ± 0,014	2,957±0,055
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	0,926± 0,010	2,278±0,058
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	0,828 ± 0,013	2,890±0,066
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	0,556± 0,028	2,131±0,063
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,834± 0,016	2,880±0,097
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,442 ± 0,013	1,906±0,059
Статистичний показник	P 1-2 > 0.05 P 3-4 > 0.05 P 5-6 > 0.05 P 7-8 > 0.05 P 9-10 > 0.05	P 1-2 > 0.05 P 3-4 > 0.05 P 5-6 > 0.05 P 7-8 > 0.05 P 9-10 > 0.05

На 15-й тиждень ВКД у тканинах слинних залоз щурів спостерігалось достовірне зменшення у 1,49 разу цього показника порівняно з контролем і залишалось достовірно зниженим до кінця експерименту (табл. 2).

За умов ВКД у тканинах слинних залоз щурів на 3-й тиждень експерименту активність каталази не відрізнялась від значень контрольних щурів (табл. 2). На 10-й тиждень експерименту у тканинах слинних залоз щурів активність каталази достовірно знижувалась у 1,25 разу порівняно з контролем (табл. 2) та залишалась достовірно зниженою порівняно зі значеннями активності цього ферменту у контрольних щурів протягом усього експерименту (табл. 2). Отже, тривале перебування на ВКД супроводжується виснаженням антиоксидантної системи у тканинах слинних залоз щурів.

### Висновки

Таким чином, тривале перебування на ВКД призводить до накопичення вісцерального жиру та розвитку абдомінального ожиріння і викликає патологічні зміни у тканинах слинних залоз, а саме: активацію вільно-радикального окиснення та розвиток оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксемією.

### Перспективи подальших досліджень

Для вивчення механізмів розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти дослідити в тканинах слинних залоз щурів стан NO-ергічної системи, білоксинтезуючу

функцію, а також провести патоморфологічні дослідження.

### Література

1. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.] ; За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
2. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
3. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
5. Манская Е.Г. Клиническая характеристика первичного ожирения у молодых женщин / Е.Г. Манская // Проблемы эндокринной патологии. – 2014. – № 2. – С. 47-52.
6. Пасієшвілі Л.М. Імунний дисбаланс як підґрунтя прогресування стеатогепатиту у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння / Л.М. Пасієшвілі, Т.Ф. Хорошавина // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 40-44.
7. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
8. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л.М.Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко [и др.]. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
9. Bondia-Pons I. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity / I. Bondia-Pons, L. Ryan, J.A. Martinez // J Physiol Biochem. – 2012. – Vol. 68, № 4. – P. 701-711.
10. Modeer T. Association between obesity, flow rate of saliva, and dental caries in adolescents / T. Modeer, C. Blomberg, B. Wondimu [et al.] // Obesity. – 2010. – Vol. 18, № 12. – P. 2367-2373.
11. Savini I. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state / I. Savini, M.V. Catani, D. Evangelista // Int J Mol Sci. – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 10497-10538.
12. Ueda H. The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity / H. Ueda, T. Yagi, H. Amitani [et al.] // Obes Res Clin Pract. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 321-329.
13. West D.B. Dietary obesity in nine inbred mouse strains / D.B. West, C.N. Boozer, D.L. Moody [et al.] // Am J Physiol. – 1992. – № 262. – P. 1025-1032.

### Реферат

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС – ВЕДУЩИЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

Гордиенко Л.П.

Ключевые слова: слюнные железы, высококалорийная диета, оксидативный стресс, эндотоксемия.

На сегодня, согласно заключению экспертов ВОЗ, в мире наблюдается эпидемия ожирения. По данным литературы, ожирение и ассоциированные с ним патологические состояния приводят к снижению функционирования слюнных желез и как следствие уменьшению слюноотделения, повышению вязкости слюны, развитию ксеростомии. Нарушение функционирования слюнных желез является причиной развития патологических процессов в органах полости рта, а также приводит к нарушению процессов пищеварения в других отделах пищеварительного тракта. Целью исследования было изучение свободно-радикальных процессов и состояния антиоксидантной системы в слюнных железах крыс при высококалорийной диете (ВКД). Исследования проводились на белых крысах, которые в течение 20 недель находились на ВКД. Через 3, 10, 12, 15, 20 недель от группы опытных животных рандомизированно отбирали крыс для получения биологического материала, который использовали в дальнейших исследованиях. Пребывание на ВКД у крыс приводит к развитию абдомінального ожирения. При ВКД в слюнных железах крыс получено достоверное повышение содержания реактантов тиобарбитуровой кислоты, окислительно-модифицированных белков, молекул средней массы и достоверное снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы, что свидетельствует о дисбалансе про- и антиоксидантной системы и развитии оксидативного стресса, который сопровождается эндотоксемией.

### Summary

OXIDATIVE STRESS AS LEADING MECHANISMS IN DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE SALIVARY GLANDS UNDER MODELLED OBESITY

Hordinenko L.P., Kondroie M.M.

Key words: salivary glands, high-calorie diet, oxidative stress, endotoxemia.

Today, according to WHO experts, the world has witnessed the epidemic of obesity. According to the specific literature, obesity and associated pathological conditions lead to a decrease in proper functioning of the salivary glands, and as a consequence to reduction of salivation, increased saliva viscosity and dry mouth. Malfunctions of the salivary glands are the cause of pathological processes in the organs of the oral cavity and disruption of digestive processes in other parts of the gastrointestinal tract. The aim of this research was to study the free-radical processes and the condition of antioxidant system in the salivary glands of rats kept on high-calorie diet (HCD). The study was carried out on white rats kept on HCD during the 20 weeks. In 3, 10, 12, 15, 20 weeks of the experiment the animals were randomly selected for the biological material that was used in further studies. Keeping on HCD leads to the development of abdominal obesity in the rats. The study of salivary glands in rats demonstrates significant increase of thiobarbituric acid reactants, oxidation-modified proteins, molecules of average weight and significant decrease in the activity of catalase and superoxide dismutase, indicating an imbalance of pro- and antioxidant system and oxidative stress, which is accompanied by endotoxemia.

УДК 611.34

**Гринь В.Г., Дейнега Т.Ф., Тарасенко Я.А., Свінцицька Н.Л.**

### **ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ ТА ГІСТОЛОГІЧНОЇ БУДОВИ ЧЕРВОПОДІБНОГО ВІДРОСТКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ**

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

*У дослідженні використаний метод тотальної пластинації препаратів апендикса в епоксидній смолі Епон - 812 з подальшим виготовленням з отриманих блоків шліфів, забарвлених метиленовим синім, які вивчені в світловому мікроскопі. Встановлено, що в плодовому періоді розвитку в епітеліальних криптах слизової оболонки апендикса, що формуються, переважаючими елементами є секреторні клітини Панета.*

Ключові слова: плід, червоподібний відросток, клітини Панета.

Червоподібний відросток як невід'ємна частина сліпої кишки становить собою лімфоепітеліальний орган, що входить до складу периферичного відділу імунної системи, який належить слизовим оболонкам травного тракту. У контексті цієї проблеми постає питання про перинатальний період формування червоподібного відростка. Згідно з даними літератури гістогенетичні процеси в цей період цілком спрямовані на розвиток його як лімфоепітеліального органа. При цьому у внутрішньоутробний період поява лімфоїдної тканини в ньому лише злегка намічена, а сформовані лімфатичні вузлики з центрами розмноження виникають тільки після народження, що пов'язане з антигенною стимуляцією організму. На жаль, у літературі розвиток придатка сліпої кишки в період переходу завершальної фази ембріогенезу на початкову стадію постнатального життя представлено занадто поверхово, аби можна було судити про істинну морфологічну картину зазначеного вище функціонального перетворення.

Тому метою дослідження є вивчення морфологічної будови червоподібного відростку людини у плодовий період розвитку.

#### **Матеріал і методи**

Матеріалом дослідження слугували: три ілеоцекальні відділи кишечника плодів 11 тижнів,

один – 13 тижнів, один – 14 тижнів та останні два віком від 15,5 до 16 тижнів [6], які отримані у Полтавському обласному патологоанатомічному бюро будучи зареєстровані комісією з біоетики ВДНЗ України «УМСА» (протокол № 96 від 18.09.2011 р.).

Після фіксації в 10 % розчині нейтрального формаліну і відмивання від нього дані препарати піддавали дегідратації по зростаючій концентрації спирту з плавним переходом в ацетон. Подальша процедура полягала в поетапному просочуванні тканин епоксидною смолою Епон - 812 відповідно до методів підготовки матеріалу для трансмісійної електронної мікроскопії, але з подвійним подовженням часу на кожному етапі [5]. Після завершальної витримки препаратів в термостаті їх поміщали в прозорі пластикові форми з чистою епоксидною смолою, які повертали в термостат для остаточної полімеризації. Через деякий час епоксидні блоки витягали з пластикових форм і піддавали попередньому обстеженню і фотодокументації. Мікроскопічне вивчення апендиксів здійснено за допомогою одержання різних по товщині шліфів. Після ретельної полірування торцевих поверхонь їх фарбували 1% розчином метиленового синього на 1% розчині бури і вивчали за допомогою біокулярної лупи МБС-9 і світлового мікроскопа «Конус», оснащених цифровою фотоприставкою.

## Результати та обговорення

Згідно досліджуваних препаратів, червоподібний відросток з усіма властивими йому ознаками і наміченою межею між ним і сліпою кишкою має місце вже на третьому місяці ембріонального розвитку. В цьому віці він має воронкоподібну форму, типову для ембріонального періоду розвитку. В одному випадку (13 тижнів) його дистальний (верхівковий) відділ був зігнутий у вигляді гачка. Дані літератури вказують на те, що протягом четвертого місяця спостерігається інтенсивний ріст апендикса, що призводить до утворення численних вигинів, ілюстрацією чого може служити препарат ілеоцекального відділу кишечника 15,5 тижневого плоду (рис.1). Зберігаючи воронкоподібний характер по довжині, він утворює кілька спіральних завитків, що надає йому в цілому штопороподібної форми. Найімовірніше, цей випадок – наочний приклад того, що спостережувана в дорослих людей форма червоподібного відростка спадково закладається ще в ембріональний період розвитку. Адже відомо, що спіралеподібна форма апендикса є не рідкісним варіантом у дорослих людей різного віку [3].

Послідовне оголення тканин препаратів шляхом поширеного зішліфовування з подальшим поліруванням торцевої поверхні та фарбуванням її метиленовим синім дозволило зафіксувати їхню внутрішню будову на мікрофотографіях, отриманих за різних збільшень світлової оптики.



Рис 1. Ілеоцекальний відділ кишечника 13 та 15,5-тижневого плода людини:

А – гачкоподібна форма  
(1 – апендикс; 2 – сліпа кишка; 3 – клубова кишка).  
Б – штопороподібна форма  
(1 – апендикс; 2 – сліпа кишка; 3 – клубова кишка).

На рис. 2 представлена мікрофотографія одного шліфа, що демонструє в цілній, порівняно показовій композиції всі три частини єдиного ілеоцекального відділу кишечника 3-місячного плоду людини (рис. 2).

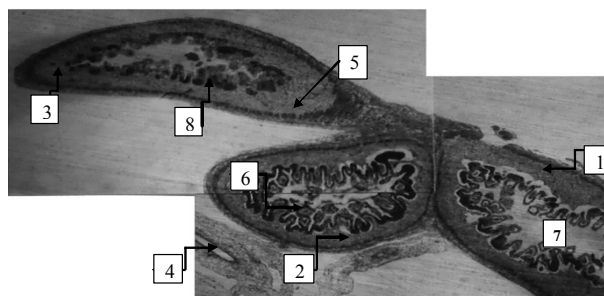


Рис 2. Ілеоцекальний відділ кишечника плоду 13 тижнів. Епоксидний шліф. Фарбування метиленовим синім. Об'єктив 10х. 1 – сліпа кишка; 2 – клубова кишка; 3 – апендикс; 4 – брижові судини; 5 – мезенхімальна основа; 6 – слизова оболонка; 7 – внутрішній просвіт; 8 – клітини Панета.

Видно, що, незважаючи на розходження зовнішньої форми, клубова кишка, сліпа і зачаток апендикса мають повністю ідентичну мікроскопічну будову стінки, в якій чітко виділяються три вихідні на цьому етапі розвитку оболонки: зовнішню, що перетвориться у вісцеральну очеревину; середню, представлену товстим шаром ущільненої мезенхіми, і внутрішню у вигляді епітелію, який диференціюється. На цій мікрофотографії видно місце, де зачаток брижі в вигляді двох тонких шарів (дуплікатури) переходить у зачаток вісцеральної очеревини клубової кишки. У цьому місці, в їх розщепленні розпізнається поперечний профіль кровоносної судини, який проникає у внутрішньостінковий шар ущільненої мезенхіми, що на межі із зачатком вісцеральної очеревини відрізняється щільністю свого базофільного матрикса. Відповідно до даних літератури він є початком формування м'язової оболонки внаслідок диференціювання клітин мезенхіми в гладком'язові клітини [2,4].

Інша частина ущільненої мезенхіми середньої оболонки клубової, а також сліпої кишки й апендикса в плодному періоді розвитку становить собою однорідну масу зародкових сполучнотканинних структур, у якій ще відсутні явні ознаки диференціювання в елементи м'язової оболонки і власне пластинки слизової, в якій має утворитися м'язова пластинка. Але все-таки в ній виділяється та частина, дрібні відрогі якої утворюють сполучнотканинні сосочки кишкових ворсинок, що формуються, покриті безперервним шаром епітелію. Однак уся картина ускладнюється тим, що, як було зазначено вище, паралельно з розвитком ворсинок відбувається процес закладки і розвитку кишкових крипт у вигляді дрібних проростань епітелію в підлеглу мезенхіму, внаслідок чого вся внутрішня поверхня кишкових трубок (клубової, а також сліпої кишки й апендикса) набуває складного звивистого рельєфу. Він складається з конічних випинів різної висоти, які чергуються з різними за формою заглибинами, що перетворюють їхню порожнину в щільно розгалужений лабіринт. За сучасними уявленнями, подальше перетворення товстої кишки (включаючи сліпу кишку й апендикс) полягає у виникненні в основному морфофункціональної відмінності її слизової оболонки і слизової

тонкої кишки, що здійснюється за рахунок поступового зникнення ворсинок і посиленого розвитку крипт [1]. Спочатку процес ембріональної інволюції ворсинок у товстій кишці виражається в зрощенні їх між собою біля основи, внаслідок чого утворюється своєрідна сітчаста структура, в просвіті якої відкриваються крипти. Це явище виявлено у плодів 11, 13, 14, 15,5, 16 тижнів. Дані літератури свідчать, що в цьому віці епітеліальна вистилка товстої кишки складається з різних за спеціалізацією клітин, що утворюються в процесі проліферативного диференціювання стовбурних клітин, місцем локалізації яких є донні відділи крипт. Серед спеціалізованих елементів – типові всмоктувальні (каймисті) ентероцити, бокалоподібні клітини та в рідкісних випадках – ентероендокриноцити. Крім того, виявлено, що на дні крипт поруч зі стовбуровими (недиференційованими) клітинами є клітини Панета [7]. На жаль, у літературі цим зауваженням обмежуються відомості про ці досить примітні клітинні елементи, які в процесі дослідження привернули увагу своєю численністю й купчастістю розташування. Особливо багата на них слизова оболонка апендикса, в якій вони виділяються за рахунок інтенсивної базofilії цитоплазми і регулярного розподілу в епітеліальному шарі слизової оболонки (рис. 3).

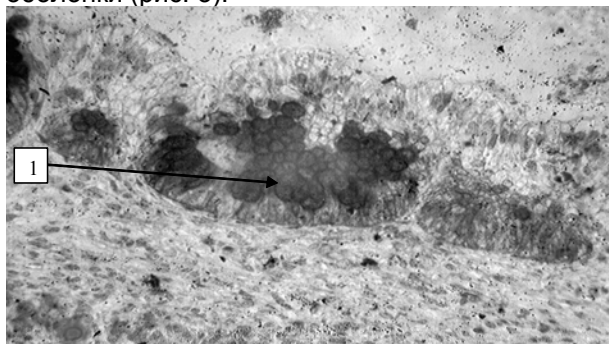


Рис 3. Епітеліальний покрив слизової оболонки апендиксу плоду 13 тижнів.  
Епоксидний шліф. Фарбування метиленовим синім. Об'єктив 40х. 1 – клітини Панета.

На великому збільшенні світлового мікроскопа видно, що посилена базofilія їхньої цитоплазми зобов'язана щільному скупченню в ній великих базofilічних гранул. Удається помітити, що окремі з них проникають у просвіт апендикса. Утім, це стосується не тільки його, а і сліпої та тонкої кишок.

Деякі автори вказують, що розвиток лімфоїд-

ної тканини в апендиксі у внутрішньоутробний період лише злегка намічений у вигляді появи в його слизовій оболонці малої кількості лімфоцитів [8]. Сформовані ж лімфатичні вузлики з центрами розмноження виникають лише після народження, що пов'язується з антигенною стимуляцією з боку мікрофлори, яка проникає в травний тракт і просвіт апендикса [1].

## Висновки

Форма червоподібного відростка на представлених препаратах від 11 до 16 тижнів спостерігаються і у дорослих людей, тому можна вважати, що остання спадково закладається ще в ембріональний період розвитку. У плодів людини від 11 до 16 тижнів зачатки клубової, сліпої кишки й апендикса мають подібну мікроскопічну будову. Їх слизова оболонка знаходиться на стадії формування кишкових ворсинок і крипт, у вигляді дрібних проростань епітелію в сполучну тканину. Найхарактерніша особливість останніх – це велика кількість у них секретуючих клітин Панета. У внутрішньоутробному періоді розвитку травного тракту до настання формування місцевих механізмів адаптивного (специфічного) імунітету, захисну функцію виконують клітини Панета, так як вони є джерелом лізоциму.

## Література

1. Афанасьев Ю.И. Гистология: [учебник] / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский / [под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной]. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
2. Галеева Э.Н. Характерные особенности становлений топографии ряда органов иммунной системы человека в раннем плодном периоде онтогенеза / Э. Н. Галеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 489-492.
3. Гораш Е.В. Анатомічні особливості червоподібного відростка в плодному періоді онтогенезу людини / [Е.В. Гораш, Д.В. Проняев, К.С. Вудвуд, А.В. Найчук] // Молодь та перспективи сучасної медичної науки: IV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 5-6 квіт. 2007. : тези доп. – Вінниця, 2007. – С. 38.
4. Козлов В.О. Особливості будови клубово-сліпокишкового відділу кишки на етапах ембріогенезу і раннього плодового періоду / В.О. Козлов, В.А. Мушнін, Н.І. Ніколаєв // Вісник проблем біології та медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 220-222.
5. Костиленко Ю.П. Метод изготовления гистологических препаратов, равноценных полутонким срезам большой обзорной поверхности, для многоцелевых морфологических исследований / Ю.П. Костиленко, И.В. Бойко, И.И. Старченко. – СПб.: Морфология. – 2007. – № 5. – С. 94-96.
6. Мушнін В.А. До питання визначення віку плода / В.А. Мушнін, А.А. Каграманян, В.І. Перелігін // Мат. міжнар. конф. студентів і молодих учених. – Дніпропетровськ, 2007. – С. 63.
7. Новицкий В.В. Содержание цинка в клетках панета и предстательной железы при действии хелатирующих и стрессовых факторов / В.В. Новицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 8. – С. 140-143.
8. Carlson B.M. Human Embryology and Developmental Biology: [3rd ed.] / Bruce M. Carlson. – Saint Louis: Mosby, 2004. – 218 p.

## Реферат

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Гринь В.Г., Дейнега Т.Ф., Тарасенко Я.А., Свінцицька Н.Л.

Ключевые слова: плод, червеобразный отросток, клетки Панета.

В исследовании использован метод тотальной пластикации препаратов апендикса в эпоксидной смоле Эпон-812 с дальнейшим изготовлением из полученных блоков шлифов, окрашенных метиленовым синим, которые изучены в световом микроскопе. Установлено, что в плодном периоде развития, в формирующихся эпителиальных криптах слизистой оболочки апендикса преобладающими элементами являются секреторные клетки Панета.

## Summary

CHARACTERISTICS OF ANATOMICAL AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE APPENDIX IN HUMAN FETUS

Hryn V.G., Deynaga T.F., Tarasenko Ja. A., Svintsitska N.L.

Key words: fetus, appendix, Paneth cells.

The study is based on the method of total plastination of appendix specimens in epoxy resin Epon-812 with the further manufacture of blocks of thin sections stained with methylene blue, which are examined by light microscopy. It has been established that in the fetal period secreting Paneth cells are predominant elements in developing epithelial crypts of the appendix mucosa.

УДК 611.216

**Довбня Ю.Н., Пронина Е.Н., Данильченко С.И.**

## **ТОПОГРАФОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЛОБНЫХ ПАЗУХ ЧЕЛОВЕКА**

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*Проведено исследование топографии желез слизистой оболочки лобных пазух человека. В результате чего установлено, что железы залегают в собственной пластинке под псевдомогорядным мерцательным цилиндрическим эпителием и являются постоянными образованиями, которые относятся к простым разветвленным и неразветвленным. По форме концевых отделов железы относятся к альвеолярным, трубчатым и трубчато-альвеолярным. Максимальная концентрация желез наблюдается на нижней стенке лобных пазух у выводных отверстий, где они залегают в два слоя – поверхностные и глубокие. Выявлены железы с длинными выводными протоками и короткими. Протоковая часть представлена внутридольковыми, междольковыми и общими выводными протоками.*

Ключевые слова: топография, железы, лобная пазуха.

*Данная работа является фрагментом НИР кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии «Вивчення закономірностей морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень організму в нормі, експерименті та під дією зовнішніх чинників. Морфо-експериментальне обґрунтування дії нових хірургічних шовних матеріалів при використанні їх в клінічній практиці», № державної реєстрації 0113U001024.*

Структурная организация слизистой оболочки придаточных пазух носа является объектом исследования многих отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 3, 4, 7]. Это связано прежде всего с тем, что в последнее время в практике оториноларингологии отмечается тенденция к увеличению патологических процессов в них [5]. Так, злокачественные поражения придаточных полостей носа и лобных пазух в частности занимают одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований.

Данные о железистом аппарате придаточных пазух носа довольно противоречивы и в отдельных случаях поверхностны. И прежде всего это касается количества желез, из локализации, структуры и характера секреции. В то же время заболевания слизистой оболочки, в частности связанные с железами, привлекают все больше исследователей, и особенно клиницистов [6].

### **Цель исследования**

Установить топографоанатомические особенности желез слизистой оболочки лобных пазух человека.

### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования служила слизистая оболочка лобных пазух человека, взятая у 10 трупов людей обоего пола, умерших в возрасте 25-80 лет от причин, не связанных с заболева-

ниями придаточных полостей носа. Научные исследования проводились в соответствии с морально-этическими требованиями Токийской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Хельсинской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы соответственно прав человека и биомедицины, соответствующих законов Украины согласно приказу МОЗ Украины № 281 от 01.11.2000 года и этического кодекса врача Украины. Забор материала производили в условиях помещения патологоанатомического Бюро Управления здравоохранения Полтавской областной государственной администрации.

Фиксация материала производилась в 12% растворе нейтрального формалина и 4% холодном растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере. Для подготовки материала к исследованиям под световым микроскопом тотальные препараты слизистой оболочки лобных пазух после дегидратации и просветления их в глицерине окрашивали с помощью растворов хлорного железа (Чилингарян А.М., 1960). Этот метод использовали также при окраске парафиновых и полутонких срезов. Для окраски использовали также комбинированный метод ШИК-альциановый синий и гематоксилин-эозин.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

При исследовании тотальных препаратов слизистой оболочки лобных пазух человека бы-

ло установлено, что железы располагаются в ее толще. Место их расположения ограничено с одной стороны поднадкостничной прослойкой рыхлой волокнистой соединительной ткани, с другой – слоем соединительной ткани, прилегающей к псевдомногорядному мерцательному цилиндрическому эпителию.

Более поверхностно расположены небольшие железы, в глубоких слоях – крупные. Железы глубокого слоя в отличие от желез поверхностного слоя имеют выводные протоки, которые направлены в сторону периоста. Устья их выводных протоков нечетко контурируются и как бы теряются среди сети протоков желез поверхностного слоя. Такая рядность залегания характерна для слизистой оболочки в области выводных отверстий на нижней поверхности лобных пазух.

Локализация желез в самой пазухе по разным отделам слизистой оболочки неравномерная. Наибольшая их концентрация отмечается в области выводных отверстий. В остальных отделах содержание желез значительно меньше. Общее количество желез варьирует от 200 до 450 в зависимости от размеров самой пазухи.

В соответствии с гистологической классификацией железы слизистой оболочки лобных пазух можно отнести к простым. Они в свою очередь делятся на разветвленные и неразветвленные. Это зависит от количества долек, которые прилежат к одному протоку. По форме концевых отделов железы можно отнести к альвеолярным, трубчатым и трубчато-альвеолярным.

Каждая железа слизистой оболочки лобных пазух имеет общий выводной проток, который бывает длинным и коротким. Причем железы с длинными выводными протоками выделяют свой секрет за пределами пазухи непосредственно в полость носа, что позволяет их приравнять к железам полости носа. Железы с короткими выводными протоками открываются в месте их локализации непосредственно, поэтому секрет выводится в полость самой лобной пазухи.

Основная роль в функционировании желез отводится их концевым отделам, которые имеют вид единичных слепо заканчивающихся расширений. Мелкие железы, как правило, имеют небольшое количество таких групп (3-5), крупные могут иметь до 20-25 подобных образований. Эти группы выделяются как железистые дольки. На тотальных препаратах слизистой оболочки лобной пазухи видно, что железистая долька состоит из 30-120 более простых структурных единиц – ацинусов. Согласно нашим наблюдениям, форма таких ацинусов может быть цилиндрической (трубчатая) (рис.1), и округлая – в виде альвеолы (альвеолярная) (рис.2).

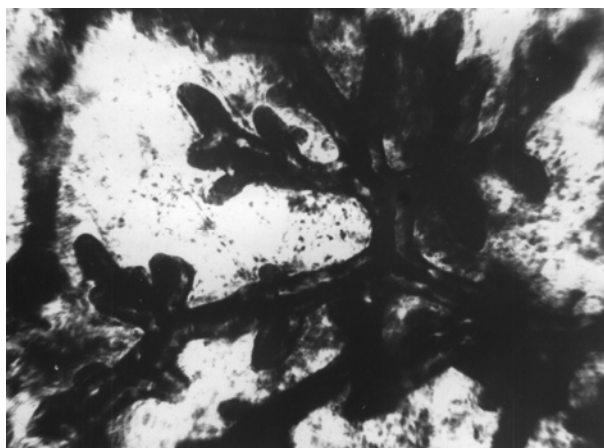


Рис. 1. Концевой отдел простой разветвленной трубчатой железы слизистой оболочки лобной пазухи человека. Окр. ШИК-альциановый синий. Ув.: Об.20; ок.6,3.

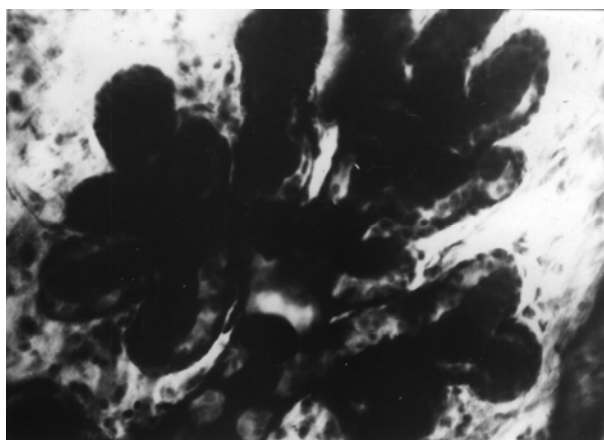


Рис. 2. Концевой отдел простой разветвленной альвеолярной железы слизистой оболочки лобной пазухи человека. Окр. ШИК-альциановый синий. Ув.: Об.20; ок.6,3.

Протоки желез представлены трубками различного диаметра и величины. Форма их может быть извитой и прямолинейной. Непосредственно к ацинусу прилежит внутридольковый проток, к которому могут подходить различного количества структурных единиц. В месте перехода секреторной части во внутридольковый проток отмечается сужение, которое регулирует накопление и выведение секрета из концевых отделов железы. Внутридольковые протоки сливаются в междольковые. И самым крупным является общий выводной проток, в который сливаются междольковые.

### Выводы

1. Железы слизистой оболочки лобных пазух залегают в собственной пластинке под псевдомногорядным мерцательным цилиндрическим эпителием и являются постоянными образованиями, которые относятся к простым разветвленным и неразветвленным.
2. По форме концевых отделов железы относятся к альвеолярным, трубчатым и трубчато-альвеолярным.
3. Установлено, что максимальная концент-

рация желез наблюдается на нижней стенке лобных пазух у выводных отверстий, где они залегают в два слоя – поверхностные и глубокие.

4. Топографоанатомически установлены железы с длинными выводными протоками и короткими. Протоковая часть представлена внутридольковыми, междольковыми и общими выводными протоками.

#### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучить гистологические особенности различных отделов желез слизистой оболочки лобных пазух.

#### Литература

1. Анютин Р.Г. Морфологические особенности слизистой оболочки клиновидной пазухи у больных сфеноидитом / Р.Г. Анютин, Л.С. Куликов, М.В. Нерсеян // Российская ринология. – 2005. – № 4. – С. 21-22.

2. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых путей как иммунный барьер верхних дыхательных путей / В.П. Быкова // Российская ринология. – 1993. – № 1. – С. 40-46.
3. Гасюк Ю.А. Морфологічні особливості будови слизової оболонки верхньощелепних пазух в нормі та при хронічному запаленні : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. н. : спец. 14.03.01 «Нормальная анатомия» / Ю.А. Гасюк. – Харків, 2000. – 16 с.
4. Ружицкая Е.А. Диагностическое значение исследования мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного эпителия / Е.А. Ружицкая, С.О. Смирнова, П.П. Захаров [и др.] // Клин. лаб. диагн. – 2005. – № 5. – С. 38-39.
5. Киселев А.С. Гемангиома клиновидной пазухи, как причина риногенного внутричерепного зрительного осложнения / А.С. Киселев, Д.В. Руденко // Ринология. – 2008. – № 2. – С. 24-26.
6. Пискунов С.З. Клиническая ринология : руководство для врачей / С.З. Пискунов, Г.З. Пискунов. – М. : Мед. Информационное агентство, 2006. – 608 с.
7. Пронина Е.Н. Топография и морфофункциональная характеристика желез слизистой оболочки решетчатого лабиринта человека в норме и при дисплазии (макро-, микроскопическое, гистологическое, электронно-микроскопическое исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. н. : спец. 14.00.02 «Анатомия человека» / Е.Н. Пронина. – Симферополь, 1990. – 24 с.

#### Реферат

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЛОЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЛОБОВИХ ПАЗУХ ЛЮДИНИ

Довбня Ю.М., Проніна О.М., Данильченко С.І.

Ключові слова: топографія, залози, лобова пазуха.

Проведено дослідження топографії залоз слизової оболонки лобових пазух людини. В результаті встановлено, що залози розташовуються у власній пластинці під псевдобагатошаровим війчастим циліндричним епітелієм і є постійними утвореннями, що відносяться до простих розгалужених і нерозгалужених. За формою кінцевих відділів залози відносяться до альвеолярних, трубчастих та трубчато-альвеолярних. Максимальна концентрація залоз виявлена на нижній стінці лобових пазух, де вони розташовані в два шари – поверхневі і глибокі. Виявлені залози з довгими та короткими вивідними протоками. Протокова частина представлена внутрішньодольковими, міждольковими та загальним вивідними протоками.

#### Summary

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF FRONTAL SINUS MUCOSA GLANDS IN HUMAN

Dovbnya Yu. N., Pronina O. N., Danilchenko S. I.

Key words: topography, cancer, frontal sinus.

The paper is devoted to studying topography of human frontal sinus mucosa glands. As a result it has been found out that the glands are located in the lamina propria under pseudo stratified ciliated columnar epithelium. They are constant formations which are simple ramified and unramified.

By the shape of distant parts the glands are classified as alveolar, tubular and tubular-alveolar. The maximum clustering of glands is observed on the lower wall of the frontal sinuses in excretory openings, where they are bedded in two layers, superficial and deep. There are long and short excretory duct glands. Ductal part is presented by intralobular, interlobular and common excretory ducts.

УДК 616.316–008–092.18–092.6

Єлінська А.М., Костенко В.О.

## РОЛЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА КВ У МЕХАНІЗМАХ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У експерименті на 40 білих щурах досліджено роль ядерного фактора кВ (NF-кВ) у механізмах порушень окиснювальних процесів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз (СЗ) при моделюванні метаболічного синдрому (МС). Показано, що введення інгібіторів NF-кВ JSH-23 – (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміну) та метформіну гідрохлориду – за умов відтворення МС знижує сумарну активність NO-синтази та концентрацію продуктів окиснення NO – нітрит-йонів. При цьому JSH-23 виявляє здатність підвищувати активність ферменту неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази, що не є характерним при призначенні метформіну гідрохлориду. Введення щурам як JSH-23, так і метформіну гідрохлориду, за умов експерименту знижує у СЗ продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежним (мікросомальним та NO-синтазою) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами, утворення вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів без істотних змін антиоксидантного потенціалу та активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази та каталази).

Ключові слова: метаболічний синдром, ядерний фактор кВ, слинні залози, NO-синтаза, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

Робота є фрагментом НДР «Кисень- та NO-залежні механізми uszkodження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079).

У пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому (МС) досить поширеними є реактивно-дистрофічні ураження слинних залоз (СЗ) [1]. Автори розглядають ці порушення як компонент єдиного патологічного процесу, загальним патогенетичним механізмом якого є інсулінорезистентність (ІР).

Нещодавно висунуто припущення, що загальною ланкою, яка об'єднує всі компоненти МС та призводить до ІР, ліпотоксичності, системної гіперцитокінемії та артеріальної гіпертензії, є порушення сигналізації за участю ядерного фактора кВ (NF-кВ) [2].

У більшості клітин цей фактор знаходиться в цитоплазмі в неактивному стані внаслідок зв'язування з інгібіторними білками класу ІкВ. У процесі активації NF-кВ під дією різноманітних індукторів відбувається фосфорилування ІкВ, після чого він убіквітинується і гідролізується протеїназним комплексом, а вільний NF-кВ транслокується в ядро, де зв'язується з відповідними ДНК-послідовностями і впливає на транскрипцію низки генів [14].

Існує багато протиріч у результатах визначення участі NF-кВ у розвитку патології, пов'язаних як з відсутністю стандартного методу визначення активності NF-кВ, так і з відмінностями в інтерпретації результатів, отриманих одним і тим самим методом. Тому найбільш точні результати ефектів активації NF-кВ можливо отримати шляхом застосування у експерименті методу його «виключення», наприклад, при застосуванні інгібіторів активації NF-кВ. Так, інгібітор активації NF-кВ ІІ – JSH-23 – порушує процес ядерної транслокації цього чинника [13].

В останні роки було виявлено здатність відомого протидіабетичного лікарського засобу групи похідних бігуанідів – метформіну (1,1-

диметилбігуанід гідрохлориду) у концентрації 100-1000 мкмоль/л пригнічувати фосфорилування ІкВ-кінази та деградацію ІкВ $\alpha$  в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини. Цей ефект пов'язують зі здатністю метформіну збільшувати фосфорилування АМФ-активованої кінази за участю фосфатидилінозитол-3-кінази [9,11]. Така здатність метформіну ставить його в ряд препаратів – інгібіторів NF-кВ [3]. Так, включення метформіну в комплексну терапію хворих МС і ІХС призводить до блокади активації NF-кВ під дією ендогенних прозапальних цитокінів (наприкладі CD40+-мононуклеарів периферичної крові) шляхом стабілізації комплексів NF-кВ/ІкВ за рахунок пригнічення фосфорилування ІкВ-кінази. Цей ефект метформіну, на думку авторів, перериває «зачароване» коло у патогенезі МС, впливаючи на його ключову ланку – активацію NF-кВ.

Проте роль NF-кВ та його інгібіторів на метаболізм і функції СЗ при розвитку МС не досліджувалася. Розв'язання цього питання є важливим для розширення арсеналу засобів попередження та лікування розладів СЗ та інших залежних від їх стану систем при дії факторів-ініціаторів розвитку МС.

### Мета роботи

Вивчення ролі NF-кВ у механізмах порушень окиснювальних процесів у тканинах піднижньощелепних СЗ щурів за умов моделювання МС.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 40 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г у 4-х серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після моделювання МС, у третій і четвертій – протягом відтворення МС щурам внутріш-

ньоочеревиною вводили відповідно інгібітор активації NF-κB II – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) виробництва «Santa Cruz Biotechnology» (ФРН) у дозі 1 мг/кг маси тварини [13], 2 рази на тиждень, та метформіну гідрохлорид виробництва «Wanbury Limited» (Індія) у дозі 200 мг/кг маси тварини [12], через день. Тварин декапітували під ефірним наркозом.

Для моделювання МС гризунам протягом двох місяців призначали 20% водний розчин фруктози для пиття та "дієту західного типу" [4].

Активність ферменту окисного шляху метаболізму L-аргініну – NO-синтази – визначали за

різницею концентрації нітрит-йонів ( $\text{NO}_2^-$ ) до та після інкубації гомогенату піднижньощелепних СЗ у середовищі, що містить L-аргінін та НАДФН. Концентрацію  $\text{NO}_2^-$  визначали шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з α-нафтилетилендіаміном, у результаті якої утворюються похідні червоного кольору (азобарвники) [10].

Активність ферменту неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксілази – визначали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі [7].

Утворення супероксидного аніон-радикала ( $\text{O}_2^-$ ) у тканинах піднижньощелепних СЗ оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з такими індукторами: НАДН – для оцінки

продукції  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ); НАДФН – для

оцінки продукції  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ та NO-синтазою [8]. Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині [6]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації гомогенату тканин СЗ у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [6].

Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Введення як JSH-23, так і метформіну гідрохлориду, за умов моделювання МС (див. табл.) викликає достовірне зменшення сумарної активності NO-синтази, що відповідно на 35.5% ( $p < 0.001$ ) та 20.2% ( $p < 0.05$ ) поступається даним другої серії. Ці зміни, очевидно, пов'язані з пригніченням при застосуванні названих засобів NF-κB-залежної активації транскрипції гена індукбельної NO-синтази (iNOS) [14].

Таблиця  
Вплив інгібіторів NF-κB на показники окиснювального обміну у тканинах піднижньощелепних СЗ умов відтворення МС ( $M \pm m$ ,  $n=40$ )

Показники	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Відтворення МС		
		Контроль	+ JSH-23	+ метформін
NO-синтаза, $\mu\text{моль NO}_2^- / \text{г-хв.}$	4.12±0.22	8.51±0.38 *	5.49±0.28 */**	6.79±0.47 */**
Вміст $\text{NO}_2^-$ , $\mu\text{моль/г}$	0.112±0.007	0.149±0.011 *	0.095±0.006 **	0.095±0.006 **
Орнітиндекарбоксілаза, $\text{нмоль/г-хв.}$	275.4±10.2	205.3±9.8 *	245.6±13.3 **	240.4±17.9
Продукція $\text{O}_2^-$ , $\text{нмоль/г-с}$				
НАДФН-залежними ЕТЛ	16.13±0.77	24.00±0.42 *	18.53±0.57 */**	19.07±0.58 */**
НАДН-залежними ЕТЛ	16.80±0.33	25.73±0.27 *	18.80±0.39 */**	19.20±0.33 */**
Концентрація ТБК-реактивів, $\mu\text{моль/кг}$	24.6±0.9	37.5±0.6 *	32.2±0.6 */**	34.1±1.2 */**
Приріст концентрації ТБК-реактивів, $\mu\text{моль/кг}$	8.1±0.6	12.0±0.8 *	9.6±0.8	9.1±1.8
СОД, од. акт.	0.24±0.02	0.15±0.02*	19.0±0.04	0.18±0.04
Каталаза, $\text{мккатал/кг}$	2.79±0.21	1.80±0.16 *	1.87±0.25 *	1.67±0.27 *

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з даними інтактних щурів, \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з даними другої серії.

Концентрація нітрит-йонів поступається результатам другої серії при застосуванні як JSH-23, так і метформіну гідрохлориду, – на 36.2% ( $p < 0.01$ ).

При введенні JSH-23 за умов експерименту в тканинах СЗ підвищується активність орнітиндекарбоксілази – на 19.6% ( $p < 0.05$ ) у порівнянні з даними другої серії. У той же час призначення метформіну гідрохлориду не призводить до достовірних змін активності цього ферменту.

Активність NF-κB може неоднозначно позна-

чатися на рівні  $\text{O}_2^-$  у тканинах. Це пов'язано з тим, що з одного боку, під впливом низки фізичних і хімічних чинників (радіації, ультрафіолетового опромінення, підвищеного атмосферного тиску, окиснювального стресу, присутності фоболових ефірів тощо), а також інфекційних агентів і сигнальних молекул (гормонів, цитокінів, ростових факторів, цАМФ тощо) NF-κB впливає на гени, які задіяні як в експресії біомолекул, здат-

них до продукції  $O_2$  або стимулюють цей процес (iNOS, інтерлейкінів-1 $\beta$ , -6, -12, -18, факторів некрозу пухлин- $\alpha$ , - $\beta$ ), так і таких, що обмежують

кількість  $O_2$  у реакційному середовищі (СОД, церулоплазмін) [5,15,16]. Таким чином, вплив

активації NF- $\kappa$ B на генерацію рівні  $O_2$  за умов патології прогнозувати досить складно.

Застосування JSH-23 і метформіну гідрохлориду за цих умов істотно знижує вироблення

$O_2$  НАДФН-залежними ЕТЛ – відповідно на 22.8% ( $p < 0.001$ ) та 20.5% ( $p < 0.001$ ), НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – на 26.9% ( $p < 0.001$ ) та 25.4% ( $p < 0.001$ ) у порівнянні з даними другої серії.

Введення JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов моделювання МС знижує концентрацію ТБК-активних сполук – відповідно на 14.1% ( $p < 0.001$ ) та 9.1% ( $p < 0.05$ ) у порівнянні з результатом другої серії. Це свідчить про те, що інтенсивність ПОЛ у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов МС залежить від функціональної активності NF- $\kappa$ B.

Нещодавно було показано, що альдегіди, що утворюються у процесі ПОЛ (4-гідрокси-транс-2-ноненаль, акролеїн та головний компонент ТБК-активних сполук – малоновий діальдегід), здатні регулювати redox-чутливі фактори транскрипції – NF- $\kappa$ B і AP-1 – через відповідні протеїнкіназні каскади [17]. Таким чином, у цьому випадку ми спостерігаємо формування у патогенезі вільнорадикального ушкодження тканин своєрідного «зачарованого» кола.

Проте відсутність достовірних змін величин приросту концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації у прооксидантному буферному розчині при призначенні інгібіторів активації NF- $\kappa$ B свідчить про відсутність NF- $\kappa$ B-залежних зрушень АО потенціалу. Цей факт також підтверджує відсутність достовірних змін величин активності АО ферментів – СОД і каталази – у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов моделювання МС та застосуванні JSH-23 та метформіну гідрохлориду.

### Висновки

1. Введення як інгібітора ядерної транслокації NF- $\kappa$ B JSH-23, так і метформіну гідрохлориду за умов відтворення МС знижує сумарну активність NO-синтаз та концентрацію продуктів окиснення NO – нітрит-йонів. За цих умов JSH-23 виявляє здатність підвищувати активність ферменту аргіназного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази, що не є характерним при призначенні метформіну гідрохлориду.

2. Введення білим щурам як інгібітора ядерної транслокації NF- $\kappa$ B JSH-23, так і метформіну гідрохлориду за умов відтворення МС знижує у

тканинах піднижньощелепних СЗ продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежним (мікросомальним та NO-синтазою) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами;

3. Введення білим щурам як інгібітора ядерної транслокації NF- $\kappa$ B JSH-23, так і метформіну гідрохлориду, за умов відтворення МС знижує у тканинах піднижньощелепних СЗ утворення вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук) без істотних змін антиоксидантного потенціалу та активності антиоксидантних ферментів (СОД і каталази).

### Література

1. Афанасьев В.В. Реактивно-дистрофические процессы слюнных желез (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В.В. Афанасьев, Р.И. Стрюк, С.Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 49-53.
2. Кайдашев И.П. Активация NF- $\kappa$ B при метаболическом синдроме / И.П. Кайдашев // Физиол. журн. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93-101.
3. Лавренко А.В. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF- $\kappa$ B-сигнальный путь) / А.В. Лавренко, Н.П. Куценко, Л.А. Куценко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 25-28.
4. Ляшенко Л.И. Роль NO-синтаз у механизмах нарушений вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта і слинних залоз щурів за умов експериментального метаболічного синдрому / Л.И. Ляшенко, А.М. Єліньська, В.В. Талаш [та ін.] // Світ біол. та мед. – 2014. – № 2. – С. 139-142.
5. Маянский А.Н. Нуклеарный фактор- $\kappa$ B и воспаление / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.И. Заславская // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. – № 2. – С. 3-9.
6. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.] ; За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
7. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов. // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 4. – С. 14-15.
8. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 96-97.
9. Hattori K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappa B activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells / K. Hattori, K. Suzuki, S. Horton [et al.] // Hypertension. – 2006. – V. 47, № 6. – P. 1183-1186.
10. Hevel J.M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, № 34. – P. 22789-22791.
11. Huang Y.L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B kinase phosphorylation, I kappa B alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3-dependent AMPK phosphorylation / Y.L. Huang, S.H. Chiang, C.H. Hsueh [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – V. 134, № 2. – P. 169-175.
12. Kravchuk E. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II / E. Kravchuk, E. Grineva, A. Bairamov [et al.] // Exp Diabetes Res. – 2011. – doi: 10.1155/2011/907496.
13. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence / A. Kumar, G. Negi, S.S. Sharma // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – V. 13, № 8. – P. 750-758.
14. Napetschnig J. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling / J. Napetschnig, H. Wu // Ann. Rev. Biophys. – 2013. – V. 42. – P. 443-468.
15. Persichini T. Interleukin-1 $\beta$  induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBP $\beta$ , AP-1, and NF- $\kappa$ B activation / T. Persichini, N. Maio, M.C. di Patti [et al.] // Neurosci Lett. – 2010. – V. 484, № 2. – P. 133-138.
16. Siomek A. NF- $\kappa$ B signaling pathway and free radical impact / A. Siomek // Acta Biochim. Pol. – 2012. – V. 59, № 3. – P. 323-331.
17. Yadav U.C. Regulation of NF- $\kappa$ B-induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes / U.C. Yadav, K.V. Ramana // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2013. – V. 2013. – doi: 10.1155/2013/690545.

### Реферат

РОЛЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА  $\kappa B$  В МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Елинская А.Н., Костенко В.А.

Ключевые слова: метаболический синдром, ядерный фактор  $\kappa B$ , слюнные железы, NO-синтаза, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система

В эксперименте на 40 белых крысах исследована роль ядерного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) в механизмах нарушений окислительных процессов в тканях поднижнечелюстных слюнных желез (СЖ) при моделировании метаболического синдрома (МС). Показано, что введение ингибиторов NF- $\kappa B$  – JSH-23 (4-метил-N- (3-фенилпропил) бензол-1,2-диамина) и метформина гидрохлорида – в условиях воспроизведения МС снижает суммарную активность NO-синтаз и концентрацию продуктов окисления NO – нитрит-ионов. При этом JSH-23 проявляет способность повышать активность фермента неокислительного (аргиназного) пути метаболизма L-аргинина – орнитиндекарбоксилазы, что не характерно при назначении метформина гидрохлорида. Введение крысам как JSH-23, так и метформина гидрохлорида в условиях эксперимента снижает в СЖ продукцию супероксидного анион-радикала НАДФН-зависимой (микросомальной и NO-синтазой) и НАДН-зависимой (митохондриальным) электронно-транспортными цепями, образование вторичных продуктов пероксидного окисления липидов без существенных изменений антиоксидантного потенциала и активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы).

### Summary

ROLE OF NUCLEAR FACTOR  $\kappa B$  IN MECHANISMS OF OXIDATION DISTURBANCES IN SALIVARY GLANDS UNDER MODELED METABOLIC SYNDROME

Yelinska A.M., Kostenko V.O.

Key words: metabolic syndrome, nuclear factor  $\kappa B$ , salivary glands, NO-synthase, lipid peroxidation, antioxidant system.

The role of nuclear factor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) in the mechanisms impairing oxidative processes in the tissues of submandibular salivary glands (SSG) under modeled metabolic syndrome (MS) was investigated on 40 white rats. We have found out that administration of NF- $\kappa B$  inhibitors – JSH-23 (4-methyl-N-(3-phenylpropyl)benzene-1,2-diamine) and metformin hydrochloride – under MS reduces total NO-synthase activity and concentration of by-pass products of NO oxidation as nitrite ions. At the same time JSH-23 shows the ability to increase the activity of ornithine decarboxylase, an enzyme of non-oxidative (arginase) pathway of L-arginine metabolism, that is not typical for metformin hydrochloride. JSH-23 and metformin hydrochloride administration reduces production of superoxide anion radical by NADPH-dependent (microsomal and NOS) and NADH-dependent (mitochondrial) electron transport chains, limits the lipid peroxidation secondary products formation without significant changes in antioxidant capacity and the antioxidant enzymes activity (superoxide dismutase and catalase).

УДК [577.112.6:616.72-018.3-008-085]:57.084.1

**Зупанець І.А., Зимин С.М.**

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА НА МОДЕЛИ СИСТЕМНОГО СТЕРОИДНОГО АРТРОЗА У КРЫС**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Остеоартроз (ОА) является самой частой суставной патологией среди ревматических заболеваний, а также одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, особенно в старших возрастных группах. Актуальным является поиск новых эффективных препаратов-хондропротекторов для лечения ОА, в том числе содержащих комбинацию хондроитин сульфата и глюкозамина. В настоящем исследовании на модели системного стероидного артроза (ССА) у крыс проведено изучение хондропротекторной активности Хондролайф крем-геля, содержащего глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, камфору, ментол и вспомогательные вещества. Моделирование ССА проводили путем трехкратного внутримышечного введения в мышцу бедра дексаметазона в разовой дозе 7 мг/кг с интервалом в 1 неделю. Хондролайф крем-гель и референт-препарат Хондроксид наносили ежедневно наружно путем накожных аппликаций в области коленных суставов на обеих лапах в эквивалентных количествах в условно-терапевтической дозе 50 мг на каждую, начиная с 28-го дня эксперимента и на протяжении 4-х недель. Исследование ультраструктуры суставного хряща крыс проводили с помощью стандартных методов электронной микроскопии. Производили морфометрические измерения – определяли толщину хряща (измеряли в 3-х точках и выражали в условных единицах), подсчитывали плотность расположения хондроцитов на условной единице площади. У животных с экспериментальным артрозом при нанесении на суставы препарата Хондролайф отмечено восстановление толщины суставного хряща до интактных величин, а также уменьшение (до 30%) количества микропрепаратов с отклонениями от нормы. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что препарат Хондролайф проявляет позитивное воздействие на течение экспериментального артроза у крыс и обладает хондропротекторными свойствами – снижает интенсивность деструктивных процессов в тканях коленных суставов животных с ОА и повышает регенераторные возможности суставного хряща.*

Ключевые слова: остеоартроз, хондропротекторы, хондроитина сульфат, глюкозамин.

Одной из наиболее распространенных жалоб пациентов являются боли в суставах, которые в большинстве случаев связывают с наличием дегенеративно-дистрофических заболеваний периферических суставов и позвоночника, в том числе остеоартроза (ОА). ОА является самой частой суставной патологией среди ревматических заболеваний – до 60%, а распространенность в общей популяции составляет 15-20% [1]. Социальная значимость ОА определяется также резким снижением качества жизни у пациентов: резкое снижение двигательной активности приводит к социальной дезадаптации, потере трудоспособности, а в запущенных случаях и способности к самообслуживанию, особенно в старших возрастных группах [2]. Кроме того, ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом только ишемической болезни сердца [3].

В основе развития ОА лежит взаимодействие множества факторов, в том числе дегенеративные изменения суставных структур, обусловленные возрастом, генетическая предрасположенность, чрезмерная механическая нагрузка на суставы, метаболические нарушения, воспаление и т.д. [4]. При этом нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими [5,6]. Согласно классификации Американской ассоциации ревматологов и Европейской анти-

ревматической лиги [7,8], средства для лечения остеоартроза подразделяются на симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие – в зависимости от степени их влияния на прогрессирование заболевания. К симптоматическим препаратам медленного действия с возможной структурно-модифицирующей активностью (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) сегодня относят: глюкозамин (ГА) и хондроитин сульфат (ХС), диацерин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций и экстракты авокадо и сои, которые включены в рекомендации EULAR и OARSI по лечению ОА [9].

Анализ результатов клинических исследований, проведенных с препаратами ХС и ГА, показал, что характерными для них являются противовоспалительный эффект, сравнимый с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и позволяющий снизить дозу последних, возможность сочетания с парацетамолом и НПВП, длительное сохранение лечебного эффекта, высокая безопасность и отсутствие серьезных побочных эффектов. При этом они способствуют замедлению прогрессирования ОА (по данным рентгенологических исследований). Механизм лечебного действия ХС и ГА при ОА связан с их способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать

анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие [10,11]. Также установлено, что ХС и ГА оказывают не совсем идентичное фармакологическое действие: они дополняют и усиливают эффекты друг друга, что определяет перспективность их совместного применения в лечении ОА [12]. Таким образом, актуальным является поиск новых эффективных препаратов для лечения ОА, содержащих комбинацию ХС и ГА. Наше внимание привлек оригинальный препарат Хондролайф крем-гель – крем для наружного применения, имеющий следующий состав (г/100 г): действующие вещества – глюкозамина гидрохлорид 5,0 г, хондроитина сульфат 5,0 г, камфора 3,2 г, ментол 0,5 г; вспомогательные вещества: крем-гелевая основа до 100 г. Целью настоящего исследования явилось изучение хондропротекторной активности Хондролайф крем-гель на модели системного стероидного артроза (ССА) у крыс. В качестве препарата сравнения был использован препарат Хондроксид гель 5% в тубах по 30 г производства ОАО «Нижфарм» (Россия), содержащий в 100 г хондроитина сульфата 5,0 г.

### Материалы и методы

Исследование хондропротекторной активности препарата Хондролайф крем-гель проведено на 50 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 4-5 месяцев, массой 250–300 г. Моделирование ССА проводили путем трехкратного внутримышечного введения в мышцу бедра дексаметазона в разовой дозе 7 мг/кг с интервалом в 1 неделю. Все животные были распределены на 4 опытные группы по 10 животных в каждой следующим образом: 1 группа – интактный контроль; 2 группа – контрольная патология; 3 группа – крысы с артрозом, получающие препарат Хондролайф крем-гель в условно-терапевтической дозе 50 мг; 4 группа – крысы с артрозом, получающие препарат Хондроксид гель 5% в эквивалентной дозе 50 мг (ежедневно наружно путем кожных аппликаций в области коленных суставов на обоих лапах в эквивалентных количествах – по 50 мг на каждую, начиная с 28-го дня эксперимента и на протяжении 4-х недель). В ходе нанесения препарата проводили тщательное втирание его в кожные покровы крыс, при этом не допускали слизывания или стирания его самими животными. После завершения нанесения исследуемых препаратов (на 56-е сутки эксперимента) все животные подвергались декапитации под эфирным наркозом с целью получения биологического материала для проведения биохимических и морфологических исследований. Исследование ультраструктуры суставного хряща крыс проводили с помо-

щью стандартных методов электронной микроскопии. Микроскопическое исследование проводили под микроскопом БИМАН Р-12 (ПО «ЛОМО», Россия) с системой цифрового вывода изображений микропрепаратов Olympus-BX-41 (Япония). Для объективизации полученных данных производили морфометрические измерения. С помощью окуляр-микрометра на микропрепаратах определяли толщину хряща, которая измерялась в 3-х точках – центральная часть головки, верхний и нижний край. Толщину суставного хряща выражали в условных единицах. Также подсчитывали плотность расположения хондроцитов на условной единице площади. Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрических методов анализа (Mann-Whitney U Test) с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и StatPlus 2009 и представляли в виде сравнительных таблиц с результатами разных групп.

Помимо этого, проводили полуколичественную оценку состояния основных структур сустава в соответствии с методическими рекомендациями [13]. Представленные в рекомендациях нарушения структурных компонентов сустава выраженные в баллах суммировались (А+Б+В+Г+Д) для подсчета среднего балла. Выраженные в баллах изменения в суставе распределялись следующим образом:

- 23-25 баллов – состояние сустава оценивается как норма;
- 19-22 балла – слабо выраженные нарушения в структуре хряща и капсуле сустава;
- 14-18 баллов – умеренно выраженные изменения в структуре хряща и капсуле сустава;
- 8-13 баллов – выраженные нарушения структуры хряща и капсулы сустава;
- 0-7 баллов – тяжелые нарушения, вплоть до разрушения суставного покрытия, деструкции субхондральной кости, фибротизации и склерозирования капсулы сустава.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у всех животных после трехкратного введения дексаметазона возникали клинические и морфометрические признаки поражения опорно-двигательной системы. При микроскопическом исследовании коленного сустава интактных крыс наблюдается картина, соответствующая современным представлениям о морфологическом строении суставов и хрящевой ткани. Средняя толщина суставного хряща интактных крыс составляет 15,33 усл.ед., плотность расположения клеток в нем равняется 42,40 экз. на усл.ед. площади (табл. 1).

Таблиця 1  
Морфометрические показатели суставного хряща крыс под воздействием препарата Хондролайф на 56 сутки эксперимента

Условия опыта	Толщина хряща, усл. ед.	Клеточная плотность на усл.ед. площади	Сумма баллов по системе оценки состояния хряща	% наблюдений с патологическими изменениями
Интактный контроль	15,33±1,15	42,40±5,64	24,5±0,2	0
Контрольная патология	13,59±0,57	21,90±1,25*	12,7±0,8*	100,0
Хондролайф	16,00±0,62**	30,46±1,41*/**	21,5±1,2*/**/	30,0
Хондроксид	13,66±0,59	27,30±1,29*/**	17,3±1,0*/**	50,0

Примечания: 1) \* –  $p \leq 0,05$  относительно интактных животных;  
2) \*\* –  $p \leq 0,05$  относительно группы контрольной патологии;  
3) \* –  $p \leq 0,05$  относительно животных, получавших Хондроксид.

Сама кость имеет типичное для губчатой кости строение (рис. 1). В ячейках переплетенных трабекул содержится активный полиморфноклеточный костный мозг. Синовиальные оболочки ареолярного типа выступают в суставную полость в виде клинообразных складок. Синовиоциты группируются довольно близко друг к другу, на некоторых участках лежат в 3-4 ряда. Субсиновиальная ткань достаточно бедна клетками, в ней преобладают соединительнотканые волокна. Встречается и другой тип синовиального слоя – жировой, который покрывает внутрисуставные жировые подушки. При этом ее поверхностные клетки расположены в один слой.

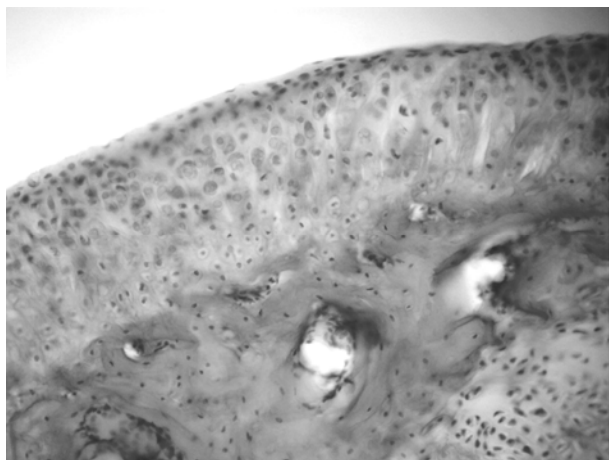


Рис. 1. Морфоструктура коленного сустава интактной крысы. Гиалиновый хрящ суставной поверхности. Цитоархитектоника в состоянии нормы. Отчетливо видна зональность расположения хрящевых клеток. Гематоксиллин-эозин. Ув. 200.

При гистологическом исследовании коленных суставов крыс групп контрольной патологии, проведенном на 56 день эксперимента, обнаруживались признаки патологии, характеризующейся развитием гиперпластических, воспалительных и деструктивно-дистрофических процессов, что соответствует общим представлениям о патоморфологических особенностях развития остеоартроза (рис. 2).

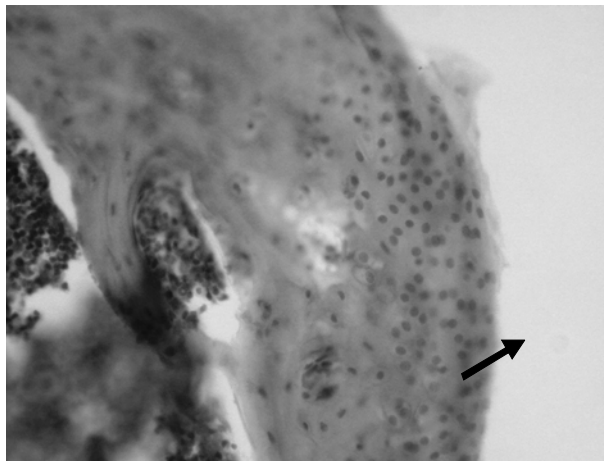


Рис. 2. Морфоструктура коленного сустава крысы с ССА. Нарушение зонального строения хряща, гнездная резорбция ткани (стрелка). Гематоксиллин-эозин. Ув. 200.

При этом отмечалось поражение не только хрящевой ткани, но и ранние тканевые изменения синовиальных оболочек, в которых преобладали циркуляторные нарушения – появление в субсиновиальном слое многочисленных новообразованных сосудов, часто расширенных, кровенаполненных, содержащих в просвете значительное количество лейкоцитов, а также клеточная пролиферация, с преобладанием в инфильтрате гистиоцитов и фибробластов разной степени зрелости. У всех животных контрольной группы отмечается деструктивно-дистрофическое поражение суставного хряща. Обращает на себя внимание стертость зональной структуры хрящевой ткани: разделение на слои отсутствует, хондроциты расположены беспорядочно. Плотность расположения хондроцитов снижена по сравнению с интактными показателями (21,9 экзemplаров на усл. ед. площади при 42,4 в интактном контроле). Результатом снижения плотности, а, следовательно, и синтетической активности хондроцитов, являются дегенеративные изменения межклеточного вещества: окраска основного вещества неравномерная, матрикс разволокнен, встречается гнездная резорбция хрящевой ткани (рис. 2). Суставная поверхность теряет четкость границ, часто неровная, изъеденная, на многих участках имеет разной глубины узур. В некоторых на-

блюдениях обнаружены признаки формирования паннуса, когда гиперплазированная синовиальная оболочка нарастает на суставную поверхность с боковых сторон. Результатом развития вышеописанных патологических процессов является снижение такого показателя как толщина хряща, которая составляет 88% от показателей интактных животных.

При изучении структуры суставного хряща крыс с ССА, которых лечили исследуемым препаратом Хондролайф, обнаруживалась морфологическая картина близкая к интактным животным при наличии незначительных патологических изменений. Так, толщина суставного хряща недостоверно превышала уровень интактных животных и в среднем составляла 16,0 усл. ед., а показатель клеточной плотности достоверно превышал уровень контрольной патологии на 40% (30,46 против 21,90 экземпляров на усл. ед. площади).

При морфологическом исследовании обнаруженная гистологическая картина в целом коррелировала с полученными морфометрическими данными. У подавляющего большинства животных наблюдался суставной хрящ, имеющий ровную поверхность с нормальной цитоархитектоникой, в котором отмечались три нечетко очерченные зоны и неоднотипность клеточных элементов на разных уровнях структуры. Матрикс хряща выглядел слабозозинофильным в поверхностной и базофильным в промежуточной и глубокой зонах (рис. 3). Синовиальные оболочки без патологических изменений, не гиперплазированы, по клеточному составу представлены синовиоцитами и фибробластами.

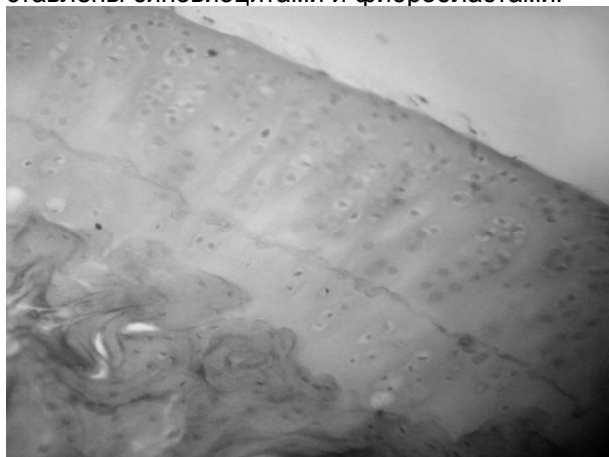


Рис. 3. Морфоструктура коленного сустава крысы с ССА под воздействием препарата Хондролайф. Нормальная структура хряща. Цитоархитектоника в состоянии нормы. Гематоксилин-эозин. Ув. 200.

При гистологическом изучении суставов крыс с экспериментальным артрозом под воздействием референс-препарата Хондроксид наблюдалась картина ткани идентичная группе контрольной патологии, но при меньшей степени патологических проявлений (рис.4).

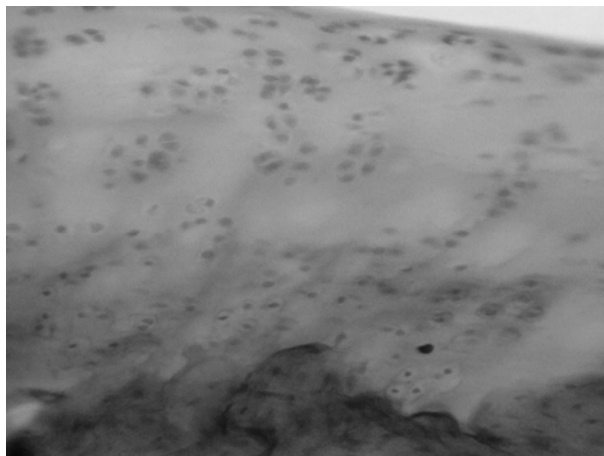


Рис. 4. Морфоструктура коленного сустава крысы с ССА под воздействием препарата Хондроксид. Многоклеточные изогенные группы, соседствующие с бесклеточными участками. Гематоксилин-эозин. Ув. 200.

Так, показатель толщины суставного хряща находился на уровне группы контрольной патологии (13,66 против 13,59 усл. ед.), в то время как, показатель клеточной плотности достоверно увеличивался на 25% (27,3 против 21,9 экземпляров на усл. ед. площади). Так же наблюдалось уменьшение (до 50%) количества микропрепаратов с теми или иными отклонениями от нормы (табл. 1). В части наблюдений отмечено появление кластеров, соседствующих с относительно бесклеточными участками (рис. 4), которые, видимо, не в состоянии полноценно синтезировать межклеточное вещество.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что в суставах крыс под воздействием дексаметазона возникают все морфологические маркеры ранних стадий деформирующего остеоартроза: снижение клеточной плотности; дистрофические изменения хондроцитов; многоклеточные изогенные группы, чередующиеся с опустошенными участками; неравномерная окраска матрикса; патологическая васкуляризация и оссификация хряща в местах, где имеются изменения; узурированность суставной поверхности; изменения в синовиальных оболочках; очаговый лизис костной и фиброз миелоидной ткани.

#### Выводы:

1. Накожное нанесение в лечебных целях исследуемого препарата Хондролайф существенно снижает выраженность патологических процессов в суставном хряще крыс с ССА – толщина суставного хряща восстанавливается до интактных величин, а также наблюдается уменьшение (до 30%) количества микропрепаратов, в которых обнаруживаются те или иные отклонения от нормы. Морфометрические данные коррелируют с особенностями морфологической структуры суставного хряща – поверхность хряща становится более ровной, без признаков разволокнения, состояние цитоархитектоники нормализуется, дистрофических изменений в хон-

дроцитах при этом не наблюдается.

2. Применение комбинированного хондропротектора Хондролайф оказывает позитивное воздействие на течение экспериментального артроза у крыс, а именно приводит к нормализации морфоструктуры суставных тканей, с наличием слабо выраженных нарушений в структурах хряща и капсуле сустава.

### Література

1. Sellam, J. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis [Text] / J. Sellam, G. Herrero-Beaumont, F. Berenbaum // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60 (2). – P. 524-533.
2. Bekkers J.E. Diagnostic modalities for diseased articular cartilage – from defect to degeneration: a review [Text] / J.E. Bekkers, L. Creemers, W.J. Dhert [et al.] // *Cartilage.* – 2010. – Vol. 1. – P. 157-164.
3. Van der Wall A.C. Cost analysis favours SPECT over PET and CTA for evaluation of coronary artery disease: the SPARC study [Text] / A.C. Van der Wall // *Neth Heart J.* – 2014. – Vol. 22. – P. 257-258.
4. Клинические рекомендации. Ревматология [Text] / Под ред. Е.Л. Насонова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 99-111.
5. Luger E.O. The challenge: understanding the molecular pathogenesis of osteoarthritis and developing innovative therapeutic concepts [Text] / E.O. Luger, A. Radbruch // *Z Rheumatol.* – 2014. – Vol. 73 (4). – P. 310-314.
6. Lajeunesse D. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander [Text] / D. Lajeunesse, F. Massicotte,

- J.P. Pelletier [et al.] // *Modern Rheumatology.* – 2003. – Vol. 13. – P. 7-14.
7. Badokin, V.V. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment [Text] / V.V. Badokin // *Modern Rheumatology.* – 2013. – Vol. (3). – P. 70-75.
8. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis [Text] / W. Zhang, M. Doherty, M.A. Bierma-Zeinstra [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 483-489.
9. Zhang W. OARS recommendations for the Management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 [Text] / W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz [et al.] // *Osteoarthritis. Cartilage.* – 2010. – Vol. 18 (4). – P. 476-499.
10. Bottegoni C. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis [Text] / C. Bottegoni, R.A. Muzzarelli, F. Giovannini [et al.] // *J. Carbohydr. Polym.* – 2014. – Vol. 30. – P. 126-138.
11. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration [Text] / M.C. Hochberg // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. (Suppl 1). – P. 28-31.
12. Clegg D.O. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [Text] / D.O. Clegg, D.J. Reda, C.L. Harris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 795-808.
13. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / [И.А. Зупанец, Н.А. Корж, Н.В. Дедух и др.] – К., 1999. – 56 с.

### Реферат

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА НА МОДЕЛІ СИСТЕМНОГО СТЕРОЇДНОГО АРТРОЗУ У ЩУРІВ

Зупанець І.А., Зімін С.М.

Ключові слова: остеоартроз, хондропротектори, хондроїтину сульфат, глюкозамін.

Остеоартроз (ОА) є найчастішою суглобовою патологією серед ревматичних захворювань, а також однією з основних причин передчасної втрати працездатності та інвалідності, особливо в старших вікових групах. Актуальним є пошук нових ефективних препаратів – хондропротекторів для лікування ОА, у тому числі таких, що містять комбінацію хондроїтин сульфату та глюкозаміну. У цьому дослідженні на моделі системного стероїдного артрозу (ССА) у щурів проведено вивчення хондропротекторної активності Хондроліф крем-гелю, що містить глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат, камфору, ментол та допоміжні речовини. Моделювання ССА проводили шляхом триразового внутрішньом'язового введення в м'яз стегна дексаметазону в разовій дозі 7 мг/кг з інтервалом в 1 тиждень. Хондроліф крем-гель і референт-препарат Хондроксид наносили щоденно зовнішньо шляхом на шкірних аплікацій в ділянці колінних суглобів на обох лапах в еквівалентних кількостях в умовно-терапевтичній дозі 50 мг на кожну, починаючи з 28-го дня експерименту і протягом 4-х тижнів. Дослідження ультраструктури суглобового хряща щурів проводили за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії. Проводили вивчення морфометричних показників – визначали товщину хряща (вимірювали в 3-х точках і виражали в умовних одиницях), підраховували щільність розташування хондроцитів на умовній одиниці площі. У тварин з експериментальним артрозом при нанесенні на суглоби препарату Хондроліф відзначено відновлення товщини суглобового хряща до інтактних величин, а також зменшення (до 30%) кількості мікропрепаратів з відхиленнями від норми. Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що препарат Хондроліф проявляє позитивний вплив на перебіг експериментального артрозу у щурів і має хондропротекторні властивості – знижує інтенсивність деструктивних процесів у тканинах колінних суглобів тварин з ОА і підвищує регенераторні можливості суглобового хряща.

### Summary

THERAPEUTIC EFFICACY OF ORIGINAL MULTI-PURPOSE CHONDROPROTECTOR IN MODELLED SYSTEMIC STEROID OSTEOARTHRITIS IN RATS

Zupanets I.A., Zimin S.M.

Keywords: osteoarthritis, systemic steroid arthrosis, chondroprotector, regeneration, articular cartilage.

Osteoarthritis (OA) is the most common articular pathology in the structure of rheumatic diseases, as well as one of the main causes of temporal disability and invalidity, especially in older age groups. Therefore, searching for new effective chondroprotectors for OA therapy, including those containing a combination of glucosamine and chondroitin sulphate is relevant. This study is devoted to the investigation of chondroprotective activity of cream-gel "Chondrolife" containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate, camphor, menthol, and adjuvants in modelled systemic steroid arthrosis (SSS). The modelling of SSS was performed by thrice-repeated intramuscular injection in the thigh muscle of dexamethasone in a

single dose of 7 mg / kg in intervals of 1 week. The study of the ultrastructure of rats' articular cartilage was performed by standard techniques of electron microscopy. Morphometric measurements were designed to determine the thickness of the cartilage (measured at 3 points and evaluated in arbitrary units), and the density of chondrocytes per unit of area was calculated as well. The results obtained enable to conclude that "Chondrolife" produces a positive impact on the course of modelled osteoarthritis in rats and demonstrate chondroprotective properties by reducing the intensity of destructive processes in the tissues of animals under OA and increasing the regenerative capabilities of the articular cartilage.

УДК 616.843: 541.57.138

Кузнецова Т.Ю., Соловьева Н.В.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ НА НАНОУРОВНЕ С УЧАСТИЕМ ГЛУТАТИОНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Полтавский национальный технический университет им. Ю. Кондратюка  
ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*На основании результатов неэмпирических квантово-химических расчетов взаимодействия молекулы глутатиона с супероксид-анион-радикалом ( $\bullet\text{OO}^-$ ) проведено изучение антирадикальных свойств антиоксиданта. Установлены наиболее вероятные активные центры взаимодействия молекулы глутатиона с  $\bullet\text{OO}^-$ , которые отвечают наиболее глубоким минимумам полной энергии взаимодействия и соответствуют максимумам антирадикальной активности антиоксиданта. Показано, что  $\bullet\text{OO}^-$  стимулирует ослабление «внешних» связей атомов водорода с близлежащими атомами в молекуле антиоксиданта и приводит к образованию комплексов молекулы глутатиона с супероксид-анион-радикалом.*

Ключевые слова: свободные радикалы, супероксид-анион-радикал, глутатион.

### Введение

В основе жизнедеятельности живых организмов лежат высокоэффективные и строго специфичные молекулярные процессы, в которых участвуют молекулы белковой природы, позволяющие поддерживать внутренний гомеостаз при достаточно широком изменении внешних условий.

Свободнорадикальные процессы, протекающие под влиянием неблагоприятной экологической обстановки, химических, радиационных и многих других воздействий на биосистемы, вызвали появление все возрастающего числа исследований, посвященных изучению и определению эффективности известных и потенциальных антиоксидантов (АО) в организме человека [1-5].

Особая роль в антиоксидантной системе защиты организма принадлежит глутатиону. С redox-реакциями, активностью и содержанием в тканях различных органов этого соединения связывают целый ряд патологий, таких как диабет, болезни Альцгеймера, Паркинсона и другие [6-8]. Причем, согласно многим предположениям, это обусловлено «перекисной модификацией», «поперечной сшивкой», а также деградацией белковых макромолекул, в состав которых входит глутатион [9]. Протекание таких преобразований белка происходит преимущественно, благодаря обратимому окислению - восстановлению сульфгидрильной группы глутатиона [10].

Отсутствие систематических исследований, особенно на молекулярном уровне, антирадикальной активности различных антиоксидантов

при их взаимодействии со свободными радикалами в биосистемах обуславливают не только наличие противоречивых оценок в интерпретации экспериментально полученных закономерностей, но и создают трудности в развитии общих представлений о механизме взаимодействия антиоксидантов со свободными радикалами и целенаправленного подхода к управлению этими процессами, что имеет практическое значение. Это делает задачу изучения эффективности применения различных антиоксидантов особенно актуальной.

Поскольку традиционные методы изучения влияния антиоксидантов на свободные радикалы не всегда могут быть эффективными, представляется целесообразным применение современных высокоточных неэмпирических квантово-химических расчетов для изучения механизмов взаимодействия молекулы глутатиона (GSH) с  $\bullet\text{OO}^-$ . Данные расчеты дадут возможность на электронном уровне получить обоснование как положительного эффекта применения GSH, так и возможность управлять этими процессами.

Важным также является перспектива применения результатов квантово-химических расчетов для правильной передачи особенностей взаимодействия некоторых классов биологических молекул с целью научно обоснованного синтеза в дальнейшем лекарственных препаратов.

Цель работы: изучение механизма взаимодействия молекулы глутатиона с  $\bullet\text{OO}^-$  на основании результатов квантово-химических расчетов.

### Объекты и методы исследований

Изучение механизма взаимодействия GSH с  $\bullet\text{OO}^-$  проводилось путем квантово-химических неэмпирических расчётов с применением пакета программ GAMESS (версия от 27 марта 2007 года), с использованием гаусовских функций в валентно-расщеплённом базисе Хузинаги в неограниченном приближении Хартри-Фока-Рутана метода ССП МО ЛКАО. в этой работе применялись оптимизированные геометрии молекулы GSH [11], впервые установленные нами. Из числа свободных радикалов (СР) объектом изучения был выбран  $\bullet\text{OO}^-$ , с предварительно проведенной оптимизацией геометрического строения ( $R_{(\bullet\text{OO}^-)} = 0,1361 \text{ нм}$  [11]).

### Результаты и их обсуждение

Для поиска «направлений атаки» молекулы глутатиона свободным радикалом были выполнены неэмпирические квантовохимические расчеты распределения электростатического потенциала (МЭСПа) в супероксид-анион-радикале (рис.1) и в молекуле глутатиона (рис.2).

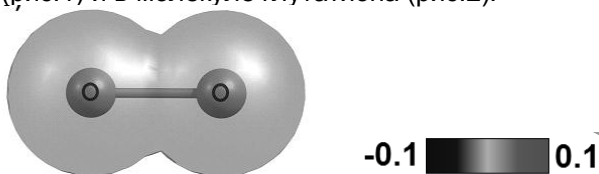


Рис.1. Распределение молекулярного электростатического потенциала (V) в  $\bullet\text{OO}^-$ .

На рис.1 показано, что в супероксид-анион-радикале имеет место изотропное распределение МЭСПа. Супероксид-анион-радикал будет «атаковать» места с положительными значениями электростатического потенциала в молекуле антиоксиданта. Область положительных значений МЭСПа в молекуле глутатиона (рис.2) локализована у атомов водорода, которые и будут выступать «местами атаки»  $\bullet\text{OO}^-$ .

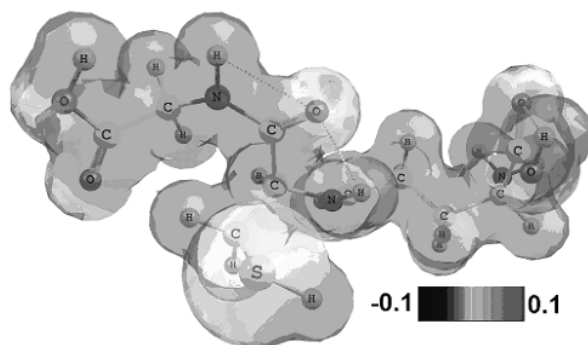


Рис.2. Распределение молекулярного электростатического потенциала (V) в молекуле GSH.

Для предварительного нахождения структуры взаимодействий  $\text{GSH} \cdots \bullet\text{OO}^-$  и поиска минимумов полной энергии, которые соответствуют максимумам энергии взаимодействия свободных радикалов с молекулой глутатиона, было проведено сканирование поверхности потенциальной энергии (ППЭ) взаимодействия в окрестностях «мест атаки» молекулы GSH радикалом  $\bullet\text{OO}^-$ . Полученные результаты показали наличие для молекулы глутатиона 17 минимумов полной энергии при взаимодействии с  $\bullet\text{OO}^-$ . (рис. 3).

Процедура нахождения минимумов полной энергии состояла в оптимизации структуры комплексов, с расчетом полной энергии в седловых точках ППЭ (переходное состояние) для каждого из «направлений атаки», при изменении угла между соответствующими связями между молекулой антиоксиданта и свободным радикалом, а также соответствующих расстояний между атомами (рис. 4). Эта процедура была применена в дальнейшем ко всем другим «местам атаки» молекулы антиоксиданта, из которых для последующего изучения нами было выбрано 5 наиболее глубоких минимумов (рис.3).

$E \cdot 10^{-5}, \text{ кДж/моль}$

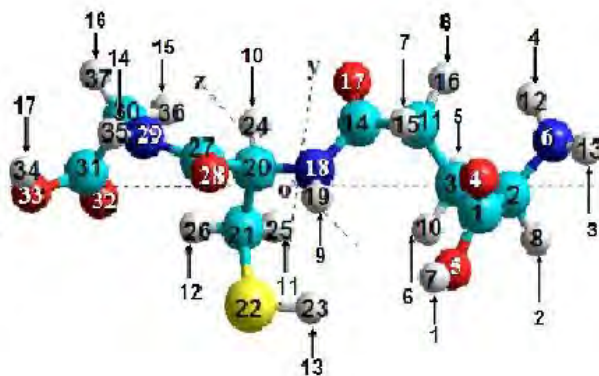
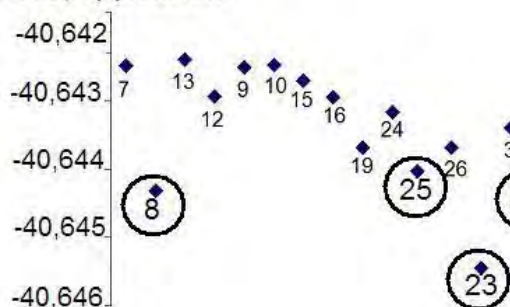


Рис. 3. Минимумы полной энергии взаимодействия  $\text{GSH} \cdots \bullet\text{OO}^-$  при атаке различных центров молекулы GSH свободным радикалом  $\bullet\text{OO}^-$  (выделены 5 наиболее глубоких минимумов—).

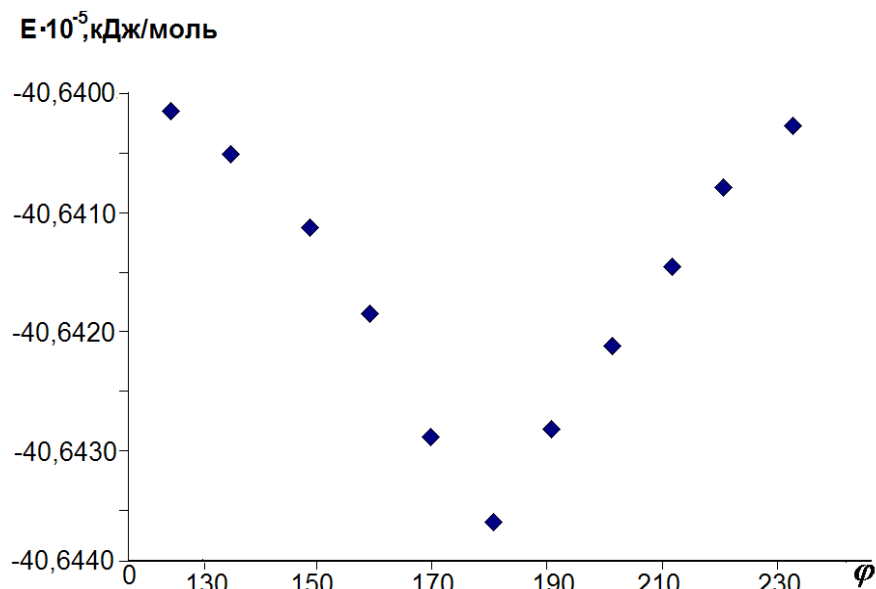


Рис.4. Профиль дна долины поверхности полной энергии взаимодействия молекулы GSH через атом H(23) с  $\bullet\text{OO}^-$  в области глобального минимума.

Анализ взаимодействия молекулы GSH с  $\bullet\text{OO}^-$  показал, что взаимодействие супероксид-анион-радикала с молекулой глутатиона приводит к переносу заряда с  $\bullet\text{OO}^-$  на атомы молекулы GSH, приводящего к увеличению заряда на атомах кислорода свободного радикала и, соот-

ветственно, к уменьшению заряда на близлежащих атомах в молекуле антиоксиданта. Это приводит к уменьшению соответствующих порядков связей в молекуле глутатиона (табл.1, рис.5).

Таблица 1.  
Заряды на атомах (Q) и порядки связей ( $B_{ij}$ ) между атомами в молекуле GSH при взаимодействии с одним  $\bullet\text{OO}^-$  (выборочные данные для 5 самых глубоких минимумов полной энергии)

Объекты атаки	Q		Атомы	R, нм		$B_{ij}$	
	До реакции	После реакции		До реакции	После реакции	До реакции	После реакции
H(23)	0,104	0,216	S(22)-H(23)	0,132	0,185	0,956	0,163
S(22)	-0,121	-0,660					
H(8)	0,117	0,171	C(2)-(8)	0,108	0,110	0,960	0,802
C(2)	-0,027	-0,045					
H(36)	0,128	0,172	C(30)-H(36)	0,107	0,108	0,958	0,846
C(30)	-0,109	-0,117					
H(37)	0,120	0,178	C(30)-H(37)	0,108	0,109	0,958	0,824
C(30)	-0,109	-0,131					
H(25)	0,128	0,147	C(21)-H(25)	0,108	0,109	0,943	0,863
C(21)	-0,282	-0,302					

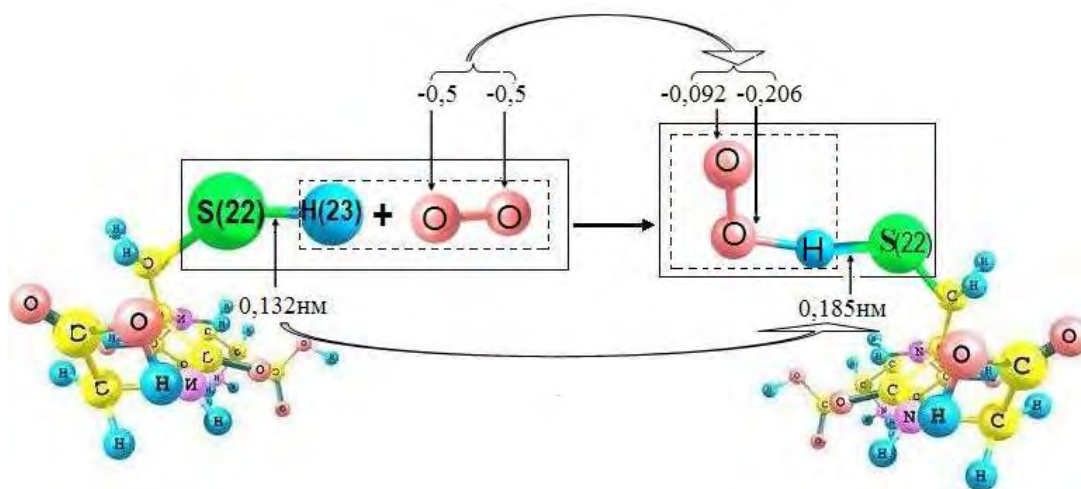


Рис.5. Схема взаимодействия молекулы GSH с  $\bullet\text{OO}^-$  (в точке глобального минимума).

Анализ полученных результатов показал, что для двух атомов кислорода супероксид-анион-радикала происходит снижение электронной плотности, в сравнении с «изолированным»  $\bullet\text{OO}^-$  в 1,5 – 4,5 при взаимодействии с атомом водорода молекулы глутатиона, по преобладающим направлениям взаимодействия, отвечающим минимумам энергии, вследствие чего происходит ослабление связей между атомами кислорода в супероксид-анион-радикале, что приводит к изменению величины длины связей C–H и S–H в молекуле GSH но не приводит к их разрыву.

Главным же результатом следует считать образование активированных комплексов молекулы глутатиона с супероксид-анион-радикалом вида  $\{(C_{10}H_{17}N_3O_6S)^{\cdots}(\bullet\text{OO}^-)\}$  вследствие red-oxi реакций, определяющих наличие антирадикальных свойств глутатиона.

### Выводы

1. На основании анализа результатов квантово-химическо моделирования установлены наиболее вероятные активные центры взаимодействия молекулы глутатиона с супероксид-анион-радикалом, которые отвечают наиболее глубоким минимумам полной энергии взаимодействия.

2. На наноуровне предложен механизм перераспределения электронной плотности в молекуле глутатиона при взаимодействии супероксид-анион-радикала, который показывает, что взаимодействие между антиоксидантом и свободным радикалом происходит по кислотно-основному механизму, а антиоксидант по отношению к супероксид-анион-радикалу выступает как кислота.

### Реферат

МОДЕЛЮВАННЯ МЕХАНІЗМУ АНТИРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ НА НАНОРІВНІ ЗА УЧАСТЮ ГЛУТАТІОНУ В БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМАХ

Кузнецова Т.Ю., Соловйова Н.В.

Ключові слова: вільні радикали, супероксид-аніон-радикал, глутатіон.

На підставі результатів неемпіричних квантово-хімічних розрахунків взаємодії молекули глутатіону з супероксид-аніон-радикалом ( $\bullet\text{OO}^-$ ) проведено вивчення антиоксидантних властивостей глутатіону. Встановлено найбільш ймовірні активні центри взаємодії молекули глутатіону з  $\bullet\text{OO}^-$ , які відповідають найбільш глибоким мінімумам повної енергії взаємодії і відповідають максимумам антирадикальної активності антиоксиданту. Показано, що  $\bullet\text{OO}^-$  стимулює ослаблення зв'язків між атомами водню і «граничними» атомами молекули антиоксиданту, що призводить до утворення комплексів молекули глутатіону з супероксид-аніон-радикалом.

### Summary

SIMULATION OF THE MECHANISM AT THE NANOSCALE ANTIRADICAL PROCESSES INVOLVING GLUTATHIONE IN BIOLOGICAL SYSTEMS

Kuznetsova T.Y., Solovyova N.V.

Key words: free radicals, superoxide-anion-radical, glutathione.

Based on the results of ab initio quantum chemical calculations of the interaction of the molecule glutathione superoxide anion radical ( $\bullet\text{OO}^-$ ) was studied antiradical properties of antioxidants. Established the most probable active sites of interaction of the molecule glutathione  $\bullet\text{OO}^-$  corresponding to the deepest minimum of the total energy of interaction, and correspond to the maxima of antiradical activity of antioxidant. It is shown that  $\bullet\text{OO}^-$  stimulates the weakening of "external" relations with the neighboring hydrogen atoms in the molecule glutathione atomomi arise molecule glutathione complexes with superoxide anion radical.

3. Установлена возможность применения квантово-химических расчетов для конкретизации на наноуровне взаимодействий биологических молекул с целью научно-обоснованного объяснения воздействия антиоксидантов на активные формы кислорода на макроуровне.

### Литература

1. Хасанов В.В. Методы исследования антиоксидантов / В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжова, Е.В. Мальцева // Химия растительного сырья. – 2004. – № 3. – С. 63-95.
2. Федина П.А. Определение антиоксидантов в продуктах растительного происхождения амперометрическим методом / П.А. Федина, Н.И. Яшин, Н.И. Черноусова // Химия растительного сырья. – 2010. – № 2. – С. 91-97.
3. Короткова Е.И. Новый способ определения активности антиоксидантов / Е.И. Короткова // Журн. физ. химии. – 2000. – Т. 74, № 9. – С. 1544-1546.
4. Roginsky V. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food / V. Roginsky, E.A. Lissi // Food chemistry. – 2005. – Vol. 92. – P. 235.
5. Anderson M.F. The effects of focal ischemia and reperfusion on the glutathione content of mitochondria from rat brain subregions / M.F. Anderson, N.R. Sims // J. Neurochem. 2002. – Vol. 81, № 3. – P. 541-549.
6. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. хим. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581.
7. Бачурин С.О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера // Вопр. мед. хим. – 2001. – № 2. – С. 11-25.
8. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Усп. соврем. естествознания. – 2006. – № 7. – С. 29-41.
9. Hothorn M. Structural Basis for the Redox Control of Plant Glutamate Cysteine Ligase Wachter / M. Hothorn // J. Biol. Chem. – 2006. – V. 281. – P. 27557-65.
10. Prutz W.A. The glutathione free radical equilibrium mediating electron transfer to FE(III) – cytochrome / W.A. Prutz, J. Butler, E.J. Land // Bioph. Chem. – 1994. – 49 (2). – P. 101-111
11. Кузнецова Т.Ю. Моделирование антиоксидантных свойств мелатонина и глутатиона при взаимодействии с гидроксил-радикалом / Т.Ю. Кузнецова, Соловьева Н.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Українськ. мед. стома тол. акад. – 2012. – Т. 12, Вип. 1-2. – С. 189-193.

УДК: 61191+61192:572.544

**Метешук-Вацеба Л.Р., Дісковський І.С.**

## **УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ШКІРИ ЩУРІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ОПІОЇДУ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Стаття присвячена дослідженню ультраструктури шкіри білого щура за умов впливу опіоїду. Метою дослідження є встановлення особливостей ультраструктури шкіри щура в динаміці довготривалого впливу налбуфіну. В роботі наведені нові дані щодо особливостей змін ультраструктури шкіри та ланок її гемомікроциркуляторного русла через 2, 4 і 6 тижнів впливу опіоїду. Перші зміни ультраструктурної організації ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри спостерігаються вже через 2 тижні введення щуром налбуфіну і нарастають впродовж наступних термінів експерименту. Введення налбуфіну щуром впродовж 6 тижнів призводить до розвитку процесів, що є підґрунтям патологічних змін, які характерні для склерозу судин, циркуляторної гіпоксії, порушень в коагуляційній та фібринолітичній системах, апоптозу. Робота є основою для подальших досліджень і морфологів, і дерматологів щодо розробки в перспективі нових методів діагностики, профілактики та лікування захворювань шкіри у наркозалежних та пацієнтів, які змушені впродовж тривалого часу приймати опіоїди.*

Ключові слова: шкіра, ультраструктура, щур, опіоїд.

*Стаття є фрагментом планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті», за номером державної реєстрації 0110U001854, яка виконується у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького згідно з державним планом та програмою.*

### **Вступ**

Сучасна медицина, на жаль, не може обійтись без застосування опіатів та опіоїдів з лікувальною метою [3, 5, 9, 10]. Результати дослідження впливу опіатів та опіоїдів на структуру органів поодинокі та суперечливі [2]. У людей, які змушені застосовувати тривалий час опіати, підвищена смертність від серцево-судинних захворювань, переважає ймовірність летальних випадків через печінкову та ниркову недостатність, регулярне вживання наркотичних середників руйнує імунну систему організму. Низка дослідників вважає, що ослаблення імунного захисту проявляється в порушенні внутрішньоклітинної захисної системи, шкірного бар'єру і слизових оболонок [1]. За останні роки в усьому світі збільшилась кількість випадків виникнення гангрен серед споживачів ін'єкційних наркотиків [2, 6, 8]. Саме шкіра є тим органом, який найперше реагує на екзо- та ендogenous впливи [4]. Незважаючи на актуальність і важливість проблеми, у фаховій літературі практично відсутні відомості про вплив опіоїдів на ультраструктурну організацію шкіри.

### **Мета дослідження**

Встановити особливості ультраструктури шкіри щура в динаміці довготривалого впливу налбуфіну.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження виконані на 24 статевозрілих білих щурах-самцях, віком 4,5-7,5 місяців і масою тіла 130-150 г.

Експериментальні тварини розподілено на 3 серії: у першій серії (5 щурів) вивчено ультраструктуру шкіри білих щурів через 2 тижні введення налбуфіну, у 2 серії дослідів (5 щурів) вивчено на ультрамікроскопічному рівні зміни шкі-

ри білих щурів через 4 тижні перебігу експерименту, а в 3 серії дослідів (5 щурів) встановлено перебудову кровоносного русла та ультраструктури шкіри білих щурів через 6 тижнів введення налбуфіну. Контролем слугували 9 білих щурів, яким вводили фізіологічний розчин.

Введення налбуфіну проводили внутрішньом'язово за наступною схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг, VI тиждень – 35 мг/кг [7].

При виконанні роботи використовувався метод електронної мікроскопії. Тварина виводилася з експерименту шляхом передозування внутрішньоочеревиного наркозу з використанням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг). Відразу після смерті тварини здійснювався забір і стандартне проведення матеріалу для електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромі УМТП-3М за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали стрічки зрізів сріблястого або ніжно-цитринового кольору. Зрізи контрастували спочатку у 2% розчині уранілацетату, а потім – цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили з допомогою мікроскопа УЕМВ-100 К при напрузі прискорення 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопу 4000х.

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986р.), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Пе-

ршим національним конгресом України з біоетики (2001р.).

### Результати та їх обговорення

Через 2 тижні введення щурам налбуфін у виявлено перші зміни клітин епідермісу, а також пошкодження волокнистих структур, ланок гемомікроциркуляторного русла та залоз дерми.

У цей термін експерименту, як і тварин контрольної групи, епідерміс представлений роговим, зернистим, остистим та базальним шарами. Клітини рогового шару частково дезорганізовані. Електронна щільність ядра і цитоплазми клітин зернистого шару незначна, міжклітинні контакти представлені десмосомами, деякі з них розпадаються. Клітини остистого шару набувають заокругленої форми, хоч в контролі вони мають полігональну форму. Тонofilamenti та тонofilбрили, що прилягають до десмосом, частково дезорганізовані. Міжклітинні контакти остистого шару подекуди порушені. Ядра багатьох клітин базального шару набрякли, ядерця і нуклеолема їх частково дезорганізовані, базальна мембрана подекуди розпушена.

У сосочковому шарі дерми виявлено перші зміни з боку ланок гемомікроциркуляторного русла (рис. 1).



Рис. 1. Ультраструктура артеріоли сосочкового шару дерми щура через 2 тижні введення опіюду. Електроннограма.  $\times 4000$

Просвіти артеріол та прекапілярних артеріол розширені, ядра ендотеліальних клітин великих розмірів стосовно цитоплазми, їх нуклеолема утворює пальцеподібні та куполоподібні випини. Внутрішньоклітинні мембранні структури, зокрема мітохондрії та ендоплазматична сітка, не мають чітких контурів. Просвіт гемокапілярів переважно не змінений, але цитоплазма та ядра їхніх ендотеліальних клітин підвищеної електронної щільності. Ядра більшості ендотеліоцитів, як і в контрольних щурів, видовженої форми, хроматин в них добре структурований. В сітчастому шарі спостерігаються потовщені пучки колагенових волокон, а також незначний набряк епітеліальних клітин кінцевих секреторних відділів та

вивідних проток сальних та потових залоз.

Через 4 тижні експерименту дистрофічні зміни клітин зернистого шару переважно проявляються пікнозом ядер та вакуолізацією цитоплазми. Границі між клітинами нечіткі. В деяких клітинах остистого шару ядра займають значну частину клітини, а в деяких, навпаки, ядра зморщені, гіперхромні. В цитоплазмі таких клітин спостерігається вакуолізація. Клітини базального шару мають змінену форму і розміри, в ядрах деяких епідермоцитів хроматин конденсований, ядерця не виявляються, нуклеолема утворює інвагінації, в цитоплазмі спостерігаються вакуолі (рис. 2.).

Мітохондрії просвітлені, кристи деструктуризовані, простори між кристами розширені. Поряд з дистрофічно зміненими клітинами базального шару виявлено гіпертрофовані клітини. Ядра таких клітин збільшені, нуклеолема утворює інвагінації. Більшу частину ядра займає еухроматин, гетерохроматин виявлено лише на периферії ядра у вигляді тонкої смужки. В ядрах гіпертрофованих клітин базального шару розміщені 1 або 2 ядерця, в цитоплазмі – гіпертрофовані мітохондрії. У базальному шарі збільшується кількість лімфоцитів. Епідермальні макрофаги містять ядра з конденсованим хроматином на периферії і просвітленим в центрі, ядерця не виявляються. Для цитоплазми цих клітин теж характерна вакуолізація, мітохондрії гіперплазовані, гіпертрофовані, простори між кристами розширені, матрикс просвітлений.

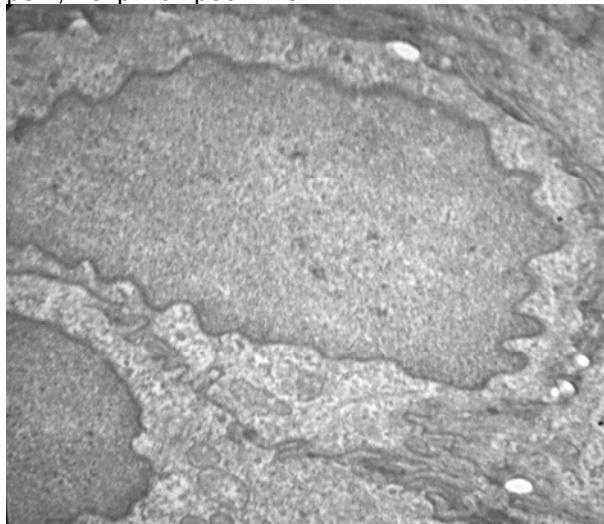


Рис. 2. Ультраструктура епідермоцита базального шару шкіри щура через 4 тижні введення опіюду. Електроннограма.  $\times 4000$

В сосочковому шарі дерми зменшується кількість клітин сполучної тканини, виявлено просвітлення і розширення міжклітинних просторів, що свідчить про набряк. Просвіти капілярів сосочкового шару дерми звужені за рахунок набряку цитоплазми ендотеліоцитів, а також випинів цитоплазми в просвіт. Виявлено ділянки адгезії еритроцитів та тромбоцитів до ендотелію. Вени повнокровні. В просвітах венул знаходяться

ацидофільні лейкоцити, тромбоцити, еритроцити. Міжєндотеліальні контакти розширені, що вказує на діapedез лейкоцитів через стінки венул. Базальна мембрана венул розпушена. Базальна мембрана потових залоз розпушена, фрагментована, міжклітинні контакти зруйновані, епітеліоцити дистрофічно змінені, «приплюснуті», ядра зморщені, гіперхромні, хроматин конденсований, ядерця не виявляються, мітохондрії просвітлені, кристи деструктуризовані. Клітини кінцевого секреторного відділу сальних залоз гіпертрофовані за рахунок набряку. Ядра їх збільшені, нуклеолема утворює інвагінації, мітохондрії гіперплазовані, кристи зруйновані. Просвіти вивідних проток сальних залоз заповнені фрагментами клітин, епітеліоцити вивідних проток дезорганізовані.

Через 6 тижнів введення щурам налбуфіну спостерігається прогресування змін епідермоцитів і структурних компонентів дерми (рис. 3).



Рис. 3. Ультраструктура шкіри щура через 6 тижнів введення опію. Електроннограма.  $\times 4000$

Міжклітинні простори розширені, епідермоцити мають низьку електронну щільність. Клітини зернистого шару набряклі, плазмалема їх розпушена, міжклітинні контакти представлені атрофованими десмосомами. В цитоплазмі клітин зернистого шару виявляються візовані мікрофіламенти, каналці ендоплазматичної сітки, які перебувають на різних етапах розпаду, мітохондрії вакуолізовані, спостерігається каріолізіс. Клітини остистого шару епідермісу гіпертрофовані, їхні ядра збільшені і мають неправильну форму. Нуклеолема утворює численні куполоподібні випини, що мають вигляд передапоптичних тіл. Хроматин в ядрах клітин остистого шару конденсований, перинуклеарні простори просві-

тлені, розширені, мітохондрії гіпертрофовані, матрикс в них просвітлений, кристи зруйновані. В дермі розвивається атрофія і склероз. Значно зменшується кількість фібробластів. В сосочковому шарі дерми виявлено збільшення кількості тканинних базофілів, лімфоцитів. Стінка артеріол та прекапілярних артеріол потовщена, склерозована. В просвітах артеріол виявлено пристінкові тромби. Просвіти гемокапілярів заповнені скупченнями еритроцитів, в місцях розпушення плазмолем еритроцитів на люменальній поверхні ендотеліальних клітин виявлено їх злипання (рис. 4).

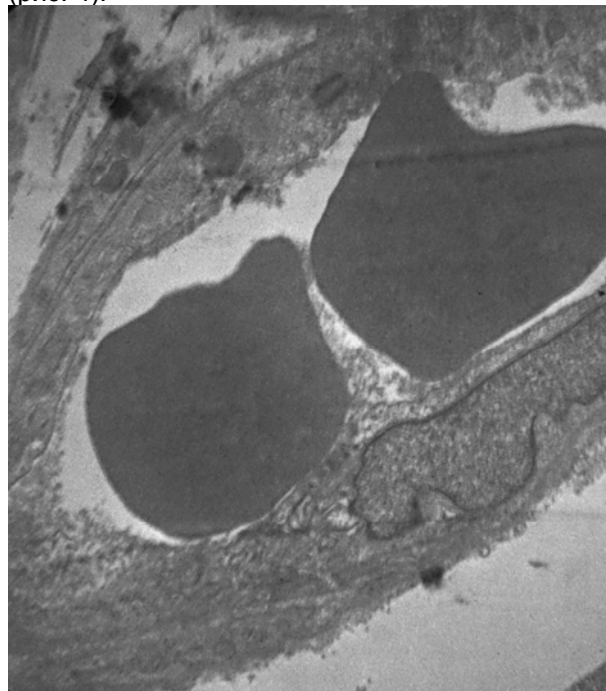


Рис. 4. Ультраструктура капіляра сосочкового шару дерми щура через 6 тижнів введення опію. Електроннограма.  $\times 4000$

Спостерігається венозне повнокрів'я, базальна мембрана стінки венул розпушена, колагенові волокна її деструктуровані. В периваскулярних просторах виявлено набряк сполучної тканини, численні лімфоцити, гістеоцити, еозинофільні лейкоцити, активовані макрофаги, контакти макрофагів з лімфоцитами. В сітчастому шарі дерми відмічено надлишок грубих гіалінізованих колагенових волокон, атрофовані потові та сальні залози, розміщені серед склерозованої тканини.

### Висновки

Довготривалий вплив опію зумовлює значні дистрофічні зміни як епідермісу, так і структурних компонентів дерми, що може сприяти виникненню шкірних захворювань. Перші зміни ультраструктурної організації ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри спостерігаються вже через 2 тижні введення щурам налбуфіну і нарастають впродовж наступних термінів експерименту. Введення налбуфіну щурам впродовж 6 тижнів призводить до розвитку процесів, що є підґрунтям патологічних змін, які характерні для

процесу склерозу судин, циркуляторної гіпоксії, порушень в коагуляційній та фібринолітичній системах, апоптозу.

### Література

1. Дакал А.В. Особливості клінічного перебігу і лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих, що вживають наркотики : автореф. дисертації на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук за спец : 14.01.22 / А.В. Дакал. – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2011. – 20 с.
2. Егоров А.Ю. Эпидемиология и клинические особенности наркоманий и токсикоманий подростков и молодежи / А.Ю. Егоров, А.Г. Софронов // Вопросы психологии здоровья детей и подростков. – 2009. – № 9 (1). – С. 22-34.
3. Зріз наркологічної ситуації в Україні (дані 2010 року) / А.М. Бієвський, М.П. Жданова, С.В. Сидяк [та ін.]. – Київ : Український медичний та моніторинговий центр з алкоголю та наркотиків МОЗ України, 2011 – 22 с.
4. Катуніна О.Р. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей и ее роль в иммунных реакциях / О.Р. Катуніна // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 62-65.
5. Киржанова В.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в РФ в 2007-2008 годах (анализ данных

федерального статистического наблюдения) / В.В. Киржанова // Социальные аспекты здоровья населения. Информационно-аналитический вестник. – 2009. – № 3 (11).

6. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у лиц с наркотической зависимостью / П.П. Огурцов, Н.В. Мазурчик // Гепатологический форум. – 2007. – № 3. – С. 16-20.
7. Пат. №76564 У України, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів / заявники: Ониско Р.М., Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Кривко Ю.Я., Якимів Н.Я., Фітькало О.С. ; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. №1.
8. Шестакова И.В. Мионекроз у потребителей инъекционных наркотиков (клиническое наблюдение) / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук, О.Л. Тишкевич // Терапевтический архив. – 2010. – Том 82, N 11. – С. 37-40.
9. Assadian Q. Gas gangrene due to Clostridium perfringens in two injecting drug users in Vienna, Austria / Q. Assadian, A. Assadian, C. Senekowitsch [et al.] // Wien. Klin. Wschr. – 2004. – № 116 (7-8). – P. 264- 267.
10. Smith-Slatas C.L. Clostridium septicum infections in children: a case report and review of the literature / C.L. Smith-Slatas, M. Bourque, J.C. Salazar // Pediatrics. – 2006. – № 117 (4). – P. 796-805.

### Реферат

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПИОИДА

Матешук-Вацеба Л.Р., Дисковский И.С.

Ключевые слова: кожа, ультраструктура, крыса, опиоид.

Статья посвящена исследованию ультраструктуры кожи белой крысы в условиях воздействия опиоида. Целью исследования является определения особенностей ультраструктуры кожи крысы в условиях 6 – недельного воздействия налбуфина. В работе приведены новые данные об особенностях изменений ультраструктуры кожи и звеньев ее гемомикроциркуляторного русла через 2, 4 и 6 недель воздействия опиоида. Первые изменения ультраструктурной организации звеньев гемомикроциркуляторного русла кожи наблюдаются уже через 2 недели введения крысам налбуфина и нарастают в течение следующих сроков эксперимента. Введение налбуфина крысам в течение 6 недель приводит к развитию процессов, которые являются основой патологических изменений, характерных для склероза сосудов, циркуляторной гипоксии, нарушений в коагуляционной и фибринолитической системах, апоптоза. Работа является основой для дальнейших исследований как морфологов, так и дерматологов по разработке в перспективе новых методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний кожи у наркозависимых и пациентов, которые вынуждены в течение длительного времени принимать опиоиды.

### Summary

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE SKIN OF RATS UNDER OPIOIDS EXPOSURE

Mateshuk-Vatseba L.R., Diskovskiy I.S.

Key words: skin, ultrastructure, rat, opioid.

This article investigates the ultrastructure of the skin of white rats under the opioid exposure. The aim of this study is to determine the characteristic of the ultrastructure of rat skin in a 6-week nalbuphine exposure. The paper presents new data on the characteristics of the skin and changes in the ultrastructure in the components of its hemomicrocirculatory bed in 2, 4 and 6 weeks of the opioid exposure. The first changes in the ultrastructural organization in the components of the skin hemomicrocirculatory bed were observed in 2 weeks since the administration of nalbuphine had been started, and grew over the next period of the experiment. The administration of nalbuphine for 6 weeks leads to the development of processes which are the basis of pathological changes typical for vascular sclerosis, circulatory hypoxia, disorders in the coagulation and fibrinolytic systems, apoptosis. This work is the foundation for further studies in morphology and dermatology to develop new methods of diagnosis, prevention and treatment of skin diseases in drug addicts and patients who have to take to opioids for a long period of time.

УДК: 611.842:615.212.7]-08

Підвальна У.Є.

## СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ СУДИННОЇ ОБОЛОНКИ ОЧНОГО ЯБЛУКА ЗА УМОВ ДОВГОТРИВАЛОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У фаховій літературі трапляються суперечливі відомості щодо тривалого впливу опіоїдів на структуру органів. Трапляються лише поодинокі розробки проблеми розвитку патологічних змін органа зору внаслідок впливу наркотичних засобів. Метою дослідження є встановлення особливостей структури та ланок гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки очного яблука за умов 6-тижневого впливу опіоїду в експерименті. Матеріал дослідження представлений препаратами очей 24 щурів з ін'єктованим судинним руслом, мікро- та ультратонкими зрізами судинної оболонки очного яблука. Результати дослідження свідчать про глибокі деструктивні зміни структури усіх відділів судинної оболонки. Капілярний компонент зруйнований, артеріоли звивисті, просвіт їх нерівномірний, стінка їх потовщена, склерозована, венули розширені та деформовані. Сполучна тканина судинної оболонки представлена дезорганізованою основною речовиною підвищеної електронної щільності та значною кількістю колагенових волокон. Зменшення, порівняно з контролем, діаметра артеріол, щільності сітки обмінних судин, артеріоло-венулярного коефіцієнта, а також збільшення діаметра венул, коефіцієнта звивистості артеріол, показника трофічної активності тканини підтверджують розвиток деструктивних змін судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну.

Ключові слова: судинна оболонка, очне яблуко, опіоїд, щур.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи на тему «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті» (номер державної реєстрації 0110U001854), що виконується на кафедрі нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького згідно з державним планом та програмою впродовж 2010-2014 рр.

### Вступ

Проблема опіоїдної наркоманії набула характеру розгорнутого епідемічного процесу. У зв'язку з чим в країнах Європи розроблена антинаркотична стратегія подолання проблеми виникнення поліетіологічної патології [7,8]. Переважно дослідження стосуються соціального, юридичного та психологічного аспектів, не акцентуючи увагу на те, що суттєві метаболічні та структурні зміни, рання інвалідизація і смертність хворих з опіоїдною залежністю потребують вивчення патогенетичних механізмів розвитку та прогресування множинних поліорганних коморбідних станів [1].

У фаховій літературі трапляються поодинокі та суперечливі відомості щодо тривалого впливу опіоїдів на структуру органів [2,9], зокрема досліджено мікроструктурні зміни в язиці, викликані впливом малих доз опіоїду [3], в тимусі та селезінці [4]. Розроблений спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опіоїду [5]. Щодо ураження очного яблука, то на даний час трапляються лише поодинокі розробки проблеми розвитку патологічних змін органа зору внаслідок впливу наркотичних засобів, зокрема вивчаються зміни функції зору в осіб з опіатною наркоманією [6]. Мета дослідження - встановити особливості структури та ланок гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки очного яблука за умов 6-тижневого впливу опіоїду в експерименті.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на 24 статевозрілих білих щурах-самцях, віком 4,5-7,5 місяців і масою тіла 130-150 г. Введення налбуфіну проводили

внутрішньом'язево за наступною схемою: I тиждень - 8 мг/кг, II тиждень - 15 мг/кг, III тиждень - 20 мг/кг, IV тиждень - 25 мг/кг, V тиждень - 30 мг/кг, VI тиждень - 35 мг/кг [5]. Забір матеріалу проводили через 6 тижнів введення препарату. Контролем слугували 9 білих щурів, яким вводили фізіологічний розчин.

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986р.), Закону України №3447 - IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001р.).

Матеріал дослідження представлений препаратами очей щурів з ін'єктованим судинним руслом, мікро- та ультратонкими зрізами судинної оболонки очного яблука.

Для ін'єкції кровоносного русла очного яблука застосовували ін'єкційну масу, яка складалася зі суміші 20% розчину коларголу та гліцерину у співвідношенні 2:1. Просвітлення оболонок очного яблука проводили в гліцерині з 96% етиловим спиртом у співвідношенні 1:1 впродовж 3 діб, потім у чистому гліцерині. Для морфометричного аналізу стану гемомікроциркуляторного русла судинної оболонки очного яблука використовували наступні кількісні критерії: діаметр мікросудин, артеріоло-венулярний коефіцієнт, коефіцієнт звивистості, щільність сітки обмінних судин,

показник трофічної активності тканини. Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм для медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat». Зрізи очного яблука фарбували гематоксиліном і еозинном. Препарати вивчали та фотографували при збільшенні мікроскопа: об'єктив  $\times 8$ , окуляр  $\times 15$ . Для фотографування мікропрепаратів використовували комп'ютерну систему «Aver Media». Ультроструктурне дослідження судинної оболонки ока щура проводили на електронному мікроскопі УЕМВ-100К (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа  $\times 4000$ . Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП – 3М за допомогою скляних ножів, виготовлених на приладі ССН-1.

### Результати та їх обговорення

При дослідженні гемомікроциркуляторного русла райдужки через 6 тижнів введення налбуфіну судинні петлі капілярної петлястої сітки зіничного краю райдужки втрачають ніжний, звивистий малюнок і часто обриваються біля зіничного краю райдужки, оскільки руйнується капілярний компонент петлі. Розширюються артеріоло-венулярні анастомози і кров з артеріол скидається у венозне русло, минаючи зруйновані капіляри (рис. 1).



Рис. 1 Гемомікроциркуляторне русло райдужки очного яблука білого щура за умов 6-тижневого введення налбуфіну. Мікрофото. Зб.: об.  $\times 20$ , ок.  $\times 5$ .

Спостерігається зміна калібру і щільності судин, порушення їх цілості, що підтверджується морфометричними показниками. Діаметр петлі зіничного краю райдужки зростає до  $19,6 \pm 0,5$  мкм ( $p < 0,05$ ), артеріоло-венулярний коефіцієнт зменшується до  $0,732 \pm 0,004$  ( $p < 0,05$ ), коефіцієнт звивистості артеріол зростає до  $0,62 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ). Ще глибші зміни гемомікроциркуляторного русла виявлено у війкових відростках та власне судинній оболонці через 6 тижнів експерименту. Їх капілярне русло зруйноване, спостерігається облітерація капілярів, геморагії, мікроаневризми. Щільність сітки обмінних судин різко зменшується і становить  $57,6 \pm 12,0$  ( $p < 0,05$ ). Венули власне судинної оболонки розширені, капі-

ляри зруйновані, а збережені фрагменти капілярів різко розширені, діаметр їх подекуди становить  $20,0 \pm 10,0$  мкм, щільність сітки обмінних судин зменшена до  $60,4 \pm 2,4$  ( $p < 0,05$ ), а показник трофічної активності тканини збільшується до  $60,1 \pm 2,8$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Через 6 тижнів введення щурам налбуфіну гістологічне дослідження підтверджує глибокі деструктивні зміни судинної оболонки очного яблука. Товщина власне судинної оболонки змінена за рахунок досить пухкого розміщення колагенових та еластичних волокон в її сполучній тканині. Між волокнами значно зменшена кількість клітинних елементів, трапляються поодинокі фібробласти, макрофаги. Переважають тонкостінні, розтягнені венули. Стінка артеріол потовщена, склерозована. Подекуди стінка капілярів пошкоджена і спостерігається вихід крові за межі судин (мікрокрововиливи). Виявлено багато капілярів, в яких елементи крові відсутні, а в інших – агрегація еритроцитів. Характерним є виражений паравазальний набряк. Глибокі зміни виявлено й у війковому тілі. Волокна сполучної тканини розміщені пухко, між ними залягають поодинокі фібробласти і макрофаги. Венули різко розширені, контури їх нерівномірні. Артеріоли звивисті, стінки їх склерозовані, потовщені, в більшості з них спостерігається агрегація еритроцитів, адгезія. Капіляри війкового відростка переважно зруйновані, стінки їх перервні. Виразний периваскулярний набряк, крововиливи. Епітелій, що вкриває війковий відросток, дезорганізований, фрагментований. М'язовий шар війкового тіла стоншений. Шари райдужки чітко не диференціюються. Венули райдужки також розширені, контури їх нерівні, покручені. Навколо судин спостерігається значний набряк. Внутрішній пограничний шар райдужки розшаровується, стоншується і розривається. Контури шару переднього епітелію нерівномірні, звивисті, шар перервний. Зовнішній пограничний шар стоншений. Волокна сполучної тканини розміщені пухко, спостерігається набряк, склероз (рис. 2).

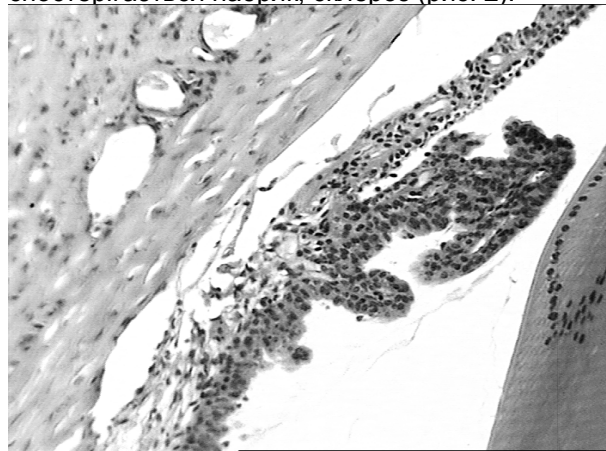


Рис. 2 Судинна оболонка очного яблука білого щура за умов 6-тижневого введення налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. Зб.: об.  $\times 8$ , ок.  $\times 15$ .

Ультрамикроскопічне дослідження підтверджує виражені порушення у мікроциркуляторному руслі судинної оболонки очного яблука щура внаслідок довготривалого опіоїдного впливу. Просвіти значної кількості гемокапілярів заповнені складками еритроцитів, які перебувають в тісному контакті між собою та люменальною поверхнею ендотеліальних клітин. Цитоплазма ендотеліоцитів наповнена преципітатами та коагулятами. Базальна мембрана гемокапілярів є потовщеною, розшарованою, містить електронно-щільні депозити. Розшаровані частини базальної мембрани гемокапілярів часто перебувають в прямому контакті із колагеновими волокнами. При спостереженні артеріольних ділянок мікроциркуляторного русла війкових відростків судинної оболонки через 6 тижнів введення налбуфіну виявляються артеріоли, ендотеліоцити яких мають стоншену цитоплазму і, в більшості випадків, своєю ядромісною частиною глибоко випинають в просвіт артеріоли. Відзначено, що в ядрах пошкоджених ендотеліоцитів, які перебувають в стані каріореक्सису, переважає гетерохроматин, в них пошкоджена нуклеолема. Інша частина ендотеліальних клітин, що прилягає до базальної мембрани, дезорганізована, а їх цитоплазма наповнена преципітатами та коагулятами. Ядра ендотеліальних клітин неправильної форми, утворюють значну кількість випинів. Зауважено також, що люменальна поверхня ендотеліоцитів утворює значну кількість дрібних мікроворсинок, а цитоплазма містить вакуолізовані мітохондрії, в ній мало рибосом, полісом, піноцитозних міхурців. Міжклітинні контакти між ендотеліальними клітинами дезорганізовані, інколи виявляються ділянки базальної мембрани, що не прикриті цитоплазмою ендотеліоцита. Базальна мембрана нерівномірно потовщена, нечітка. До периферійних шарів стінки артеріол прилягає дезорганізована сполучна тканина, насичена пучками колагенових волокон. Люменальна поверхня ендотеліальних клітин венул утворює мікроворсинки, а цитоплазма вміщує незначну кількість піноцитозних пухирців, локальні скупчення рибосом і полісом, розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. Ядра ендотеліоцитів заповнені в основному гетерохроматином та покриті дезорганізованою нуклеолемою. Ядра утворюють куполоподібні випини. Базальна мембрана ендотеліоцитів потовщена, подекуди розшарована, нечітка. Сполучна тканина судинної оболонки представлена дезорганізованою основною речовиною підвищеної електронної щільності та значною кількістю колагенових волокон. Виявлено підвищеної електронної щільності фібробласти, цитоплазма яких заповнена гіпертрофованими мітохондріями, вакуолями (рис. 3).

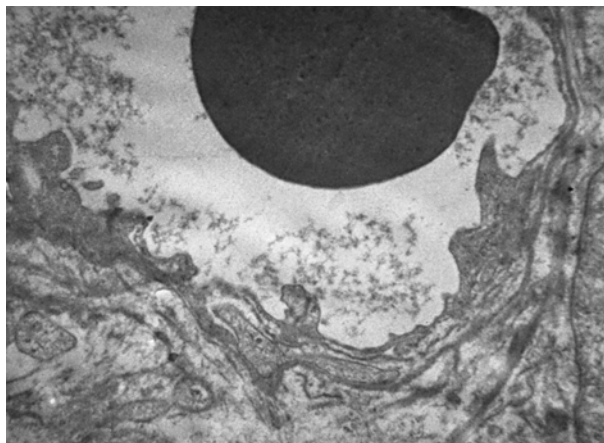


Рис. 3 Гемокапіляр райдужки очного яблука білого щура за умов 6-тижневого введення налбуфіну. Електронна мікрофотографія. Зб. 4000.

### Висновки

Таким чином, макро-, мікро-, та електронно-мікроскопічне дослідження судинної оболонки очного яблука білого щура за умов 6-тижневого введення налбуфіну показало глибокі деструктивні зміни структури усіх її відділів. Судинна оболонка ока знаходиться на стадії декомпенсації, коли капілярний компонент зруйнований, артеріоли звивисті, просвіт їх нерівномірний, стінка їх потовщена, склерозована, венули розширені та деформовані.

Сполучна тканина судинної оболонки представлена дезорганізованою основною речовиною підвищеної електронної щільності та значною кількістю колагенових волокон.

Зменшення, порівняно з контролем, діаметра артеріол, щільності сітки обмінних судин, артеріоло-венулярного коефіцієнта, а також збільшення діаметра венул, коефіцієнта звивистості артеріол, показника трофічної активності тканини свідчать про деструктивні зміни судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну.

### Література

1. Овчаренко Н.А. Динамические изменения показателей цитолиза, холестаза и липидограммы у наркозависимых больных / Н.А. Овчаренко, Л.Л. Пинский, Т.Н. Радченко [и др.] // Укр. журн. клін. та лабор. і мед. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 116-119.
2. Думброва Н.Е. Ультраструктурные изменения элементов хориоретинального комплекса глаза крыс после действия метилового спирта / Н.Е. Думброва, Н.И. Молчанюк // Офтальмол. журнал. – 2009. – № 5. – С. 54-57.
3. Онисько І.О. Мікроструктурні зміни в язиці, викликані впливом малих доз опіюду протягом 42-ох і 56-ти діб (експериментальне дослідження) / І.О. Онисько, Р.М. Онисько, А.П. Король [та ін.] // Вісн. морфол. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 280-285.
4. Клименко Н.А. Морфофункциональное состояние тимуса и селезенки при воспалении на фоне действия неселективного блокатора опиоидных пептидов налоксона / Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, И.А. Савенко [и др.] // Эксперим. і клін. мед. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
5. Пат. №76564 У. Україна, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіоїдної залежності у щурів/ заявники: Онисько Р.М., Пальтов Є.В., Фік В.Б., Вільхова І.В., Кривко Ю.Я., Якимів Н.Я., Фітькало О.С. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. №1.
6. Якимів Н.Я. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогічкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі / Н.Я. Якимів, Ю.Я. Кривко // Світ мед. та біол. – 2013. – № 4. – С. 117-120.

7. Drug testing at school and in the workplace, final publication containing all texts produced and adopted by Committee in ethical issues and professional standards on the subject. Council of Europe, Pompidou Group: P-PG/Ethics. 2008. 5E.
8. Drugs Action Plan for 2009-2012. Notices from European Union institutions and bodies / Of. J. Eur. Union. IV (Notices). – 2008. – Vol. 326. – P. 7-25.
9. Experimental model of ocular hypertension in the rat :study of the optic nerve capillaries and action of hypotensive drugs / D. Florentina, A. Villena, L. Vidal [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 946-951.

### **Реферат**

#### **СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА В УСЛОВИЯХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПИОИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Пидвальна У.Е.

Ключевые слова: сосудистая оболочка, глазное яблоко, опиоид, крыса.

В научной литературе сведения о продолжительном воздействии опиоидов на структуру органов противоречивы. Имеются лишь единичные разработки проблемы развития патологических изменений органа зрения вследствие воздействия наркотических средств. Целью исследования является установление особенностей структуры и звеньев гемомикроциркуляторного русла сосудистой оболочки глазного яблока в условиях 6-недельного воздействия опиоида в эксперименте. Материал исследования представлен препаратами глаз 24 крыс с инъецированным сосудистым руслом, микро- и ультратонкими срезами сосудистой оболочки глазного яблока. Результаты исследования свидетельствуют о глубоких деструктивных изменениях структуры всех отделов сосудистой оболочки. Капиллярный компонент разрушен, артериолы извилистые, просвет их неравномерный, стенка их утолщена, склерозированна, венулы расширены и деформированы. Соединительная ткань сосудистой оболочки представлена дезорганизованным основным веществом повышенной электронной плотности и значительным количеством коллагеновых волокон. Уменьшение, по сравнению с контролем, диаметра артериол, плотности сетки обменных сосудов, артериоло-венулярного коэффициента, а также увеличение диаметра венул, коэффициента извилистости артериол, показателя трофической активности ткани подтверждают развитие деструктивных изменений сосудистой оболочки глазного яблока под влиянием налбуфина.

### **Summary**

#### **STRUCTURAL CHARACTERISTIC OF UVEA UNDER PROLOGNED MODELLED OPIOIDS EXPOSURE**

Pidvalna U. Ye.

Key words: vascular tunic, eyeball, opioid, rat.

Present-day special literature provides contradictory information on prolonged effect produced by opioids on the structure of body organs. There are only a few of the reports focusing on the development of pathological changes in the organ of vision caused the impact of narcotic medicines. The aim of the study is to find out the characteristics of the structure and components of hemomicrocirculatory bed in uvea in a 6-week modelled exposure to the opioids. The material of the study included specimens of 24 rats with injected vascular bed, micro- and ultrathin sections of uvea. The findings demonstrate deep destructive changes in all the parts of the choroid. Capillary component is destroyed, the arterioles are sinuous, their lumen is uneven, their walls are thickened and sclerotic, and venules are dilated and deformed. The decrease in the diameter of the arterioles, the density of vascular network, arterioles-venular ratio, as well as increasing the diameter of venules, arterioles tortuosity factor, the index of the trophic activity of the tissue compared with the control group confirm the development of destructive changes in uvea caused by nalbuphine.

УДК 616.37/Д48

Повар М.А., Ткачук О.В.

## СТАН МІКРОБНОЇ ЕКОЛОГІЇ ЗАГАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ТОВСТОЇ КИШКИ В ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН–ІНДУКОВАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРFUЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Порушення нормальної мікрофлори слизових оболонок дистальних відділів кишечника відіграють важливу роль у виникненні та прогресуванні цукрового діабету типу 1 (ЦД), порушенні синаптогенезу в головному мозку. Мета дослідження – вивчити якісний та кількісний склад мікрофлори загального препарату товстої кишки за умов ускладнення експериментального ЦД неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку. Якісні та кількісні показники мікрофлори визначали шляхом бактеріологічного та мікологічного дослідження. Встановлено, що ускладнення ЦД ішемією-реперфузією головного мозку порушує колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки за рахунок вираженого дефіциту фізіологічно корисних анаеробних автохтонних облигатних біфідобактерій та лактобактерій і значного зростання кількості умовно патогенних ентеробактерій (протейів, клебсієл, ешерихій), клостридій, стафілококів, бактероїдів, пептокока та транзитних аеробних грампозитивних стрептобацил, появи дріжджоподібних грибів роду Candida. Висновок. Поєднання цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку призводить до формування дисбактеріозу товстої кишки.*

Ключові слова: цукровий діабет, товста кишка, порожнинна та мукозна мікрофлора, дисбактеріоз.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи "Порушення функціонування центральних та периферичних ланок нейроімунноендокринної системи за умов гіпоксії та інших несприятливих чинників і розробка шляхів корекції патологічних змін" (№ державної реєстрації 0109U003914) Буковинського державного медичного університету.

### Вступ

Сьогодні не виникає жодного сумніву в тому, що нормальна мікрофлора слизових оболонок бере активну участь у формуванні адаптивного імунітету, а її порушення відіграють важливу роль в ініціації низки запальних та автоімунних захворювань [6-8]. Доведена роль дисбіотичних порушень у виникненні та прогресуванні такої автоімунної патології, як цукровий діабет типу 1 (ЦД) [2, 11]. З іншого боку, кишкова мікробіота необхідна для нормального синаптогенезу в головному мозку як у період його розвитку, так і в зрілому віці [9]. За відсутності кишкової мікрофлори або при її порушенні в тканині мозку виникають гістопатологічні зміни, а в таких тварин – поведінкові аномалії. Тому цілком ймовірно, що перебіг ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку у тварин із ЦД також залежатиме від стану мікробної екології кишечника.

Максимальна кількість мікроорганізмів локалізована в дистальних відділах кишечника [1, 6, 8]. Показано, що за умов ускладнення експериментального ЦД ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку виникає дисбактеріоз тонкої кишки [5], однак стан мікробіоти загального препарату товстої кишки при такій поєднаній патології залишається недослідженим.

### Мета дослідження

Вивчити якісний та кількісний склад мікрофлори загального препарату товстої кишки за умов ускладнення експериментального цукрового діабету неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальний ЦД відтворювали однократним внутрішньочеревним введенням стреп-

тозоточину (Sigma, США, 60 мг/кг маси) щурам віком 2 міс. [4]. Формування дослідних груп здійснювали шляхом відбору щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Через чотири місяці від моменту введення стрептозоточину моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом припинення кровотоку по загальних сонних артеріях протягом 20 хв. Для проведення контрольних досліджень таке ж втручання здійснювали в групі тварин без модельованого ЦД. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під каліпсоловим наркозом на 12-ту добу постішемічного періоду.

Усі втручання та евтаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

Якісні та кількісні показники мікрофлори визначали шляхом бактеріологічного та мікологічного дослідження з подальшим розрахунком індексу постійності, частоти зустрічання, коефіцієнта кількісного домінування та значущості кожного виду (родини) мікроорганізму в мікробіоценозі загального препарату товстої кишки [3, 4].

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

### Результати та їх обговорення

Результати вивчення видового складу мікробіоти загального препарату товстої кишки у тварин із ЦД на тлі ішемії-реперфузії головного мозку наведені в таблиці 1.

Таблиця 1  
Видовий склад мікрофлори слизової оболонки товстої  
кишки експериментальних тварин із цукровим діабетом та ішемією-реперфузією головного мозку

Мікроорганізми	Цукровий діабет та ішемія-реперфузія мозку (n=5)			Контроль (n=10)			p
	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	
1. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	1	20,0	0,03	5	90,0	0,22	p<0,05
Лактобактерії	2	40,0	0,06	10	100,0	0,24	p<0,05
Еубактерії	0	-	-	2	20,0	0,05	
Бактероїди	5	100,0	0,16	6	60,0	0,15	
Пептокок	2	40,0	0,06	0	-	-	-
Пептострептокок	0	-	-	3	30,0	0,07	
Бактерії роду Clostridium	5	100,0	0,16	1	10,0	0,02	p<0,05
2. Аеробні та факультативно аеробні бактерії							
Кишкова паличка	5	100,0	0,16	10	100,0	0,24	
Клебсієла	2	40,0	0,06	0	-	-	-
Протеї	3	60,0	0,09	0	-	-	-
Стрептобацили	2	40,0	0,03	0	-	-	-
Стафілококи	5	100,0	0,16	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду Candida	2	40,0	0,05	0	-	-	-

Примітки: p – достовірність змін стосовно контролю

Константними мікроорганізмами приєпітеліальної біоплівки у тварин із поєднанням ЦД та ішемії-реперфузії головного мозку є бактероїди, бактерії роду Clostridium, кишкова паличка, стафілококи та умовно патогенні ентеробактерії (протеї), часто зустрічаються також лактобактерії, умовно патогенний пептокок, ентеробактерії (клебсієли) та транзиторні аеробні грампозитивні стрептобацили. Нечасто виявляються автохтонні облигатні фізіологічно корисні біфідобактерії. Перераховане вище свідчить, що формування та розвиток ЦД на фоні ішемії-реперфузії головного мозку супроводжується елімінацією зі слизової оболонки товстої кишки автохтонних облигатних біфідобактерій (у чотирьох із п'яти тварин), лактобактерій (у трьох із п'яти тварин), еубактерій, пептострептококів. На цьому фоні настає контамінація приєпітеліальної біоплівки умовно патогенними ентеробактеріями (протейми, клебсієлами), стафілококами, пептококом,

бактероїдами та транзиторними грампозитивними стрептобацилами.

В інтактних тварин кількість штамів анаеробних бактерій, що персистують в приєпітеліальній біоплівці товстої кишки, складає 26 (63,4 %), а аеробних та факультативно аеробних – 10 (24,4 %). У щурів із поєднанням ЦД та ішемії-реперфузії головного мозку лише 15 (43,9 %) штамів, що персистують на слизовій оболонці товстої кишки, становлять облигатні анаеробні мікроби (p<0,05), а 17 (53,1 %) штамів, виявлених у приєпітеліальній біоплівці, відносяться до аеробних та факультативно анаеробних бактерій, що є неприродним для цього біотопу.

Результати вивчення кількісного складу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки у тварин із ЦД, поєднаним з ішемією-реперфузією головного мозку, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2  
Популяційний рівень (в Іq КУО/г) мікрофлори загального препарату товстої кишки тварин із цукровим діабетом та ішемією-реперфузією головного мозку

Мікроорганізми	Основна група (n =5)			Контроль ( n=10)			P
	Популя-ційний рівень	ККД	КЗ	Популя-ційний рівень	ККД	КЗ	
1. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	3,89±0,14	19,0	0,03	3,65±0,27	146,0	0,36	
Лактобактерії	4,17±0,12	40,8	0,06	3,83±0,14	166,6	0,40	
Еубактерії	0	-	-	5,34±0,27	26,1	0,07	
Бактероїди	3,43±0,03	83,9	0,13	2,86±0,04	41,9	0,10	p<0,05
Пептокок	3,90±0,07	38,1	0,06	0	-	-	
Пептострептококи	0	-	-	2,600,04	19,0	0,02	
Бактерії роду Clostridium	4,23±0,04	103,4	0,17	1,60	3,9	0,01	p<0,05
2. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	4,47±0,04	109,3	0,17	2,84±0,07	69,3	0,17	p<0,05
Клебсієли	3,670,02	35,9	0,05	0	-	-	-
Протеї	5,33±0,13	78,2	0,12	0	-	-	-
Стрептобацили	3,89±0,11	38,0	0,06	0	-	-	-
Стафілококи	3,91±0,05	95,6	0,15	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду Candida	4,02±0,18	25,8	0,03	0	-	-	-

Примітки: ККД – коефіцієнт кількісного домінування; КЗ – коефіцієнт значущості; p – достовірність змін у групах порівняння

Вони свідчать про значні зміни популяційного рівня автохтонних облигатних і факультативних та алохтонних бактерій, які персистують на слизовій оболонці товстої кишки. Як згадувалося вище, основу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки складають анаеробні (90,1 %) бактерії, а аеробні та факультативно анаеробні – лише 9,9 %. У приєпітеліальній біоплівці слизової оболонки товстої кишки тварин із ЦД, поєднаним з ішемією головного мозку, анаеробні бактерії складають лише 47,9 %, а аеробні та факультативно анаеробні – 52,1 %. Ці дані свідчать про суттєвий дефіцит анаеробних бактерій та значне зростання кількості аеробних та факультативно аеробних бактерій ( $p < 0,05$ ).

У приєпітеліальній біоплівці слизової оболонки товстої кишки тварин із ЦД, поєднаним з ішемією головного мозку, виявлено виражений дефіцит автохтонних облигатних біфідобактерій та лактобактерій – провідних антагоністів патогенних та умовно патогенних ентеробактерій, стафілококів, клостридій та ін. мікроорганізмів. Дефіцит цих бактерій створює підґрунтя для контамінації та проліферації в цьому біотопі невласливих в нормі умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів. Унаслідок цього умовно патогенні ентеробактерії (клебсієли, протей, кишкові палички) досягли високого популяційного рівня. Це сприяло суттєвому порушенню (зниженню) колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки щурів із ЦД та ішемією-реперфузією головного мозку.

### Висновки

Ускладнення чотиримісячного цукрового діабету ішемією-реперфузією головного мозку призводить до глибоких порушень колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки за рахунок вираженого дефіциту фізіологічно корисних анаеробних автохтонних облигатних біфідобактерій та лактобактерій, які в інтактних тварин складають основу мікрофлори приєпітеліальної біологічної плівки, а також за рахунок

значного зростання кількості умовно патогенних ентеробактерій (протей, клебсієл, ешерихій), клостридій, стафілококів, бактероїдів, пептокока та транзитних аеробних грампозитивних стрептобацил, появи дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

### Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення мікробної екології інших біотопів у тварин із поєднанням цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку.

### Література

1. Дисбіоз кишечника в диабетологии / [Сидорчук І.Й., Ляшук Р.П., Пашковська Н.В. та ін.]. – Чернівці : Мед університет, 2006. – 120 с.
2. Зависимость тяжести проявлений сахарного диабета 1-го типа у детей от степени кишечного дисбактериоза / Г.Н. Розанова, Д.А. Воеводин, М.А. Стенина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2. – С. 30-32.
3. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика / под. Ред. Турьянова М.Х. – Ч. I. – М. : Каппа, 1995. – 144 с.
4. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Руководство ВОЗ. – Женева, 1994. – 132 с.
5. Ткачук О.В. Якісний і кількісний склад мікрофлори загального препарату тонкої кишки у тварин із поєднаним впливом стрептозоцин-індукованого діабету та ішемії-реперфузії головного мозку / О.В. Ткачук // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, Вип. 2 (34). – С. 87-90.
6. Tkachuk O.V., Hogenov H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases / H. Tkachuk, Hogenov H., R. Stepankov, T. Hudcovic [et al.] // Immunol. Lett. – 2004. – Vol. 93, № 2-3. – P. 97-108.
7. Feng T. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog / T. Feng, C.O. Elson // Mucosal Immunol. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 15-21.
8. Frick J.S. The gut microflora and its variety of roles in health and disease / J.S. Frick, I.B. Autenrieth // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2013. – Vol. 358. – P. 273-289.
9. Diamond B. It takes guts to grow a brain: Increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood / B. Diamond, P.T. Huerta, K. Tracey [et al.] // Bioessays. – 2011. – Vol. 33, № 8. – P. 588-591.
10. Lee Y.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? / Y.K. Lee, S.K. Mazmanian // Science. – 2010. – Vol. 330, № 6012. – P. 1768-1773.
11. Round J.L. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota / J.L. Round, R.M. O'Connell, S.K. Mazmanian // J. Autoimmun. – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 220-225.

### Реферат

СОСТОЯНИЕ МИКРОБНОЙ ЭКОЛОГИИ ОБЩЕГО ПРЕПАРАТА ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
Повар М.А., Ткачук А.В.

Ключевые слова: сахарный диабет, толстая кишка, полостная и мукозная микрофлора, дисбактериоз.

Нарушение нормальной микрофлоры слизистых оболочек дистальных отделов кишечника играют важную роль в возникновении и прогрессировании сахарного диабета типа 1 (СД), нарушении синаптогенеза в головном мозге. Цель исследования – изучить качественный и количественный состав микрофлоры общего препарата толстой кишки в условиях осложнения экспериментального СД неполной глобальной ишемией-реперфузией головного мозга. Качественные и количественные показатели микрофлоры определяли путем бактериологического и микологического исследования. Установлено, что осложнение СД ишемией-реперфузией головного мозга нарушает колонизационную резистентность слизистой оболочки толстой кишки за счет выраженного дефицита физиологически полезных анаэробных автохтонных облигатных бифидобактерий и лактобактерий и значительного роста количества условно патогенных энтеробактерий (протей, клебсиелл, эшерихий), клостридий, стафилококков, бактероидов, пептококков и транзитных аэробных грамположительных стрептобацилл, появления дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Вывод. Сочетание сахарного диабета и ишемии-реперфузии головного мозга приводит к формированию дисбактериоза толстой кишки.

### Summary

STATE OF MICROBIAL ECOLOGY OF THE GENERAL COLON SPECIMEN IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES COMPLICATED BY CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION

Povar M.A., Tkachuk A.V.

Key words: diabetes mellitus, colon, cavity and mucous microflora, dysbacteriosis.

Malfunctioning of normal mucosal microflora in the distal portions of the intestine plays an important role in the onset and progression of type 1 diabetes mellitus (DM) and may contribute to the interfering synaptogenesis in the brain. This study was aimed to investigate qualitative and quantitative composition of microflora of general colon specimen in rats with modelled streptozotocin-induced diabetes complicated by cerebral ischemia-reperfusion. Quantitative and qualitative parameters of the microflora were determined by bacteriological and mycological examination. It was found that the complications of DM by cerebral ischemia-reperfusion affected colonization resistance of the colon mucosa due to marked shortage of physiologically useful obligate anaerobic indigenous bifidobacteria and lactobacilli and a significant increase in the number of opportunistic enterobacteria (Proteus, Klebsiella, Escherichia), Clostridium, Staphylococcus, Bacteroides, and transient aerobic gram-positive streptobacilli, appearance yeasts of genus Candida. Conclusion. The combination of diabetes and cerebral ischemic reperfusion leads to the formation of colon dysbacteriosis.

УДК 616.311+616.12-005.4]-018

Рябушко Н.О., Дворник В.М., Баля Г.М.

### ЯСЕНЕВИЙ МІЖЗУБНИЙ СОСОЧОК: ГІСТОЛОГІЧНА БУДОВА В НОРМІ ТА ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Проведено дослідження гістологічних зрізів ясеневих міжзубних сосочків померлих людей, в анамнезі яких не зазначалася ішемічна хвороба серця (прийнято за норму) та з ІХС. Виявили стереотипні зміни, викликані в першу чергу гіпоксичним станом тканин. В досліджуваних гістологічних зрізах ясенєвого міжзубного сосочку при ішемічній хворобі серця ми спостерігаємо переважно явища атрофії, зниження регенераторної активності епітелію і зміни кровоносних судин. В артеріальних судинах мало місце потовщення стінки і звуження просвіту, що є наслідком артеріальної гіпертензії, що часто супроводжує ішемічну хворобу.

Ключові слова: ясеневий міжзубний сосочок, ішемічна хвороба серця, епітелій, мікросудини.

#### Вступ

Багаточисленні спостереження і дослідження стоматологів свідчать про наявність взаємозв'язку між патологією внутрішніх органів і системою організму з ураженням порожнини рота [1,2,4]. Особливо гостро стає питання про вплив загальносоматичної патології організму на стан порожнини рота.

За даними авторів слизова оболонка порожнини рота при хронічній ішемічній хворобі серця може бути блідою, сухою, стоншеною і легко травмуватися зубами, їжею та знімними конструкціями зубних протезів. В більш тяжких випадках ІХС – ділянки почервоніння неправильної форми («географічний язик») і афтозні зміни [3,5].

#### Мета роботи

Вивчення гістологічної будови ясенєвого міжзубного сосочка в нормі та при ішемічній хворобі серця (ІХС).

#### Об'єкти та методи

Об'єктом нашого дослідження стали гістологічні зрізи слизової оболонки ясенєвого міжзубного сосочка померлих людей, в анамнезі яких не зазначалася ішемічна хвороба серця (прийнято за норму) та з ішемічною хворобою серця. Вони були забарвлені гематоксиліном та еозинном і розглянуті на світлооптичному рівні.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Описуваний ясеневий міжзубний сосочок померлих людей, в анамнезі яких не зазначалася ІХС, покритий багатошаровим плоским зроговіваючим епітелієм, товщина якого, за нашими даними, складає, в середньому 230-260 мкм. За загальним планом будови, він в цілому аналогічний епітеліальному покрову всієї ротової порожнини, але при цьому є деякі характерні особливості. Так в його базальному шарі частіше виявляються фігури мітозу, що свідчить про його високу регенеративну активність, також в ньому виявляється значна кількість меланоцитів. Зернистий шар в ряді випадків має дещо більшу товщину.

Епітелій ясен покриває власну пластинку, в складі якої розрізняють сосочковий і сітчастий шари. Сосочковий шар утворений пухкою сполучною тканиною, що містить значну кількість дрібних кровоносних судин і нервових волокон з великою кількістю вільних і інкапсульованих нервових закінчень. Як відомо, вільні нервові закінчення відносяться до больових і температурних рецепторів, а інкапсульованих – до механорецепторів. Клітинні елементи сосочкового шару представлені переважно фібринобластами, в безпосередній близькості від епітеліального покрову виявляються макрофаги і групові скупчення лімфоцитів з незначною кількістю плазматичних клітин (рис.1).

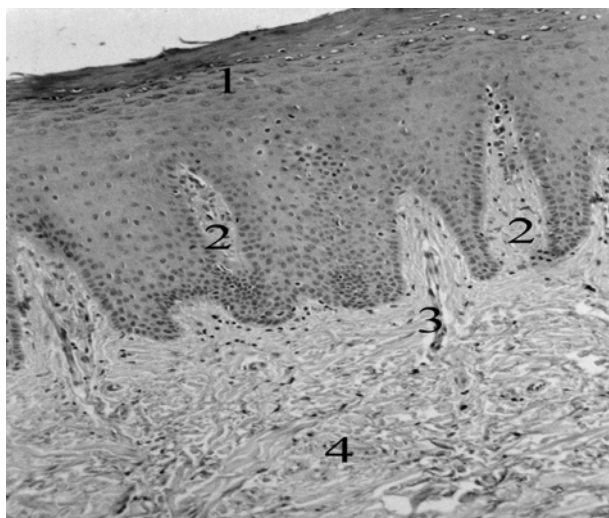


Рис. 1. Будова міжзубного ясеневого сосочка. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 9<sup>х</sup>, ок. 10<sup>х</sup>. 1 – покривний епітелій; 2 – сполучнотканинні сосочки; 3 – кровоносна мікросудина; 4 – сітчастий шар власної пластинки.

Описуваний шар власної пластинки утворюють високі сосочки, висота яких зменшуються по мірі приближення до ясеневі борозни. Сполучнотканинні сосочки слизової ясен мають більшу висоту, в більшості випадків форма їх близька до конусоподібної (рис.2).

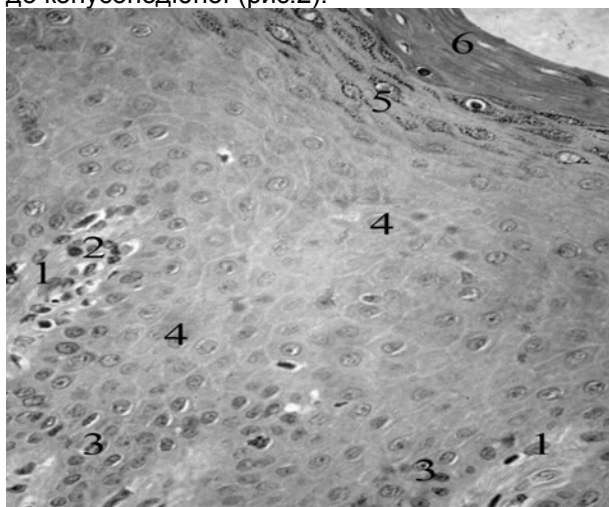


Рис. 2. Будова покривного епітелію ясеневого міжзубного сосочка. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 9<sup>х</sup>, ок. 10<sup>х</sup>. 1 – сполучнотканинні сосочки; 2 – лімфоїдна інфільтрація в сполучнотканинних сосочках; 3 – базальний шар покривного епітелію; 4 – шипуватий шар покривного епітелію; 5 – зернистий шар покривного епітелію; 6 – роговий шар покривного епітелію.

Сітчастий шар власної пластинки утворений щільною сполучною тканиною з добре розвиненим фібрилярним компонентом і незначною кількістю клітинних елементів. Серед волокнистих структур переважають колагенові волокна, що згруповані в товсті пучки, які мають різномірне направлення. Окремі пучки таких волокон, зростають з окістям альвеолярного відростку, забезпечують яснам щільну фіксацію. Небагаточисленні клітинні елементи сітчастого шару власної пластинки ясен представлені фібробластами,

що переважають в кількісному відношенні, рідше зустрічаються лімфоцити і гістіоцити, зрідка також вдається виявити плазматичні та тучні клітини, що розміщуються переважно поблизу кровоносних мікросудин.

Взявши ці дані за норму, ми вивчали зміни ясеневого міжзубного сосочка при ІХС. Потрібно відмітити, що із всіх досліджуваних структур патологічні зміни спостерігаються в ясеневому сосочку при хронічній ішемічній хворобі серця, були найменш виражені і були представлені переважно атрофічними і склеротичними змінами. Так в базальному шарі покривного епітелію спостерігалось деяке зниження мітотичної активності, пошарова будова епітеліального пласту при цьому повністю збереглася. Відмічалось також деяке збільшення інтраепітеліальних лімфоцитів, що мігрували в епітеліальний шар із власної пластинки.

В сосочковому шарі власної пластинки слизової оболонки спостерігаються незначне зменшення розмірів сполучнотканинних сосочків, в останніх мало місце повнокров'я венозних судин. В обмінних кровоносних мікросудинах спостерігається явище паретичного розширення, складування формених елементів. В навколишньосудинних просторах періодично виявляються дрібновогнищеві скупчення, що складаються переважно із лімфоцитів і макрофагів (рис.3).

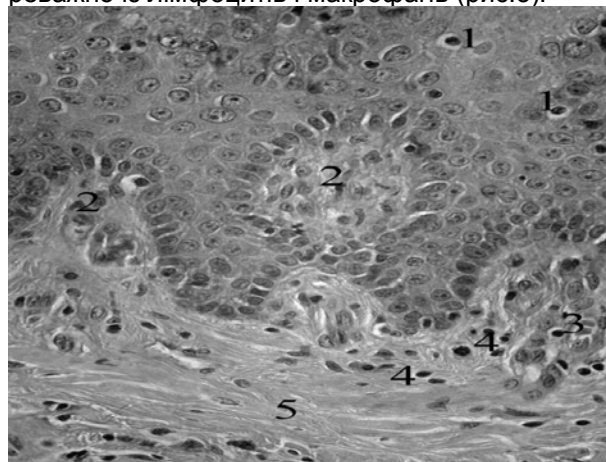


Рис.3. Будова міжзубного ясеневого сосочка при ІХС. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 9<sup>х</sup>, ок. 10<sup>х</sup>. 1 – інтраепітеліальні лімфоцити; 2 – сполучнотканинні сосочки; 3 – складування формених елементів у кровоносній мікросудині; 4 – вогнищеве скупчення лімфоцитів і макрофагів; 5 – колагенові волокна у власній пластинці слизової оболонки.

В самій же сполучній тканині сосочкового шару спостерігається відносно збільшення кількості колагенових волокон. Артеріальні судини власної пластинки, мали відносно вузький просвіт і потовщену за рахунок середньої оболонки стінку. В сітчастому шарі власної пластинки крім того спостерігається деяке збільшення кількості жирових клітин.

### Висновки

В досліджуваних структурах при ІХС спостерігаються стереотипні зміни, викликані в першу

чергу гіпоксичними станом тканин як наслідок хронічної серцево-судинної недостатності. Найменше виражені зміни при хронічній ішемічній хворобі спостерігаються в ясеневому сосочку, в якому ми спостерігаємо переважно явища атрофії, зниження регенераторної активності епітелію і зміни кровоносних судин.

### Література

1. Орехова Л.Ю. Новые технологии в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, А.А. Луканенко // Материалы XIII Международной конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 2008. – 171 с.
2. Ніколішин А.К. застосування антигіпоксантів у комплексній терапії генералізованого пародонтиту у пацієнтів із стабільною

стенокардією напруги / А.К. Ніколішин, О.М. Бойченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, 1 (45). – С. 18-22

3. Лишневская В.Ю. Предикторы развития вторичной аспирино-резистентности у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая, Н.Н. Коберник [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2012. – № 2. – С. 42-49.
4. Горбачева И.А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.А. Горбачева, И.А. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. – Т. 80, 1. – С. 26-34
5. Spahr A. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CÖRODONT) study. Klein E., Khuseyinova N., Boeckh C., Muche R., Kunze M., Rothenbacher D., Pezeshki G., Hoffmeister A., Koenig W / A. Spahr // Arch Intern Med. – 2006. – № 166 (5). – P. 554-559.

### Реферат

ДЕСНЕВОЙ МЕЖЗУБНОЙ СОСОЧЕК : ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Рябушко Н.А., Дворник В.Н., Баля Г.Н.

Ключевые слова: десневой межзубной сосочек ишемическая болезнь сердца, эпителий, базальный шар, микрососуды.

Проведено исследование гистологических срезов слизистой оболочки твердого неба умерших людей, в анамнезе которых отсутствовали указания на хроническую ишемическую болезнь (принято за норму) и с ИБС. Выявили стереотипные изменения, вызванные в первую очередь, связанные с гипоксическим состоянием тканей. В исследуемых гистологических срезах десневого межзубного сосочка при ишемической болезни сердца мы наблюдаем преимущественно явления атрофии, снижение регенераторной активности эпителия и изменения кровеносных сосудов. В артериальных сосудах имеет место утолщение стенки и сужение просвета, что является следствием артериальной гипертензии, часто сопутствующей ишемической болезни.

### Summary

Gingival interdental papilla: histological structure in normal and ischemic heart disease

Ryabushko N.A., Dvornyk V.N., Balia G.N.

Key words: gingival interdental papilla, coronary artery disease, epithelium, basal ball microvessels.

This article focused on the study of histological sections of hard palate mucosa taken from dead persons with a history of no chronic coronary artery disease (accepted as the normal) and from those with coronary artery disease. Stereotyped changes primarily associated with tissue hypoxia were revealed. In the histological sections of gingival interdental papilla in coronary artery disease the phenomena of atrophy, decreased epithelium activity and decreased regenerative activity in the blood vessels were mainly observed. In the arteries the wall thickening and narrowing of the lumen were observed as well, which is a consequence of essential hypertension, often associated with coronary artery disease.

УДК: 615. 015. 35 + 616 – 092. 9

Сидоренко А.Г.

**ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Пошук та розробка високоефективних і безпечних антидепресантів є пріоритетним напрямком сучасної фармакології. Ці засоби повинні виявляти не тільки достатній фармакологічний ефект, але й бути безпечними для здоров'я людини. Мета роботи – визначити гостру токсичність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Э-38) при внутрішньоочеревинному шляху введення, що проявляє високу антидепресивну активність. Експерименти виконані на 60 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 170-190 г. і 60 нелінійних мишах масою 18-20 г. Дослідження проведені на 6 групах мишей, по 10 тварин у групі з кожної дозою (сполуку Э-38 вводили у діапазоні доз: 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 мг/кг) та 6 групах щурів (вводили речовину в дозах: 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 мг/кг). Середньосмертельну дозу сполуки Э-38 визначали за методом Cr. Karber. Розрахунки  $LD_{50}$  здійснювали за формулою:  $LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / n$ . Середньолетальна доза етилового ефіру 2-оксоіндоліну при внутрішньоочеревинному введенні мишам становила  $3375 \pm 155$  мг/кг і сполука належить до VI класу токсичності. При введенні сполука Э-38 щурам дорівнювала  $3000 \pm 149$  мг/кг і вона відноситься до V класу токсичності. Гостра токсичність досліджуваної речовини Э-38 значно нижча за таку у порівнянні з еталонним препаратом іміпраміном.

Ключові слова: похідне 2-оксоіндоліну, середньосмертельна доза, гостра токсичність.

Робота є фрагментом дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" м. Полтава "Пошук засобів та біологічно-активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології" (№ державної реєстрації 0111U004879).

**Вступ**

Не дивлячись на розвиток психіатрії, проблема діагностики та лікування депресії є актуальною на сьогоднішній час. За даними ВООЗ щороку хворіє на депресію близько 200 млн. осіб і ця цифра постійно зростає. Кожна восьма людина хоча б раз на життя потребує призначення спеціальної антидепресивної терапії. Сучасний розвиток психіатрії використовує широкий арсенал психотропних засобів і до кінця не вирішує проблеми ефективного лікування депресивних розладів. Антидепресанти, що присутні на фармацевтичному ринку, не повною мірою задовольняють потреби споживача. Це пов'язано з повільним розвитком клінічного ефекту, значною кількістю побічних реакцій, що виникають на початку терапії, і, як правило, є причиною нон-комплаїнсна [8].

Пошук та розробка високоефективних і безпечних антидепресантів є пріоритетним напрямком сучасної фармакології. Ці засоби повинні виявляти не тільки достатній фармакологічний ефект, але й бути безпечними для здоров'я людини.

Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, що синтезовані на кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету, є новою і перспективною групою фармакологічно активних сполук, що останнім часом досліджуються. У попередніх дослідженнях встановлено, що похідні 2-оксоіндоліну володіють нейротропною, анксиолітичною, стреспротекторною та антидепресивною активністю [3, 5, 6, 11]. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення найбільш активних сполук, що неможливо без дослідження їх токсичності. Тому

визначити гостру токсичність похідного 2-оксоіндоліну, що виявило значну антидепресивну дію [5].

Вивчення показників гострої токсичності дозволяє провести зв'язок між дозою та побічними реакціями, зробити порівняльну оцінку токсичності нової сполуки з найбільш ефективними представниками даного класу препаратів, що використовуються в клінічній практиці.

**Мета роботи**

Визначити гостру токсичність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти (сполука Э-38) при внутрішньоочеревинному шляху введення, що проявляє високу антидепресивну активність.

**Матеріали і методи дослідження**

Експерименти виконані на 60 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 170-190 г. і 60 нелінійних мишах масою 18-20 г. Тварин утримували на звичайному харчовому, питному і при 12-годинному світловому режимі. Досліди проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), Закону України "Про захист тварин від жорсткого поводження" (№3446 – IV 21.02.06). Експериментальні спостереження за тваринами проводили у другій половині дня.

Похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти *ex tempore* суспензували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80". Гостру токсичність вивчали на двох видах лабораторних тварин. Дослідження були проведені на 6 групах

мишей, по 10 тварин у групі з кожною дозою (досліджувану сполуку вводили у діапазоні доз: 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 мг/кг) та 6 групах щурів (вводили досліджувану сполуку у діапазоні доз: 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 мг/кг). Використовували шлях введення внутрішньоочеревинний [4]. Середньосмертельну дозу речовини з лабораторним шифром Э-38 визначали за методом Сг. Karber [7, 9]. Розрахунки LD<sub>50</sub> здійснювали за формою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / n, \text{ де:}$$

LD<sub>100</sub> - доза, яка викликала загибель всіх дослідних тварин;

z - середня величина між кількістю загиблих тварин у "сусідніх" групах;

d - інтервал між дозами;

n - кількість тварин у групі.

Стандартна похибка середньої величини LD<sub>50</sub> розраховувалась за формулою Геддама:

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}}, \text{ де:}$$

K – константа, яка при розрахунках за методом Кербера дорівнює 0,564;

S – стандарт розподілу, який визначається за графіком;

d – інтервал між дозами;

n – кількість груп тварин у досліді.

Верхню і нижню довірчі межі LD<sub>50</sub> сполуки Э-38 визначали за формулою:  $x - t \cdot S_x$  та  $x + t \cdot S_x$ , де t – величина, що залежить від n і знаходиться за таблицею (при f = n-1, n = 10 і p = 0,05; t = 2,26).

### Результати та їх обговорення

Отримані дані визначення середньої смертельної дози (LD<sub>50</sub>) сполуки Э-38 за умов внутрішньоочеревинного введення мишам наведені в таблиці 1.

Таблиця 1  
Параметри гострої токсичності похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на мишах

Показники	Досліджувані дози, мг/кг					
	2000	2500	3000	3500	4000	4500
Кількість тварин, що вижили	10	8	7	5	2	0
Кількість загиблих тварин	0	2	3	5	8	10
z	1	2,5	4,0	6,5	9	
d	500	500	500	500	500	
zd	500	1250	2000	3250	4250	
Σ(zd)	11250					

Примітка. У таблиці 1 і 2. У групах по 10 тварин.

У результаті проведених досліджень встановлено, що максимальна толерантна доза сполуки Э-38 дорівнює 2000 мг/кг, найменша смерте-

льна доза (LD<sub>16</sub>) – 2400 мг/кг, а LD<sub>100</sub> = 4500 мг/кг (див. рис. 1)

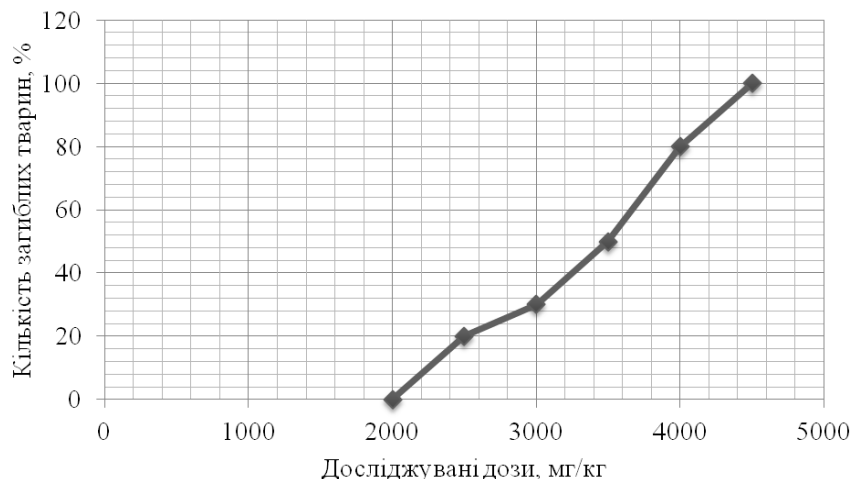


Рис. 1. Результати визначення LD<sub>16</sub> та LD<sub>84</sub> сполуки Э-38 при внутрішньоочеревинному введенні у мишей.

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum(zd) / n = 4500 - 11250 / 10 = 4500 - 1125 = 3375 \text{ (мг/кг)}$$

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = 155 \text{ (мг/кг)}$$

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}$$

$$K = 0,564; \quad s = \frac{4100 - 2400}{2} = 850; \quad d = 500$$

$$\text{Довірчі межі } LD_{50}: 3375 - 2,26 \cdot 155 = 3069,7 \text{ (мг/кг)}$$

$$3375 + 2,26 \cdot 155 = 3680,3 \text{ (мг/кг)}$$

Таким чином, визначена LD<sub>50</sub> речовини Э-38 мишам при внутрішньоочеревинному введенні дорівнює 3375±155 мг/кг. Довірчі межі величини LD<sub>50</sub> дорівнюють 3375 (3069,7-3680,3) мг/кг.

Розрахунки середньолетальної дози похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовною позначкою Э-38 при внутрішньоочеревинному введенні щурам представлені в таблиці 2.

Таблиця 2  
Результати визначення гострої токсичності Э-38 на щурах

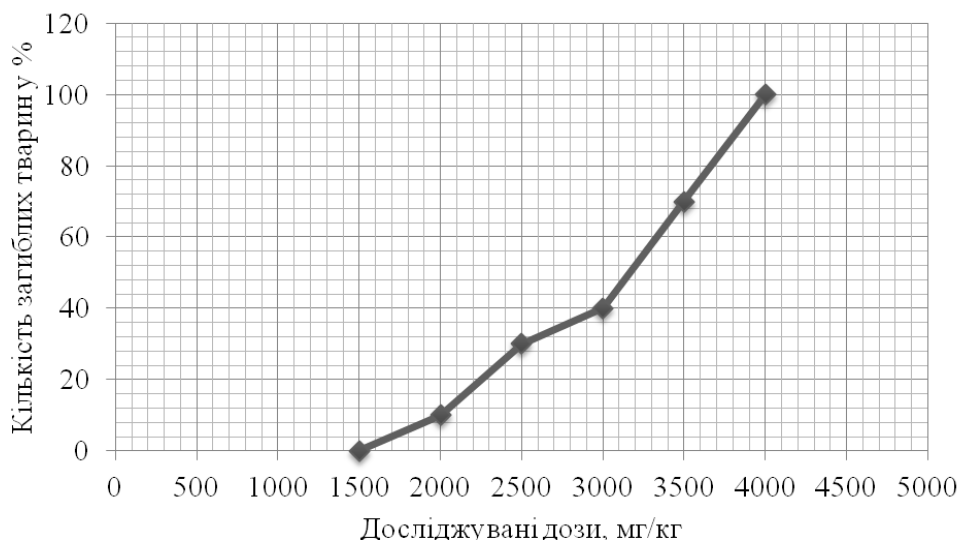
Показники	Досліджувані дози, мг/кг					
	1500	2000	2500	3000	3500	4000
Кількість тварин, що вижили	10	9	7	6	3	0
Кількість загинув тварин	0	1	3	4	7	10
z	0,5	2	3,5	5,5	8,5	
d	500	500	500	500	500	
zd	250	1000	1750	2750	4250	
$\Sigma(zd)$	10000					

Аналіз результатів свідчить, що максимальна толерантна доза сполуки Э-38 дорівнює 1500 мг/кг, найменша летальна доза ( $LD_{16}$ ) – 2150 мг/кг,  $LD_{100} = 4000$  мг/кг (див. рис.2).

$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma(zd) / n = 4000 - 10000 / 10 = 4000 - 1000 = 3000$  (мг/кг)

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = 149 \text{ (мг/кг)}$$

$$K = 0,564; \quad s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = 3725 - 2150/2 =$$

Рис. 2. Параметри визначення  $LD_{16}$  та  $LD_{84}$  Э-38 при внутрішньоочеревинному введенні у щурів.

Аналізуючи отримані результати з використанням загальноновживаної класифікації речовин за токсичністю К.К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, можемо дійти висновку, що сполука Э-38 у дослідях на нелінійних мишах при внутрішньоочеревинному введенні ( $LD_{50} > 3375$  мг/кг) відноситься до речовин VI класу токсичності, тобто відносно нешкідлива, а для щурів лінії Wistar при внутрішньоочеревинному введенні ( $LD_{50} > 3000$  мг/кг) похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти є сполукою V класу токсичності, тобто практично нетоксичною [1, 2, 10].

### Висновки

1. Середньолетальна доза етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при внутрішньоочеревинному введенні мишам становить  $3375 \pm 155$  мг/кг і речовина належить до VI класу токсичності.

787; d = 500

Довірчі межі:  $3000 - 2,26 \cdot 149 = 2663,26$  (мг/кг)

$3000 + 2,26 \cdot 149 = 3336,74$  (мг/кг).

Таким чином, при внутрішньоочеревинному введенні щурам сполуки Э-38 визначена  $LD_{50}$ , що дорівнює  $3000 \pm 149$  мг/кг. Довірчі межі середньої величини  $LD_{50}$  становлять  $3000$  ( $2663,26$ – $3336,74$ ) мг/кг.

2. Середньолетальна доза етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти при внутрішньоочеревинному введенні щурам дорівнює  $3000 \pm 149$  мг/кг і сполука відноситься до V класу токсичності.

3. Токсичність похідного 2-оксоіндоліну при внутрішньоочеревинному введенні експериментальним тваринам значно нижча за таку у порівнянні з еталонним препаратом іміпраміном.

### Література

1. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности / И.В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32-34.
2. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях / И.В. Березовская // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5 (104). – С. 17-22
3. Луценко Р.В. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 89-92.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [Літвінова Н.В., Філоненко - Патрушева М. А., Французова С. Б. та ін.] ; За ред. О.В. Стефанова. – К. : Авицена. – 2001. – 528 с.
5. Луценко Р.В. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гіюксілової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, А.Г. Сидоренко [та ін.] // Вісник Фармації. – 2008. – Т. 56, № 2. – С. 4-8.
6. Луценко Р.В. Дослідження анксиолітичної активності N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-гіюксілової кислоти при моделюванні неконфліктної поведінки в щурів / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3, № 2 (95). – С. 82-85.
7. Прозоровський В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497-502.
8. Савенкова І.І. Хронопрогностичні показники прояву депресивних станів / І.І. Савенкова // Науковий вісник Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського. Сер. : Психологічні науки. – 2013. – Т. 2, вип. 10. – С. 272-277.
9. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – 352 с.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных, химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вип. 13. – С. 47-51.
11. Сидоренко А.Г. Антидепресивна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гіюксілової кислоти / А.Г. Сидоренко, В.М. Бобирьов // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2011. – Т. 15 (1). – С. 41-44.

### Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-[2-ГИДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)-АЦЕТАМИНО]-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Сидоренко А.Г.

Ключевые слова: производное 2-оксоиндолина, среднесмертельная доза, острая токсичность.

Поиск и разработка высокоэффективных и безопасных антидепрессантов является приоритетным направлением современной фармакологии. Эти средства должны выявлять не только достаточный фармакологический эффект, но и быть безопасными для здоровья человека. Цель работы – определить острую токсичность этилового эфира 4-[2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамин]-масляной кислоты (соединение Э-38) при внутрибрюшинном пути введения, которое проявляет высокую антидепрессивную активность. Эксперименты выполнены на 60 белых половозрелых крысах линии Wistar массой 170-190 г. и 60 нелинейных мышах массой 18-20 г. Исследования проведены на 6 группах мышей, по 10 животных в группе с каждой дозой (соединение Э-38 вводили в диапазоне доз: 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 мг / кг) и 6 группах крыс (вводили вещество в дозах: 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 мг/кг). Среднесмертельную дозу соединения Э-38 определяли методом Cr. Karber. Расчеты LD50 осуществляли по формуле:  $LD50 = LD100 - \sum (zd) / n$ . Среднелетальная доза этилового эфира 2-оксоиндолина при внутрибрюшинном введении мышам составила  $3375 \pm 155$  мг/кг и соединение относится к VI классу токсичности. При введении соединения Э-38 крысам равнялась  $3000 \pm 149$  мг/кг и оно относится к V классу токсичности. Острая токсичность исследуемого вещества Э-38 значительно ниже, по сравнению с эталонным препаратом имипрамином.

### Summary

DETERMINING OF ACUTE TOXICITY OF ETHYL ESTER 4-[2- HYDROXY-2-(2-OXO -1,2- DIHYDRO- INDOLE -3-ILYDEN)-ACETAMINO]-BUTYRIC ACID

Sydorenko A.G.

Key words: 2-oxoindolin derivative, half-lethal dose, acute toxicity.

The search and development of highly effective and safe anti-depressants is a priority of present-day pharmacology. These medicines should demonstrate not only marked target pharmacological effect, but be safe for human health as well. The purpose of this study presented is to determine acute toxicity of acute toxicity of ethyl ester 4-[2- hydroxy-2-(2-oxo -1,2- dihydro- indole -3-ilyden)-acetamino]-butyric acid (compound E-38) under the intraperitoneal route of administration. This compound shows a high anti-depressant activity. Experiments were performed on 60 white mature Wistar rats weighing 170 -190 g and 60 nonlinear mice weighing 18-20 g. The mice were divided into 6 groups in 10 animals in a group for each dose (compound E-38 was administered in doses ranged from 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 to 4500 mg / kg) and into 6 groups of rats (the substance was administered in doses of 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 mg / kg). Half-lethal dose of compound E-38 was calculated by the method of Cr. Karber. When administered the compound E-38 rats equalled  $3000 \pm 149$  mg / kg and was classified as V class toxicity. Acute toxicity of the substance E-38 was much lower compared to the reference drug Imipramine

УДК 616.843:541.57.138

Соловійова Н.В.

## ФІЗИКО-ХІМІЧНА ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ЯКОСТІ ЕФЕКТИВНОГО РЕГУЛЯТОРА БАГАТЬОХ ПАТОЛОГІЙ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*Проведено порівняльний аналіз існуючих уявлень щодо негативної ролі ендогенного оксиду азоту як джерела багатьох патологій, так і, навпаки, - як ефективного регулятора систем кровообігу в організмі людини на всіх його стадіях. Запропоновано новий (фізико-хімічний) підхід до вивчення цієї проблеми з позиції зміни електронної будови молекули NO при її взаємодії з іншими молекулами. Проведене моделювання red-oxi реакцій NO + e та NO-e із застосуванням квантової теорії молекул, яка вказує на перехід молекули NO із парамагнетного стану в діамантний (квазідіамантний), надає перспективу у вивченні процесів взаємодії різних сполук із вмістом NO методами квантової теорії молекул з білками, ферментами, гормонами та інш. в поєднанні з отриманими експериментальними результатами медичних досліджень.*

Ключові слова: оксид азоту (NO), парамагнітний, діамантний, енергія активації, ентропія.

### Вступ

Висока реакційна здатність вільних радикалів (наприклад,  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{O}_2\cdot$ ,  $\cdot\text{O}_2$ , NO, та інших) призводить у фізіологічних умовах до прискорення процесів окиснення, викликаючи багаточисельні патологічні стани, у тому числі і викликанні екологічними забрудненнями. На теперішній час доведено, що вільні радикали відповідальні більш ніж за 60 різних захворювань. Особливо слід відмітити такі хвороби як Альцгеймера, Паркінсона, онкологічні захворювання, діабет та інші.

Разом з тим одним з найбільших досягнень біохімічної науки кінця XX століття стало відкриття нової ролі ендогенного оксиду азоту - NO як ефективного регулятора систем кровообігу в організмі людини на всіх його рівнях. Відкриття фізіологічної дії ендогенного монооксиду азоту (NO) стало одним з найвизначніших наукових досягнень останніх років в області біохімії і медицини. Стало відомо, що NO – найпростіший за будовою молекули газ, є важливою ланкою в системах регуляції багатьох функцій організму: він управляє розширенням судин і стимулює кровонаповнення органів і тканин, бере участь в передачі нервових імпульсів і в імунних реакціях. Нехватка продукції NO в організмі може призвести до порушення життєдіяльності багатьох органів і систем людини. Істинна роль монооксиду азоту в фізіології людини стала зрозумілою тільки в останні десятиліття [1-6].

В 1998 році за відкриття ролі механізму дії монооксиду азоту в регуляції серцево-судинної системи група американських вчених отримала Нобелівську премію в галузі медицини. Неочікуваним було відкриття того факту, що утворений у клітині газ є головним міжклітинним месенджером в серцево-судинній системі і, легко проникаючи через всі тканинні бар'єри і кліткові мембрани, здатний контролювати і регулювати найважливіші функції інших клітин.

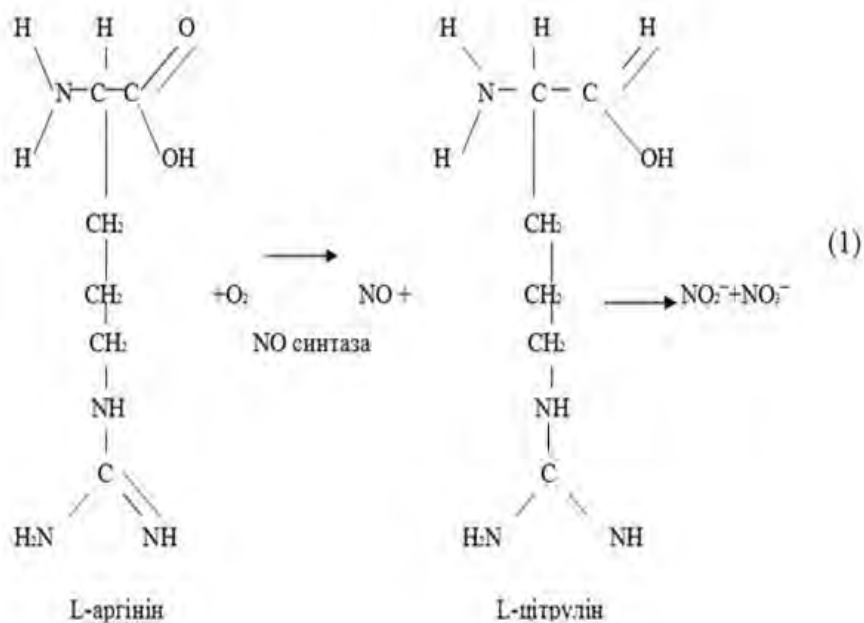
Було встановлено, що NO виробляється безперервно ендотеліальними клітинами судин в процесі окиснення амінокислоти L-аргініну молекулярним киснем під дією ферменту, названого NO-синтазою (NOS) [4]. Пізніше було виявлено

три різних ізоформи NO-синтаз, присутніх в багатьох клітинах організму: ендотелії, нейронах, міоцитах судин, скелетних м'язів, міокарді, тромбоцитах, фібробластах, імунних клітинах. Дифундуючи з ендотеліальних клітин в клітини гладкої мускулатури судин, NO активує в них фермент – гуанілатциклазу, який в свою чергу каталізує перетворення ГТФ (гуанозинтрифосфата) в цГМФ (циклічний гуанозинмонофосфат), який є важливим внутрішньоклітинним регулятором. Підвищення концентрації цГМФ в гладком'язових клітинах викликає розслаблення гладких м'язів, розширення судин і покращення кровопостачання органів [5].

Відкриття механізму дії моно оксиду азоту має більш прикладне значення, перш за все, для створення нових серцевих ліків, які базуються на нових уявленнях про функціонування серцево-судинної системи. Це відкриття дозволило дозволити пояснити дію нітрогліцерину, який є донором оксиду азоту. Від NO впливає описаний вище ланцюг реакцій, який розширює судини і знімає спазми. Як тільки концентрація цГМФ падає (під дією ферменту-фосфодіестерази), судини знову скорочуються.

Цікаво відмітити, що пошуки препаратів, підтримуючих підвищену концентрацію цГМФ в клітинах гладкої мускулатури для стимуляції системи кровообігу, привели до створення добре відомого препарату – віагри, так як дякуючи розширенню судин статевого члена, якраз і відбувається ерекція.

Відкриття механізму дії NO на серцево-судинну систему стимулювало багаточисленні дослідження, зв'язані з вивченням ролі NO в організмі людини [7-10]. В клітинах ендотелію кровонесних судин оксид азоту NO виробляється безперервно в ході ферментативної реакції амінокислоти L-аргініну з молекулярним киснем. Реакція проходить під дією спеціального, названого NO-синтазою, наявності ко-фактора реакції NADPH-нікотинамідаденін динуклеотидфосфату – і деяких інших. Якщо L-аргінін, кисень і ко-фактори доступні в достатній кількості, активація NO-синтази приводить до збільшення концентрації оксиду азоту за схемою (1).



ному рівні.

#### Об'єкти та методи дослідження

Розрахунки виконувалися за допомогою програмного модуля GAMESS (версія від 27 березня 20007 року) та програмного модуля Firefly 8 неемпіричним квантовохімічним методом в базисі 6-31G\*\* [12, 13].

Для розрахунку впливу розчинника на власності досліджуваних систем була застосована модель поляризаційного континууму PCM і задіяна програма CAUSSIAN 09 (D.01), доступ до якої люб'язно наданий д.х.н., проф. Гуньком В.М. (Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України).

#### Результати і їх обговорення

Проведені нами квантово-механічні розрахунки (табл. 1) показали:

1. Реакція приєднання електрона до NO відбувається із подоланням відповідної енергії активації за час  $\tau$  приблизно 0,1 нс. Слід відмітити, що цей процес супроводжується збільшенням ентальпії системи та збільшенням величини ентропії  $\Delta S$ .

2. Процес втрати електрона більш вірогідний, так як для цього навіть непотрібне подолання активаційного бар'єру. Характерною особливістю є майже миттєве його здійснення і дуже різке зменшення ентропії.

3. Урахування сольватаційних властивостей навколишнього середовища (фізіологічний розчин з температурою  $t=25^\circ\text{C}$ , діелектричною проникністю 80) не призводить до суттєвих змін процесу втрати електрона молекулою NO; разом з тим суттєво змінює ентропію кінцевого стану. Характер поведінки ентропії кінцевого стану призводить до її зменшення для реакції  $NO+e$ .

Амінокислота L-аргінін через систему кровообігу доставляється в кожну клітину тіла. Частина L-аргініну бере участь в синтезі NO і є важливим фактором, визначаючим активність NO-синтази. Далі NO дифундує в клітини гладкої мускулатури кровеносних судин, оточуючих ендотелій, і активує ланцюг біологічних реакцій, викликаючи розслаблення мускулатури судин і збільшення кровотоку. Регуляція активності NO-синтази відбувається у тому числі і з допомогою зворотного зв'язку по кінцевому продукту. Оксид азоту здатен взаємодіяти з NO-синтазою, зменшуючи її активність. Це один із шляхів, якими досягається жорстка регуляція синтезу NO, що попереджає його згубну дію на тканини.

Вищесказане однозначно вказує, що уявлення щодо негативної ролі NO у якості вільного радикала протиречить відомим встановленим фактам позитивної дії NO сполук на його основі і стимулює проведення досліджень на іншому (мікроскопічному) рівні із застосуванням нових підходів (зокрема фізико-хімічних) з позицій електронної будови безпосередньо молекули NO при взаємодії із іншими молекулами (білками, ферментами та інш.) і, найголовніше, встановлення механізму такої взаємодії із застосуванням квантової теорії молекул. Позитивним прикладом такого підходу можуть слугувати моделювання антиоксидантних властивостей мелатоніну і глутатіону при взаємодії із вільними радикалами [11]. Виходячи з вищенаведеного, причину цього протиріччя слід шукати в особливостях електронної будови молекули NO, яка за рахунок неспареного електрона володіє парамагнітними властивостями і може їх змінювати внаслідок red-oxi реакцій такого типу: які можуть відбуватися із різними молекулами (білками, ферментами, гормонами та інш.) організму людини на мікроскопіч-

Таблиця 1.  
Розрахункові характеристики red-oxi реакцій

NO+e			NO-e	
Без урахування сольватації		Урахування сольватації ( $t=25^{\circ}, E=80$ )	Без урахування сольватації	Урахування сольватації
$\Delta E_{\text{акт}}$ (а.о)	0,068	0,63	Безбар'єрний перехід -0,589	Безбар'єрний перехід -0,576
$\tau$ (нс)	Поч. стан	0,356	→0	→0
	Кінц. стан	→0	→0	→0
$\Delta H(a.o)$	+0,068	-0,063	-610	-442
$\Delta S(a.o/k)$	>0	<0	<<0	<<0

Таким чином отриманий результат моделювання переводу молекули NO з парамагнетичного стану в діамантний (квазидіамантний) надає позитивну перспективу вивчення процесів взаємодії різних сполук із вмістом N-O методами квантової механіки молекул в поєднанні з отриманими експериментальними результатами медичних досліджень. Встановлення причин зміни магнітного стану молекул NO, на нашу думку, може сприяти як обґрунтуванню так і встановленню механізму регуляції системи кровообігу в організмі людини та подальшому лікуванню різних патологічних станів.

### Література

1. Кайдашев И.П. NF- $\kappa$ B- сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Мжнр. эндокринол. журн. – 2011. – № 3. – С. 35-45.
2. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности: Ретроспективный анализ идей, принципов и концепций / [Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косыцин Н.С., Охотин В.Е.]. – М.: Едиториал УРСС, 2003. – 96 с.
3. Костенко В.О. Механізми авторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко

[та ін.] // Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія». – 2011. – Т. 11, Вип. 3. – С. 150-154.

4. Nathan C. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls / C. Nathan, Q. Xie. // Cell. – 1994. – Vol. 79. – P. 915-918.
5. Ванин А.Ф. Оксид азота: регуляция клеточного метаболизма без участия системы клеточных рецепторов / А.Ф. Ванин // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 631-641.
6. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.
7. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / И. В. Викторов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5-11.
8. Горен А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота / А.К.Ф. Горен, Б. Майер; пер. с англ. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 870-880.
9. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, В.П. Реутов. // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-40.
10. Недоспаев А.А., Биогенный NO в конкурентных отношениях / А.А. Недоспаев // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 881-904.
11. Соловьева Н.В. Моделирование антиоксидантных свойств мелатонина и глутатиона при взаимодействии с гидроксил-радикалом / Н.В. Соловьева, Т.Ю. Кузнецова // Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія». – 2012. – Т. 12, Вип. 1-2. – С. 189-193.
12. Press WH Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing, Cambridge // University Press. – 1986. – Vol. 13. – P. 449-456.
13. Schlegel H.B. Combining Synchronous Transitand Quasi-Newton Methods to Find Transition States / H.B. Schlegel // Israel Journal of Chemistry. – 1993. – Vol. 33. – P. 449-454

### Реферат

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОГО РЕГУЛЯТОРА МНОГИХ ПАТОЛОГИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Соловьева Н.В.

Ключевые слова: оксид азота (NO), парамагнитное и диамагнитное состояния, энергия активации, энтропия.

Проведен сравнительный анализ существующих представлений относительно отрицательной роли эндогенного оксида азота как источника различных патологий, так и, напротив, - как эффективного регулятора систем кровоснабжения в организме человека на всех её стадиях. Предложено новый (физико-химический) подход к изучению этой проблемы на основе анализа изменения электронного строения молекулы NO в результате её взаимодействия с молекулами белков, ферментов, гормонов и др. Проведенное моделирование red-oxi реакций NO + e и NO – e с применением квантовой теории молекул показало на переход молекулы NO из парамагнитного состояния в диамагнитное (квазидіамантне), что однозначно указывает на перспективу изучения процессов взаимодействия соединенных, содержащих NO, с различными молекулами в сочетании с экспериментальными результатами клинических исследований.

### Summary

PHYSICAL AND CHEMICAL EVALUATION OF APPLYING NITRIC OXIDE AS AN EFFECTIVE REGULATOR OF SOME PATHOLOGIES IN HUMAN BODY

Solovyova N.V.

Key words: nitric oxide (NO), paramagnetic and diamagnetic state, energy activation, entropy.

This research paper presents the comparative analysis of existing conceptions on the negative role of endogenous nitric oxide as a source of various pathologies, and, on the other hand as an effective regulator of blood supply systems in the human body in all its stages. There has been proposed new (physical and chemical) approach to the study of this problem by analyzing the changes in the electronic structure of NO molecule as a result of its interaction with protein molecules, enzymes, hormones, etc. The simulation red-oxi reaction NO + e and NO – e by applying quantum theory of molecules has pointed the NO molecule transition from the paramagnetic to the diamagnetic (quasidiomagnetic) state, which clearly suggests the prospect in studying the interaction of NO-containing compounds and various molecules in combination with the experimental results of clinical trials.

УДК : 616.24-092.9-001.29:577.125

Сухомлин Т.А., Басараб Я.О.

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ЛІПІН НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Стаття присвячена вивченню змін вуглеводного обміну в легенях і нирках щурів при опіковій хворобі. Метою дослідження було вивчення впливу Ліпіну на стан вуглеводного обміну в легенях та нирках при опіковій хворобі. Опікову хворобу моделювали шляхом занурення задньої кінцівки щурів у гарячу воду на 7 сек. Ліпін вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг відразу після опіку. В гомогенаті легень та нирок для оцінки стану вуглеводного обміну визначали рівні піровиноградної та молочної кислоти. В умовах опікової хвороби у легенях та нирках щурів спостерігається підвищення рівня лактату при одночасному зниженні пірувату. Максимальний рівень молочної кислоти в легеневій тканині був на 1-у добу, що відповідає стадії опікового шоку, а в нирковій тканині на 7-у добу, стадію ранньої токсемії. Далі показник знизився, але перевищував контроль. Також в легенях та нирках знижувався рівень піровиноградної кислоти, особливо в період опікового шоку та ранньої токсемії. При застосуванні Ліпіну вміст пірувату був вищим, ніж без корекції. Рівень лактату підвищувався, а потім поступово повертався до норми. Експериментальна корекція препаратом «Ліпін» призводить до нормалізації показників вуглеводного обміну.

Ключові слова: експериментальна опікова хвороба, легені, нирки, піруват, лактат, ліпін

Робота є фрагментом НДР «Біохімічні і патофізіологічні механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі», державний реєстраційний номер №0111U005142.

### Вступ

За даними ВООЗ, термічні опіки посідають третє місце у структурі смертності внаслідок отриманих травм, що пов'язано з частим розвитком опікової хвороби у важкообпечених хворих [4, 6]. Опікова хвороба та синдром поліорганної недостатності, до якого вона призводить, є актуальною проблемою сучасної медицини. Ушкодження нирок та легень, які зустрічаються найчастіше в структурі синдрому поліорганної недостатності, виникають внаслідок розвитку шоківих змін та дії ендогенних токсинів. Патологічні зміни впливають на перебіг метаболічних процесів у тканинах внутрішніх органів, зокрема, на вміст субстратів і кінцевих продуктів гліколізу [7, 8]. Вміст у тканинах нирок та легень піровиноградної та молочної кислот відображає стан біоенергетичних процесів [9, 10]. Відомо, що опікова хвороба призводить до розвитку гіпоксії [5]. Ліпін - це метаболітотропний препарат, який має антиоксидантну, мембранопротекторну та антигіпоксичну дію. Препарат широко застосовується при захворюваннях, що супроводжуються гіпоксією [1]. Але вплив Ліпіну на зміни вуглеводного обміну при опіковій хворобі вивчений недостатньо.

### Мета

Метою дослідження було вивчення впливу препарату Ліпін на зміни вуглеводного обміну в легенях та нирках щурів за умов експериментальної опікової хвороби (ЕОХ) в докладній динаміці.

### Матеріали і методи

Експерименти виконано на 112 білих щурах-самцях, вагою 180-200г, з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних

тварин. Щурів утримували в стандартних умовах віварію. У тварин моделювали опікову хворобу за методом Довганського [2] шляхом занурення епільованої шкіри задньої кінцівки у гарячу воду ( $t +70-75^{\circ}\text{C}$ ) протягом 7 сек, під легким ефірним наркозом. За таких умов утворювався опік IIIA-B ступеню, площа якого становила 12-15% поверхні тіла тварини. Евтаназію тварин проводили під ефірним наркозом на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу, що відповідає стадіям опікового шоку, токсемії та септикотоксемії [6]. Препарат «Ліпін» вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг відразу після моделювання ЕОХ. В гомогенаті легень та нирок для оцінки стану вуглеводного обміну визначали рівні піровиноградної та молочної кислоти [3]. Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

### Результати дослідження та їх обговорення

У процесі дослідження з'ясовано, що опікова хвороба спричиняє зміну вмісту продуктів гліколізу в тканинах нирок та легень. Вивчаючи вміст пірувату та лактату в легеневій тканині щурів в умовах ЕОХ, отримали наступні результати (табл. 1): на 1-у добу (стадія опікового шоку) рівень пірувату знизився у 2,11 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу (стадія токсемії) рівень пірувату знизився в 1,83 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – у 1,62 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – у 1,53 разу ( $p < 0,05$ ), на 28-у добу – у 1,31 разу ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольних щурів. Водночас рівень молочної кислоти на 1-у добу зріс в 3,58 разу ( $p < 0,05$ ), а потім почав знижуватись, залишаючись вищим ніж у контрольних щурів, на 7-у добу – у 2,74 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – у 2,42 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – у 2,18 разу ( $p < 0,05$ ), на 28-у добу – у 1,81 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно. В гомогенаті нирок на 1-у добу рівень пірувату знизився у 2,18 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу – у 2,56 разу

( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – у 1,81 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – у 1,52 разу ( $p < 0,05$ ), на 28-у добу – у 1,36 разу ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольних щурів. Рівень молочної кислоти в гомогенаті нирок підвищився на 1-у добу у 2,78 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу – у 3,07 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – у 2,88 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – у

2,45 разу ( $p < 0,05$ ), на 28-у добу – у 2,16 разу ( $p < 0,05$ ). Отже, при опіковій хворобі відбувається активація процесів анаеробного гліколізу у внутрішніх органах, особливо в стадію опікового шоку та ранньої токсемії, що призводить до розвитку лактоацидозу.

Таблиця 1.  
Показники вуглеводного обміну в тканинах легень та нирок щурів при ЕОХ, ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Рівень пірувату в легенях, ммоль/л	Рівень лактату в легенях, ммоль/л	Рівень пірувату в нирках, ммоль/л	Рівень лактату в нирках, ммоль/л
1.Контроль (n=7)	0,112 $\pm$ 0,005	1,52 $\pm$ 0,08	0,105 $\pm$ 0,003	1,31 $\pm$ 0,07
2.ЕОХ 1 доба (n=7)	0,053 $\pm$ 0,006*	5,45 $\pm$ 0,06*	0,048 $\pm$ 0,009*	3,65 $\pm$ 0,09*
3.ЕОХ 7 доба (n=7)	0,061 $\pm$ 0,005*	4,17 $\pm$ 0,12*	0,041 $\pm$ 0,006*	4,03 $\pm$ 0,06*
4.ЕОХ 14 доба (n=7)	0,069 $\pm$ 0,004*	3,69 $\pm$ 0,07*	0,058 $\pm$ 0,004*	3,78 $\pm$ 0,05*
5.ЕОХ 21 доба (n=7)	0,073 $\pm$ 0,008*	3,32 $\pm$ 0,04*	0,069 $\pm$ 0,006*	3,21 $\pm$ 0,07*
6.ЕОХ 28 доба (n=7)	0,085 $\pm$ 0,007*	2,75 $\pm$ 0,08*	0,077 $\pm$ 0,005*	2,84 $\pm$ 0,04*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Таблиця 2.  
Показники вуглеводного обміну тканин легень та нирок щурів при ЕОХ за умов корекції препаратом «Ліпін», ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Рівень пірувату в легенях, ммоль/л	Рівень лактату в легенях, ммоль/л	Рівень пірувату в нирках, ммоль/л	Рівень лактату в нирках, ммоль/л
1.Контроль (n=7)	0,112 $\pm$ 0,005	1,52 $\pm$ 0,08	0,105 $\pm$ 0,003	1,31 $\pm$ 0,07
2.ЕОХ 1 доба (n=7)	0,071 $\pm$ 0,006*	3,95 $\pm$ 0,06*	0,059 $\pm$ 0,008*	3,41 $\pm$ 0,07*
3.ЕОХ 7 доба (n=7)	0,084 $\pm$ 0,005*	3,68 $\pm$ 0,12*	0,062 $\pm$ 0,05*	3,32 $\pm$ 0,11*
4.ЕОХ 14 доба (n=7)	0,092 $\pm$ 0,004*	2,44 $\pm$ 0,07*	0,068 $\pm$ 0,006*	2,58 $\pm$ 0,08*
5.ЕОХ 21 доба (n=7)	0,101 $\pm$ 0,008*	2,28 $\pm$ 0,04*	0,075 $\pm$ 0,004*	2,37 $\pm$ 0,05*
6.ЕОХ 28 доба (n=7)	0,109 $\pm$ 0,007*	1,87 $\pm$ 0,08*	0,094 $\pm$ 0,005*	1,94 $\pm$ 0,06*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

За умов експериментальної корекції Ліпіном рівень пірувату в тканинах легень (табл. 2) на 1-у добу знизився в 1,57 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу – в 1,33 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – в 1,29 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у і 28-у добу – в 1,1 разу ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольних щурів. Рівень лактату в легеневій тканині на 1-у добу підвищився в 2,99 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу – в 2,42 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – в 1,5 разу ( $p < 0,05$ ), а на 28-у добу – в 1,23 разу ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контрольними щурами. В гомогенаті ниркової тканини на 1-у добу вміст пірувату знизився у 1,77 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу – у 1,69 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – у 1,54 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ), на 28-у добу – у 1,11 разу ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольних щурів. Рівень лактату в гомогенаті нирок збільшився на 1-у добу у 2,6 разу ( $p < 0,05$ ), на 7-у добу – у 2,53 разу ( $p < 0,05$ ), на 14-у добу – у 1,96 разу ( $p < 0,05$ ), на 21-у добу – у 1,81 разу ( $p < 0,05$ ), на 28-у добу – у 1,48 разу ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольними щурами. Зниження у тканинах легень та нирок вмісту лактату в умовах корекції Ліпіном вказує на зменшення активації анаеробних реакцій гліколізу, що свідчить про антигіпоксичну дію Ліпіну при опіковій хворобі.

### Висновки

Отже, при опіковій хворобі в тканинах легень та нирок щурів відбувалась активація анаеробного гліколізу, що супроводжувалось підвищенням рівня лактату і зниженням рівня пірувату. Найвищий рівень лактоацидозу в легеневій тканині спостерігався на 1-у добу, що відповідає

стадії опікового шоку, а в нирковій тканині в період ранньої токсемії. Експериментальна корекція препаратом Ліпін призвела до зменшення лактоацидозу в тканинах легень та зростання рівня пірувату. Позитивний вплив на вуглеводний та енергетичний обмін препарату Ліпін є важливим механізмом його протекторної дії.

### Література

- Бескаравайный Б.А. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии / Б.А. Бескаравайный, М.И. Когутницкая // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 100-106.
- Довганский А.П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: автореф. дис. на соискание учен. степени доктора. мед. наук: спец. 14765 «Патологическая физиология» / А.П. Довганский. – Кишинев, 1971. – 32 с.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – 463 с.
- Клименко М.О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло. – Полтава, 2009. – 118 с.
- Малахова М.Я. Биохимические тесты регистрации поражения легких у обожженных / М.Я. Малахова, Д.А. Козулин, И.В. Шлык // Комбустиология. – 2001. – № 8. – С. 23-26.
- Нетюхайло Л.Г. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату «Кріохор» для її лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Л.Г. Нетюхайло. – Харків, 2007. – 34 с.
- Сухомлин Т.А. Зміни показників вуглеводного обміну в легеневій тканині щурів в умовах опікової хвороби / Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМКА. – 2013. – Т. 13, вип. 2 (42). – С. 227-229.
- Backer D. Lactate Production by the Lungs in Acute Lung Injury / D. Backer, J. Creteur, H. Zhang, M. Norrenberg, J.L. Vincent // Am J Respir Crit Care Med. – 1997. – Vol. 156. – P. 1099-1104.
- Nguyen H.B. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock / H.B. Nguyen, E.P. Rivers, B.P. Knoblich [et al.] // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 8. – P.1637-42.
- Okorie O.N. Lactate: biomarker and potential therapeutic target / O.N. Okorie, P. Dellinger // Crit Care Clin. – 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 299-326.

### **Реферат**

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЛИПИН НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ**

Сухомлин Т.А., Басараб Я.А.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, легкие, почки, пируват, лактат, липин

Статья посвящена изучению изменений углеводного обмена в легких и почках крыс при ожоговой болезни. Целью исследования было изучение влияния Липина на состояние углеводного обмена в легких и почках при ожоговой болезни. Ожоговую болезнь моделировали путем погружения задней конечности крыс в горячую воду на 7 сек. Липин вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг сразу после ожога. В гомогенате легких и почек для оценки углеводного обмена определяли уровень пировиноградной и молочной кислоты. В условиях ожоговой болезни в легких и почках крыс наблюдается повышение уровня лактата с одновременным снижением пирувата. Максимальный уровень молочной кислоты в легочной ткани был на 1-е сутки, что соответствует стадии ожогового шока, а в почечной ткани на 7-е сутки, стадию ранней токсемии. В дальнейшем показатель снизился, но превышал контроль. Также в легких и почках понижался уровень пировиноградной кислоты, особенно в период ожогового шока и ранней токсемии. При использовании Липина содержание пирувата было выше, чем без коррекции. Уровень лактата повышался, а потом постепенно возвращался к норме. Экспериментальная коррекция препаратом Липин привела к нормализации показателей углеводного обмена.

### **Summary**

**EFFECT OF PHARMACEUTICAL PREPARATION "LIPIN" ON INDICES OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN BURN DISEASE**

Sukhomlyn T.A., Basarab Ya. O.

Key words: modelled burn disease, lungs, kidneys, pyruvate, lactate, lipin.

This article is devoted to studying the changes in carbohydrate metabolism in the lungs and kidneys of rats in burn disease. The aim of the study was to investigate the influence of Lipin on carbohydrate metabolism in the lungs and kidneys in burn disease. Burn disease was simulated by immersing the rat's hind limb into hot water for 7 seconds. Lipin was administered intraperitoneally in a dose of 50 mg / kg immediately after the burn. Pyruvic and lactic acid in lung and kidney homogenate was evaluated to assess the characteristic of carbohydrate metabolism. In the conditions of burn disease an increase in lactate with the simultaneous decrease in pyruvate was observed in the lungs and kidneys of the rats. The maximum level of lactic acid in the lung tissue was registered on the 1<sup>st</sup> day that corresponded to the phase of burn shock, while in the renal tissue this was observed on the 7<sup>th</sup> day, the phase of early toxemia. Later the index decreased, but nevertheless exceeded the control. In the lungs and kidneys the concentration of pyruvic acid lowered, especially during early burn shock and toxemia. When Lipin was applied the pyruvate content was higher than without correction. The concentration of lactate increased, and then gradually returned to normal. Experimental correction by preparation "Lipin" led to normalization of carbohydrate metabolism.

УДК 611.12-092.9:613.86

Тимошенко А.В., Дяуленко Д.О., Коптев М.М.

## МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА СЕРЦЕ ЩУРА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою дослідження було вивчення морфо-функціональних змін у серці білих щурів після впливу гострого іммобілізаційного стресу. Експеримент було виконано на 20 білих щурах-самцях, з яких 10 зазнавали впливу експериментального стресу, а 10 складали контрольну групу. Для гістологічного дослідження мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. Було встановлено, що гострий іммобілізаційний стрес справляє виражений несприятливий вплив на структуру серця щура: викликає значні підендокардіальні крововиливи, повнокров'я судин гомомікроциркуляторного русла з явищами стазу крові, набряк інтерстицію міокарда.*

Ключові слова: серце, морфологія, стрес, щури.

*Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією і топографічною анатомією Вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія” „Визначення закономірностей морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень організму в нормі, експерименті та під дією зовнішніх чинників. Морфо-експериментальне обґрунтування дії нових хірургічних шовних матеріалів при використанні їх в клінічній практиці”, № держреєстрації 0113U001024.*

### Вступ

Стресові ситуації супроводжують людину протягом усього її життя. Про те, що викликані ними адаптаційні реакції можуть стати основою низки патологічних процесів у організмі, відомо ще з робіт Ганса Сельє [6]. Експериментальні дослідження, виконані на кафедрі медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією і топографічною анатомією довели несприятливий вплив іммобілізаційного стресу на дихальну систему щура, а саме на легені [2, 3, 4, 5]. Оскільки функції легень безпосередньо пов'язані з роботою серцево-судинної системи, метою нашого дослідження стало вивчення впливу стресу на серце.

### Мета дослідження

Оцінити на гістологічному рівні вплив гострого іммобілізаційного стресу на серце щура в експерименті.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження було виконано на 20 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 240-260 грам, віком 8-10 місяців. Першу, експериментальну групу, склали 10 тварин, які зазнавали впливу експериментального гострого іммобілізаційного стресу. Другу, контрольну групу складали 10 аналогічних інтактних щурів, які проживали у стандартних умовах віварію академії і не були залученими до проведення жодних інших експериментів чи дослідів.

Для відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу ненаркотизованих щурів іммобілізували у горизонтальному положенні на спині протягом 6 годин. Фіксація виконувалася за кінцівки, без ушкодження шкірних покривів та порушення гемоциркуляції. Експеримент проводився натщесерце з 9 до 15 години. Забій щурів проводили через 2 години після

завершення періоду фіксації. Декапітацію виконували під внутрішньоочеревинним тіопентал-натрієвим наркозом. Після розкриття грудної клітки проводився макроскопічний огляд її органів та забір матеріалу.

Для гістологічного дослідження серця щурів фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну. Після проведення через спирти зростаючої концентрації, шматочки легень поміщали в парафін за звичайною методикою. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Уся експериментальна частина дослідження була проведена згідно з вимогами міжнародних принципів „Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях” (Страсбург, 1985 р.) та відповідного закону України „Про захист тварин від жорстокого поводження” (№ 3446-IV від 21.02.2006 р., м. Київ) [1, 7].

### Результати досліджень та їх обговорення

Проведений після розтину огляд органів грудної клітки показав, що легені із серцем займають усю грудну порожнину щура. Стінки грудної порожнини вистелені парієтальним листком плеври. Кожна легень міститься у відокремленому плевральному мішку, утвореному вісцеральним листком. Серце зовні покрите перикардом, у порожнині якого містилася незначна кількість рідини. На дотик серце мало щільно-еластичну консистенцію. Усі його поверхні були гладенькими, блискучими, коричнево-вишневими. На розрізі тканина серця мала червоно-коричневий колір; у серцевих порожнинах містилася темно-червона рідка кров.

Проведене мікроскопічне дослідження показало, що у щурів контрольної групи серцева стінка утворена трьома оболонками: ендокардом, міокардом та епікардом. Ендокард є внутрішньою серцевою оболонкою, яка вистеляє ка-

мери серця. З внутрішньої сторони серця ендокард вистеляють полігональні клітини ендотелію, розміщеного на базальній мембрані. Підендотеліальний шар утворений малодиференційованими клітинами сполучної тканини. Глибше розміщується шар гладких м'язових клітин, які відділені від міокарду прошарком волокнистої сполучної тканини (рис. 1).

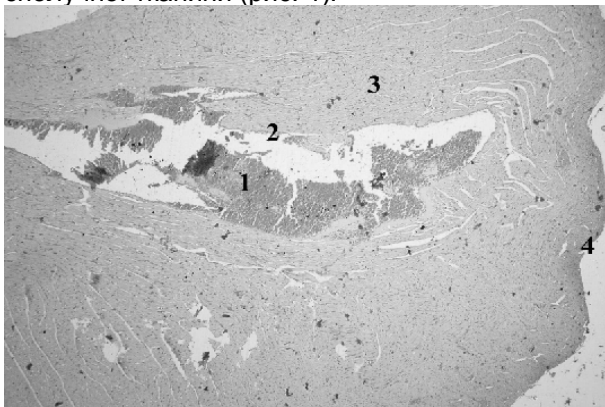


Рис. 1. Серце щура контрольної групи. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозином: Об.: 40: Ок.: 10: 1 – порожнина лівого шлуночка; 2 – ендокард; 3 – міокард; 4 – епікард.

Міокард складається із поперечнопосмугованих м'язових клітин, які щільно прилягають одна до одної, утворюючи пучки м'язових волокон. Між ними розміщені сполучнотканинні прошарки, у яких проходять численні судини (рис. 2).

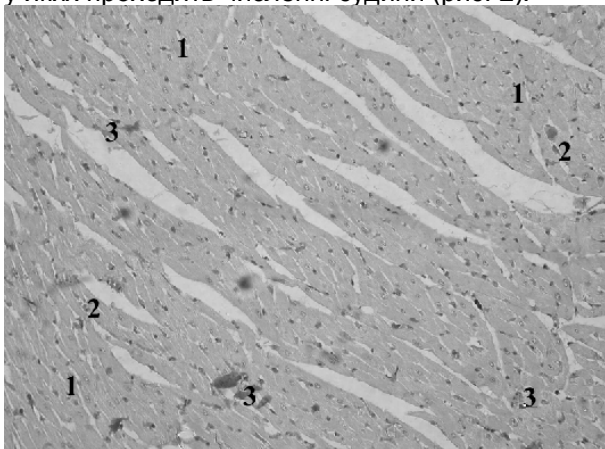


Рис. 2. Міокард щура контрольної групи. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозином: Об.: 100: Ок.: 10: 1 – кардіоміоцити; 2 – капіляр; 3 – сполучнотканинні прошарки.

Кардіоміоцити – витягнуті прямокутні клітини, які містять 1-2 ядра овальної або видовженої форми. Кількість кровоносних капілярів у інтерстицію міокарда велика, тому кожен кардіоміоцит контактує з кількома капілярами.

Зовнішня оболонка серцевої стінки – епікард, утворений тонкою сполучнотканинною пластинкою, яка щільно зростається з міокардом, а зовні покрита мезотелієм.

Під час проведення макроскопічного огляду серця у щурів, які зазнали стресового впливу, результатів, відмінних від контрольної групи виявлено не було.

Проте, гістологічне дослідження серця у тва-

рин експериментальної групи показало, що гострий іммобілізаційний стрес чинить несприятливий вплив на тканини серця у щурів.

Зміни в ендокарді проявлялися, насамперед, значними підендокардіальними крововиливами у всіх відділах серця з осередками відшарування клітин ендотелію (рис. 3).

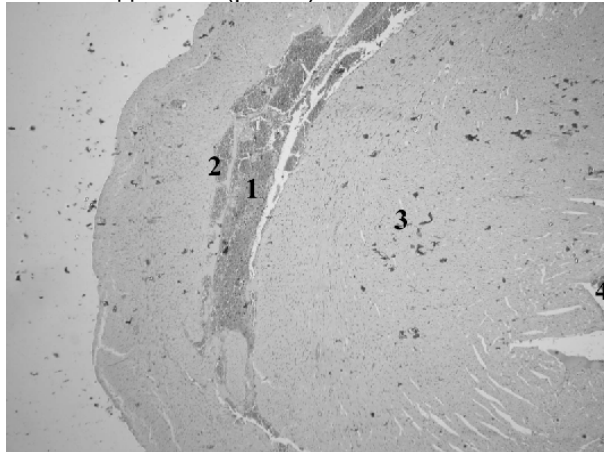


Рис. 3. Серце щура після відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозином: Об.: 40: Ок.: 10: 1 – порожнина правого шлуночка; 2 – крововиливи під ендокард; 3 – міокард; 4 – порожнина лівого шлуночка.

Тканина міокарду в щурів, які зазнали впливу гострого іммобілізаційного стресу, була повнокровою. Судини гемомікроциркуляторного русла серця були розширеними, з явищами стази крові – їхні просвіти були щільно заповнені еритроцитами, що злиплися. У сполучній тканині інтерстицію міокарда виявлялися ознаки набряку – набрякання колагенових і еластичних волокон, аморфної речовини (рис. 4).



Рис. 4. Міокард щура після відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозином: Об.: 40: Ок.: 10: 1 – повнокров'я судин міокарду; 2 – гіпергідратація інтерстицію міокарда.

Таким чином, проведене експериментальне дослідження доводить несприятливий вплив стресу на серце у щурів. Структурні зміни, які виникають при цьому, на нашу думку можуть стати основою для розвитку низки патологічних процесів серцево-судинної системи, а тому мо-

жна вважати морфологічно обґрунтованою роль стресу як фактора, що сприяє виникненню захворювань серця.

### Висновки

1. Гострий іммобілізаційний стрес справляє виражений несприятливий вплив на структуру серця щура.

2. На мікроскопічному рівні гострий іммобілізаційний стрес супроводжується значними субендокардіальними крововиливами, повнокров'ям судин мікроциркуляторного русла серця з явищами стази крові, набряком інтерстицію міокарда.

### Література

1. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3447 – IV від 21.02.2006. – К., 2006. – 18 с.

2. Коптев М.М. Морфологічна характеристика легень щурів, що зазнали впливу експериментального хронічного стресу / М.М. Коптев // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 1-2 (37-38). – С. 186-188.
3. Коптев М.М. Вплив гострого стресу на морфологію легень щурів / М.М. Коптев // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 4 (40). – С. 139-142.
4. Проніна О.М. Преморбідні зміни легеневої тканини внаслідок гострої стресової реакції в експерименті / О.М. Проніна, М.М. Коптев, С.І. Данильченко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2 (88), № 3. – С. 154-156.
5. Проніна О.М. Вплив експериментального хронічного стресу на легень щурів / О.М. Проніна, М.М. Коптев, Ю.В. Підмогильний [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 230-232.
6. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.

### Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА СЕРДЦЕ КРЫСЫ

Тимошенко А.В., Дяуленко Д.О., Коптев М.М.

Ключевые слова: сердце, морфология, стресс, крысы.

Целью исследования было изучение морфо-функциональных изменений в сердце белых крыс после воздействия острого иммобилизационного стресса. Эксперимент был выполнен на 20 белых крысах-самцах, из которых 10 подвергались воздействию экспериментального стресса, а 10 составляли контрольную группу. Для гистологического исследования микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином. Было установлено, что острый иммобилизационный стресс оказывает выраженный неблагоприятное воздействие на структуру сердца крысы: вызывает значительные подэндокардиальные кровоизлияния, полнокровие сосудов гемомикроциркуляторного русла с явлениями стаза крови, отек интерстиция миокарда.

### Summary

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF EFFECTS PRODUCED BY ACUTE IMMOBILIZATION STRESS ON HEART OF RAT

Tymoshenko A.V., Dyaulenko D. A., Koptev M. M.

Key words: heart, morphology, stress, rats.

The aim of the study was to investigate morphological and functional changes in the heart of rats exposed to acute immobilization stress. The experiment was performed on 20 white male rats, 10 of which are exposed to experimental stress, and 10 made up the control group. For following histological study the specimens were stained with hematoxylin and eosin. It was found out that acute immobilization stress produced marked adverse effect on the structure of the heart of rats: it caused massive subendocardial hemorrhages, vascular plethora of microcirculatory bed with the signs of blood stasis, swelling of the myocardial interstitium.

УДК 616.24-018-06:577.118:613.32(043.5)

Тимошенко О.О., Масленко Г.О., Ткач Г.Ф.

## ЗМІНИ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА МІКРОСКОПІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПОСМУГОВАНИХ М'ЯЗІВ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Сумський державний університет

Одними з найбільш небезпечних екзополютантів з погляду на токсичність та розповсюдженість на території України є важкі метали та їх солі. Проте на сьогодні майже відсутні дані про зміни, що відбуваються у посмугованих м'язах у відповідь на токсичний вплив комбінації солей металів. Саме тому метою нашого дослідження стало вивчити динаміку змін хімічного складу та характер структурних перетворень скелетної мускулатури білих щурів дорослого віку за умов вживання підвищених концентрацій солей свинцю, міді та марганцю. Проведення експерименту здійснювали на 36 білих безпородних щурах. Вивчення концентрації хімічних елементів у посмугованих м'язах виконували за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С115-М1, КАС-120.1 (Україна). Дослідження мікропрепаратів проводили з використанням світлового мікроскопа Olympus BH-2 (Японія). У результаті проведеного експерименту виявлено, що потрапляння в організм експериментальних щурів солей міді, свинцю та марганцю зумовлює накопичення іонів відповідних металів у скелетних м'язах. Значне підвищення концентрації міді, свинцю та марганцю призводить до набрякових змін та активації склеротичних і атрофічних процесів у посмугованій мускулатурі щурів зрілого віку, що проявляється на мікроскопічному рівні зростанням діаметру м'язових клітин, площі попереченого перетину м'язових волокон, збільшенням ширини сполучнотканинних прошарків.

Ключові слова: посмуговані м'язи, солі важких металів, гістологічна структура, щури.

Дослідження виконано згідно плану наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри анатомії людини Сумського державного університету "Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції" (номер державної реєстрації 0113U001347).

### Вступ

Одним з небажаних наслідків діяльності людини на Землі є забруднення навколишнього середовища, що являє собою результат прогресу та стрімкого технічного розвитку [1]. Потрапляння в навколишнє середовище або виникнення в ньому нових, звичайно не характерних фізичних, хімічних і біологічних агентів або перевищення їх природного середньорічного рівня невідмінно призводить до негативних впливів на організми живих істот [2]. Вивчення механізму таких впливів на біологічні організми та виявлення змін, що розвиваються в них у відповідь на інтоксикацію дають змогу виявляти можливі механізми захисту та боротьби з пошкоджувальною дією зовнішніх чинників. Одними з найбільш небезпечних екзополютантів з погляду на токсичність та розповсюдженість на території України та інших країн світу безперечно є важкі метали та їх солі [3]. За останні десятиліття були проведені численні роботи по вивченню впливу зазначених токсинів на легені, серце, нирки, головний мозок та інші органи і системи [4,5,6,7]. І лише в останні роки у світовій літературі почали з'являтися публікації, присвячені дослідженню впливу важких металів на скелетні м'язи [8,9,10]. Проте на сьогодні майже відсутні дані про зміни, що відбуваються у посмугованих м'язах у відповідь на токсичний вплив комбінації солей металів, що надходять до організму через шлунково-кишковий тракт. Саме на вирішення цієї проблеми і направлена наша робота.

### Мета дослідження

Вивчити динаміку змін хімічного складу та ха-

рактер структурних перетворень скелетної мускулатури білих щурів дорослого віку за умов вживання підвищених концентрацій солей свинцю, міді та марганцю.

### Матеріали та методи дослідження

Проведення експерименту здійснювали на 36 білих безпородних щурах. Тварин розділяли на дослідну та контрольну групи (по 18 щурів відповідно). Протягом 90 діб істотам піддослідної групи давали питну воду з додаванням  $MnSO_4 \times 5H_2O$  (5 мг/л),  $Pb(NO_3)_2$  (3 мг/л) та  $CuSO_4$  (20 мг/л), що відповідає водоймам Середино-Будського району Сумської області. Тварини групи контролю під час всього дослідження вживали звичайну питну воду. Через кожні 30 діб проводили забій шести щурів з кожної групи шляхом декапітації під ефірним наркозом. Для вивчення брали латеральну головку триголового м'яза литки. Визначення концентрації хімічних елементів у посмугованих м'язах здійснювали за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С115-М1, КАС-120.1 (Україна) та спеціальної обчислювальної електронної програми до нього «AAS SPEK». Фарбування гістологічних препаратів виконували за Малорі та гематоксиліном і еозином. Вивчення мікропрепаратів проводили з використанням світлового мікроскопа Olympus BH-2 (Японія) (біокуляр  $\times 10$ ,  $\times 15$ , об'єктиви  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ) та за допомогою універсальної обчислювальної програми «Відео Розмер 5.0» та «Відео Тест 5.0» («Селмі», Суми).

Проводили визначення вмісту Cu, Zn, Pb, Fe, Mn, Cr та вивчення таких морфометричних па-

раметрів: діаметр м'язового волокна (ДМВ), ширина ендомізії (ШЕ), ширина перимізії (ШП), площа поперечного перетину м'язового волокна (ПППВ), кількість ядер міосимпласту на одиницю площі (КЯМ), діаметр капіляру (ДК), діаметр венули (ДВ) та діаметр артеріоли (ДА). Також проводили обчислення артеріоло-венулярного коефіцієнту (АВК).

Для статистичного опрацювання отриманих результатів використовували програму SPSS-15. Достовірність відмінностей визначали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні (U). При цьому значення  $p < 0,05$  вважали статис-

тично достовірним.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вживання зрілими щурами води із вмістом солей міді, свинцю та марганцю протягом одного місяця призвело до певних достовірних мікроскопічних змін, зокрема до збільшення ШП на 4,07% ( $p < 0,05$ ), ПППВ на 4,48% ( $p < 0,05$ ), ДА на 5,23% ( $p < 0,05$ ), якщо порівнювати з контрольною серією тварин. Зміни інших мікоморфометричних параметрів не перетнули межі статистичної значимості (табл. 1).

Таблиця 1  
Результати дослідження м'язової тканини щурів зрілого віку, що отримували солі важких металів, ( $M \pm m$ ),  $n=6$

Показник	30-та доба		60-та доба		90-та доба	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
ДМВ, мкм	17,61±0,24	18,01±0,24	18,33±0,26	19,07±0,21	19,05±0,27	20,53±0,19*
ШЕ, мкм	2,77±0,12	2,90±0,14	2,89±0,11	3,18±0,08*	3,01±0,09	3,56±0,11*
ШП, мкм	32,12±0,34	34,13±0,22*	34,21±0,26	36,56±0,29*	34,99±0,31	38,79±0,21*
ПППВ, мкм <sup>2</sup>	243,56±1,12	254,49±1,29*	263,81±1,24	285,85±1,41*	285,02±1,07	331,03±1,16*
КЯМ	144,33±1,14	144,33±1,43	151,65±1,53	150,55±1,27	158,18±1,41	157,15±1,34
ДК, мкм	6,11±0,13	5,70±0,22	6,43±0,16	5,77±0,12*	6,87±0,25	5,95±0,11*
ДВ, мкм	21,88±0,23	23,02±0,28*	22,57±0,28	24,48±0,33*	22,87±0,32	25,26±0,27*
ДА, мкм	16,98±0,24	16,64±0,23	17,24±0,22	16,62±0,26	17,47±0,29	16,51±0,17*
АВК	0,776±0,01	0,723±0,011	0,763±0,009	0,678±0,014*	0,763±0,011	0,653±0,012*

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$ .

Аналіз хімічного складу скелетних м'язів щурів зрілого віку після першого місяця дослідження виявив зростання вмісту тих елементів, солі яких в надмірній кількості надходили до організму тварин. Концентрація міді зросла до  $1,9170 \pm 0,0246$  мкг/г (на 9,27%,  $p < 0,05$ ), свинцю – до

$0,1897 \pm 0,0012$  мкг/г (на 10,24%,  $p < 0,05$ ), марганцю – до  $0,8246 \pm 0,0019$  мкг/г (на 5,44%,  $p < 0,05$ ). Вміст цинку становив  $24,1288 \pm 0,2011$  мкг/г, заліза –  $33,1027 \pm 0,3196$  мкг/г, хрому –  $0,0153 \pm 0,00022$  мкг/г. Однак відповідні зміни не мали статистичної значимості (рис. 1).

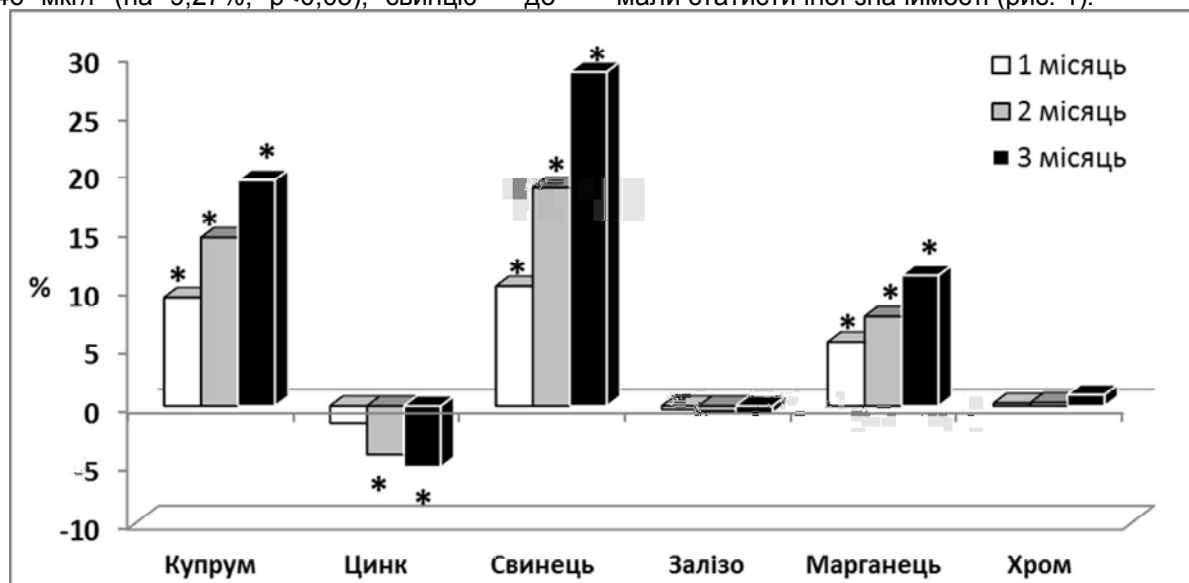


Рис 1. Відсоткове співвідношення вмісту важких металів у скелетних м'язах щурів зрілого віку за умов вживання солей Pb, Cu та Mn через 1, 2 і 3 місяці досліджень. \* – хімічні елементи, концентрація яких у скелетній мускулатурі експериментальних щурів достовірно відрізняється від такої в інтактних тварин.

Проведене вивчення препаратів латеральної головки триголового м'яза литки щурів зрілого віку після другого місяця експерименту виявило наявність у перимізії та ендомізії поодиноких лімфоїдно-плазмоцитарних інфільтратів. Самі ж сполучнотканинні прошарки були розширеними,

містили значну кількість повнокрівних судин. М'язові волокна у пучках розташовувалися компактно, виглядали набряклими, мали незмінний колір. Ядра міосимпласту візуалізувались чітко (рис. 2).

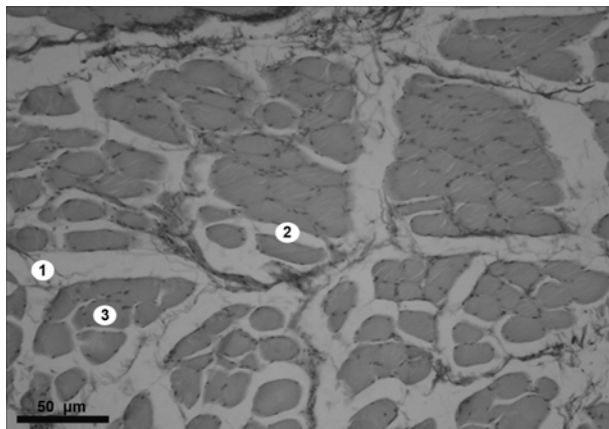


Рис. 2. Гістоструктура латеральної головки трикутного м'яза литки щура зрілого віку після 2-го місяця експерименту (поперечний зріз). Явища набряку та розширення сполучнотканинних прошарків і м'язових волокон. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1 – перимізій; 2 – ендомізій; 3 – м'язове волокно.

Зміни морфометричних показників після 60-ти діб експерименту були більш вираженими. ШЕ та ШП збільшились на 10,14% і 8,32% відповідно ( $p < 0,05$ ). Діаметр м'язового волокна зріс на 4,08%, проте показник  $r$  при статистичному аналізі з використанням критерію Манна-Уїтні був більшим за 0,05. ПППВ на даному етапі дослідження була на 8,32% ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у відповідному контролі. КЯМ майже не змінилась і становила  $150,55 \pm 1,27$  ( $p > 0,05$ ). Морфометрія судинного компоненту литкового м'яза зрілих щурів виявила достовірне зменшення ДК на 10,17% ( $p < 0,05$ ). ДА у дослідних зразках також був меншим, ніж в інтактній групі (на 3,59%), однак це не мало статистичної достовірності. Натомість ДВ значимо зріс на 8,47 ( $p < 0,05$ ). І, як результат, АВК в експериментальних тварин зменшився на 11,12% ( $p < 0,001$ ), якщо порівнювати з контрольними щурами (табл. 1).

Вивчення мікроелементного складу посмугованих м'язів зрілих щурів після двох місяців експерименту виявило поглиблення змін, які спостерігались у тварин після першого місяця дослідження. Вміст міді збільшився на 14,42% (до  $2,0273 \pm 0,0198$  мкг/г, ( $p < 0,001$ ), свинцю – на 18,64% (до  $0,2041 \pm 0,0023$  мкг/г, ( $p < 0,001$ ), марганцю – на 7,63 (до  $0,8534 \pm 0,0023$  мкг/г, ( $p < 0,05$ ). Достовірно меншою стала концентрація цинку –  $23,6468 \pm 0,1994$  мкг/г (на 4,16%, ( $p < 0,05$ ) (рис.1). Як і раніше, показники вмісту хрому та заліза лишилися практично сталими ( $0,0154 \pm 0,00029$  мкг/г і  $33,1464 \pm 0,2567$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно).

Під час вивчення зразків латеральної головки литкового м'яза щурів після третього місяця експерименту відзначалась набряклість та розширення сполучнотканинних прошарків та м'язових волокон, хвилюподібна деформація їхнього контуру (рис. 3). Візуалізувалось розширення венул за рахунок порушення венозного відтоку, місцями відмічались крапкові крововиливи.

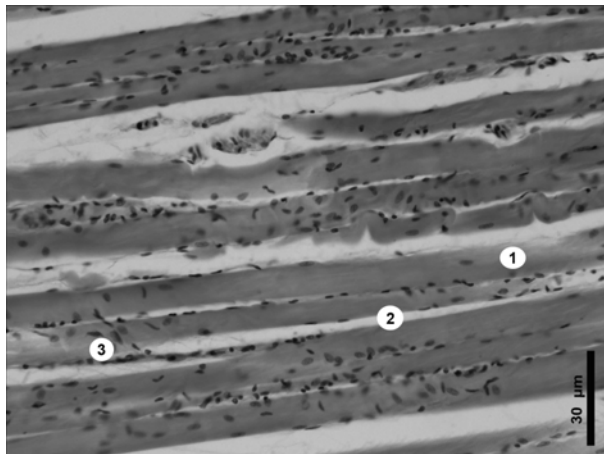


Рис. 3. Гістоструктура латеральної головки трикутного м'яза литки щура зрілого віку після 3-го місяця експерименту (поздовжній зріз). Деформація контуру м'язових волокон та розширення сполучнотканинних прошарків. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1 – м'язове волокно; 2 – ендомізій; 3 – ядра міосимпласту.

Серед мікроморфометричних показників лише КЯМ лишився практично незмінним у посмугованих м'язах зрілих щурів. ДМВ виявився на 7,77% ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у контрольній групі. Показник ШЕ та ШП були на 18,37% та 10,87% ( $p < 0,05$ ) відповідно більше, ніж в інтактних щурів. Значення ПППВ збільшилось на 16,14% ( $p < 0,001$ ). Морфометрія судин литкового м'яза виявила зменшення ДК (на 13,29% ( $p < 0,001$ ) та ДА – на 5,46% ( $p < 0,05$ ). ДВ збільшився на 10,46% ( $p < 0,001$ ). Зміни морфометричних показників дрібних судин призвели до суттєвого зменшення АВК на 14,41% ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Хімічний аналіз литкового м'яза зрілих щурів після трьох місяців експерименту виявив ті ж самі тенденції змін мікроелементного складу, що і на попередньому етапі дослідження. Проте вони були більш значимими. Вміст міді зріс до  $2,1075 \pm 0,0302$  мкг/г, на 19,28% ( $p < 0,001$ ), свинцю – до  $0,2213 \pm 0,0031$  мкг/г, на 28,59% ( $p < 0,001$ ), марганцю – до  $0,8823 \pm 0,0022$  мкг/г, на 11,16% ( $p < 0,001$ ). Концентрація цинку знизилась до  $23,1494 \pm 0,1307$  мкг/г, на 5,21%, ( $p < 0,05$ ). Показники вмісту феруму і хрому склали  $33,1407 \pm 0,2756$  мкг/г та  $0,0150 \pm 0,00021$  мкг/г ( $p > 0,05$ ) відповідно, що суттєво не відрізнялось від подібних значень у групі порівняння (рис. 1).

### Висновки

Таким чином, потрапляння в організм експериментальних щурів солей міді, свинцю та марганцю зумовлює накопичення іонів відповідних металів у скелетних м'язах. Поряд з цим спостерігається зменшення вмісту цинку. Виразеність змін вмісту хімічних елементів та структурної перебудови посмугованих м'язів у тварин зрілого віку пропорційне терміну дії полютантів на організм.

Значне підвищення концентрації міді, свинцю та марганцю призводить до набрякових змін та активації склеротичних і атрофічних процесів у

посмугованій мускулатурі щурів. Максимальні зміни розвиваються у кінці терміну експерименту, що проявляється посиленням розвитком набрякових, склеротичних та дегенеративних процесів – зростанням діаметру м'язових клітин, площі попереченого перетину м'язових волокон, збільшенням ширини сполучнотканинних прошарків, повнокрів'ям та розширенням стромальних судин.

У подальшому планується вивчення впливу солей важких металів та їх комбінацій на будову скелетних м'язів щурів різних вікових груп на ультрамікроскопічному рівні та пошуки можливих шляхів корекції відповідних змін з використанням медичних препаратів.

### Література

1. Tchounwou P.B. Heavy metal toxicity and the environment / P.B. Tchounwou, C.G. Yedjou, A.K. Patlolla [et al.] // *EXS*. – 2012. – V. 101. – P. 133-164.
2. Mitchell R.B. International environmental agreements: a survey of their features, formation and effects / R.B. Mitchell // *Annual Review of Environment and Resources*. – 2003. – V. 28. – P. 429-461.

3. Гінч О.В. Радіаційна обстановка на Сумщині / О.В. Гінч, Ю.В. Кук // *Стан природного середовища та проблеми його охорони на Сумщині*. – Суми: Джерело. – 1997. – С. 44-52.
4. Корбакова А.И. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Сорокина, Н.Н. Молодкина [и др.] // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2001. – № 5. – С. 29-34.
5. Сікора В.З. Морфологічні перетворення легеневої тканини під впливом екзогенних чинників (літературний огляд) / В.З. Сікора, А.Д. Волкогон // *Вісник Сумського державного університету*. – 2007. – № 2. – С. 12-21.
6. Meng Z. Cell morphological ultrastructural changes in various organs from mice exposed by inhalation to sulfur dioxide / Z. Meng, Y. Liu // *Inhalation Toxicology*. – 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 543-551.
7. Reykdal O. Cadmium, mercury, iron, copper, manganese and zinc in the liver and kidney of the Icelandic lamb / O. Reykdal, A. Thorlacius // *Food Addit. Contam.* – 2001. – № 18(11). – P. 960-969.
8. Enli Ya. Cadmium intoxication of pregnant rats and fetuses: interactions of copper supplementation / Ya. Enli, S. Turgut, O. Oztekin [et al.] // *Archives of medical research*. – 2010. – V. 41. – P. 7-13.
9. Dewanjee S. Toxic effects of lead exposure in Wistar rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of edible jute (*Corchorus olitorius*) leaves / S. Dewanjee, R. Sahu, S. Karmakar [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2013. – V. 55. – P. 78-91.
10. Wu J-P. Metallothionein induction and heavy metal accumulation in white shrimp *Litopenaeus vannamei* exposed to cadmium and zinc / J-P. Wu, H-C. Chen // *Comparative Biochemistry and Physiology*. – 2005. – V. 140. – P. 383-394.

### Резюме

ИЗМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТЫХ МЫШЦ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНИЗМ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Тимошенко А.А., Масленко А.А., Ткач Г.Ф.

Ключевые слова: поперечно-полосатые мышцы, соли тяжелых металлов, гистологическая структура, крысы.

Одними из наиболее опасных экзополлютантов с точки зрения токсичности и распространения на территории Украины являются тяжелые металлы и их соли. Однако на сегодня почти отсутствуют данные об изменениях, происходящих в поперечно-полосатых мышцах в ответ на токсическое воздействие комбинации солей металлов. Именно поэтому целью нашего исследования стало изучить динамику изменений химического состава и характер структурных преобразований скелетной мускулатуры белых крыс взрослого возраста в условиях применения повышенных концентраций солей свинца, меди и марганца. Эксперимент проводили на 36 белых беспородных крысах. Изучение концентрации химических элементов в поперечно-полосатых мышцах выполняли с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра C115-M1, КАС-120.1 (Украина). Исследование микропрепаратов проводили с использованием светового микроскопа Olympus BH-2 (Япония). В результате проведенного эксперимента выявлено, что попадание в организм экспериментальных крыс солей меди, свинца и марганца вызывает накопление ионов соответствующих металлов в скелетных мышцах. Значительное повышение концентрации меди, свинца и марганца приводит к развитию отчетливых изменений и активации склеротических и атрофических процессов в поперечно-полосатой мускулатуре крыс зрелого возраста, что проявляется на микроскопическом уровне ростом диаметра мышечных клеток, площади поперечного сечения мышечных волокон, увеличением ширины соединительнотканых прослоек.

### Summary

CHANGES IN CHEMICAL COMPOSITION AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF STRIATED MUSCULATURE IN WHITE RATS UNDER OF SALEXPOSURE TO SALTS OF HEAVY METALS

Tymoshenko A.A., Maslenko A.A., Tkach G.F.

Key words: salts, lead, copper and manganese, striated musculature.

One of the most dangerous exopollutants in terms of toxicity and spreading in Ukraine are heavy metals and their salts. However, to date almost no data about changes occurring in striated muscles in response to the toxic effects produced by the combination of metal salts. Therefore the aim of our study was to investigate the dynamics of changes which occur in the chemical composition and the character of the structural transformations in the skeletal muscles of mature white rats in conditions of higher concentrations of salts of lead, copper and manganese. The experiment involved on 36 white mongrel rats. The study of the concentration of chemical elements in the striated muscles was performed by applying atomic absorption spectrophotometer C115-M1, CAS-120.1 (Ukraine). Microscopy of mounts was performed by a light microscope Olympus BH-2 (Japan). The experiments revealed that intake salts of copper, lead and manganese by rats caused the accumulation of respective metals in skeletal muscle. A significant increase in the concentration of copper, lead and manganese leads to the development of edematous changes and activation of sclerotic and atrophic processes in the striated muscle of mature rats, which is manifested at the microscopic level by increasing the diameter of the muscle cells, the cross sectional area of muscle fibers, and by increasing the width of the connective tissue sublayers.

УДК 616.24-006.61-091

**Филенко Б.М.**

## **ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ З ОРОГОВІННЯМ: МІТОТИЧНИЙ РЕЖИМ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Рак легень тривалий час залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Відомо, що злоякісні пухлини характеризуються клітинним та ядерним поліморфізмом, що виникає при порушенні нормального перебігу мітозу. Відомості, що стосуються патології мітозу в пухлинах людини, нечисленні. Метою було вивчення мітотичного режиму та проліферативної активності плоскоклітинного раку легень з ороговінням периферичної та центральної локалізації. Проведені дослідження свідчать, що плоскоклітинний рак легень з ороговінням характеризується високим мітотичним індексом, що складає 13,5 % та переважанням патологічних мітозів в метафазу. Провідними формами патології мітозів були К-мітоз, відставання хромосом та їх фрагментів, моноцентричний мітоз, порожниста метафаза, трьохгрупова метафаза та багатополосний мітоз.*

Ключові слова: рак легень, мітотичний режим, патологія мітозів.

*Робота є фрагментом НДР «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», № держреєстрації 0110U008151.*

### **Вступ**

Рак легень, захворюваність якого невтримно зростає з початку ХХ сторіччя, тривалий час залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Так, у 1912 році Adler із співавт. описали всього 374 випадки цього злоякісного новоутворення, а в 2009 році у світі зареєстровано більше 1,3 млн хворих раком легень, що склало 12% всіх випадків злоякісних пухлин. В Україні в структурі контингентів хворих, що перебували на обліку в кінці 2011 року, найбільшу питому вагу складають хворі саме на злоякісні новоутворення легень (7,5% - у чоловіків та 1,4% - у жінок) та зареєстровано більше 16 тис. випадків. В Полтавській області загальна кількість хворих з пухлинами цієї локалізації в 2011 році сягає 557 чоловік, що складає значний відсоток у порівнянні, наприклад, з Тернопільською (338 випадків), Закарпатською (355 випадків), Волинською (245 випадків) областями [2,9,5]. Смертність від раку легень займає перше місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень.

Відомо, що злоякісні пухлини характеризуються клітинним та ядерним поліморфізмом. Провідним механізмом цього є порушення нормального перебігу мітозу, тобто виникнення патологічних мітозів, що призводить до хромосомних мутацій і нерівномірного розподілу генетичного матеріалу між дочірніми ядрами [3,6,8,10]. Внаслідок цього утворюються дочірні анеуплоїдні та поліплоїдні інтерфазні клітини [7].

Існують різні класифікації патології мітозів, та в наш час вони мають лише історичне значення. Найбільш повною за набором морфологічних форм патології мітозу та за доцільністю поєднання їх у групи на основі загальних цитохімічних та цитофізіологічних механізмів виникнення є класифікація, запропонована Й.О. Аловим та доповнена І.О. Казанцевою [1,4].

Відомості, що стосуються патології мітозу в пухлинах людини, нечисленні. Дані мітотичного режиму плоскоклітинного раку легень з орого-

вінням в доступній літературі неповні та потребують більш детального дослідження.

### **Мета**

Вивчити мітотичний режим та проліферативну активність плоскоклітинного раку легень з ороговінням периферичної та центральної локалізації.

### **Матеріали та методи дослідження**

Морфологічні дослідження проводились на післяопераційному матеріалі 12 хворих на плоскоклітинний рак легень з ороговінням периферичної локалізації та 15 хворих з центральною локалізацією пухлини. Після сегментарного розтину бронхів видалених доль та сегментів легень брали шматочки з різних ділянок пухлини, які фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну з наступною парафіноюю проводкою. З одержаних блоків робили серійні зрізи товщиною 7-10 мкм, які забарвлювалися гематоксиліном та еозином. Вивчення забарвлених препаратів проводилось на цифровому світловому мікроскопі фірми «Olympus BX-41» з використанням об'єктивів Ч10, Ч20, Ч40, Ч100, а їх фотозйомка – на цифрову фотокамеру фірми «Olympus C 4040».

Вивчення мітотичного режиму проводили в зоні проліферації пухлинних комплексів, що є ідентичними для центральної та периферичної локалізації пухлини [11]. В мітотичних клітинах плоскоклітинного раку легень досліджували: а) мітотичний індекс пухлини (кількість мітозів на 1000 клітин виражений в промілях %); б) відсоткове співвідношення клітин, які діляться і знаходяться на різних стадіях мітозу; в) відносну кількість всіх патологічних мітозів, виражену в процентах до загальної кількості мітозів; г) відносну кількість окремих різновидів патології мітозів.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Виходячи з вищезазначених методик морфологічних досліджень, були визначені об'єкти-

вні характерні особливості плоскоклітинного раку легень з ороговінням.

Мітотична активність плоскоклітинного раку легень з ороговінням склала 13,5 %, що незначно перевищує показники літературних даних та може бути пояснене прицільним підрахунком мітозів в зоні проліферації, яка характеризується наявністю клітин в стадії поділу.

Наступний показник – це процентне співвідношення фаз нормального мітозу. При диференційованому плоскоклітинному раку легень має місце переважання мітотичних клітин, які знаходяться переважно в метафазі мітозу (80,74%), при порівняно невеликому процентному співвідношенні інших форм мітозу: профазі – 8,15%, анафазі – 8,89%, телофазі – 2,22%.

Проведено вивчення різних форм патології

мітозів в окремих фазах мітотичного циклу з визначенням їх відсоткового співвідношення. При цьому враховувався механізм виникнення патології мітозів. За основу була прийнята класифікація І.А. Алова та І.О. Казанцевої.

Відносна кількість всіх патологічних мітозів при плоскоклітинному раку легень з ороговінням складає 58,5 % від загальної кількості мітозів виявлених в пухлинних клітинах (Таблиця).

В подальшому визначалися провідні форми патології мітозів в окремих фазах мітотичного циклу. При даному типі раку патологічні мітози частіше зустрічались в метафазу мітозу та характеризувались такими формами патології, як К-мітози, відставання хромосом та їх фрагментів, моноцентричний мітоз, порожниста метафаза, 3-х групова метафаза та багатополіусний мітоз.

Таблиця

Мітотичний режим плоскоклітинного раку легень з ороговінням

ПЗРЛ	Група спостереження	Мітотичний індекс, %	Співвідношення фаз мітозу, %				Патологічні мітози, %	Різні форми патологічних мітозів, %									
			Профаза	Метафаза	Анафаза	Телофаза		Відставання хромосом та їх фрагментів		Розсіювання хромосом та їх фрагментів	Трьохгрупова метафаза	Багатополіусний мітоз	Моноцентричний мітоз	Порожниста метафаза	Асиметричний мітоз	К-мітози	Інші форми патології мітозів
								Метафаза	Анафаза								
13,5			8,15	80,74	8,89	2,22	58,5	11,85	0,74	4,44	1,77	0,74	6,67	5,92	5,18	20,0	1,48

К-мітоз зустрічався у 20,0% випадків серед всіх патологічних мітозів. Ця патологія пов'язана з пошкодженням мітотичного апарату та характеризується склеюванням гіперспіралізованих хромосом з утворенням кулеподібної грудки. Наслідками К-мітозу можуть бути загибель клітини або завершення мітозу з утворенням одного поліплоїдного ядра (Рис. 1).

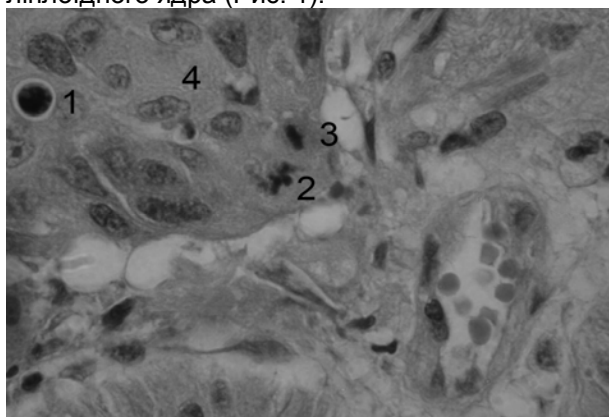


Рис. 1. Патологічні мітози при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.

1. К-мітоз зі злипанням хромосом.
2. Багатополіусний мітоз з відставанням хромосом.
3. Нормальна метафазна пластинка.
4. Атипові ракові клітини. Відставання хромосом та їх фрагментів в метафазу складало 11,85 % від загальної

кількості патологічних мітозів. Дана патологія виникає внаслідок пошкодження хромосом в ділянці кінетохора та призводить до нерівномірного розподілу хромосом з утворенням анеуплоїдних дочірніх клітин.

Моноцентричний мітоз зустрічався з частотою 6,67 % та характеризувався утворенням півмісяцевої метафазної пластинки, що виникає внаслідок порушення розподілу центріолей та утворенням одного веретина поділу. Завершенням такого мітозу є утворення одного поліплоїдного ядра, що виникає внаслідок порушення розділення сестринських хроматид (Рис. 3).

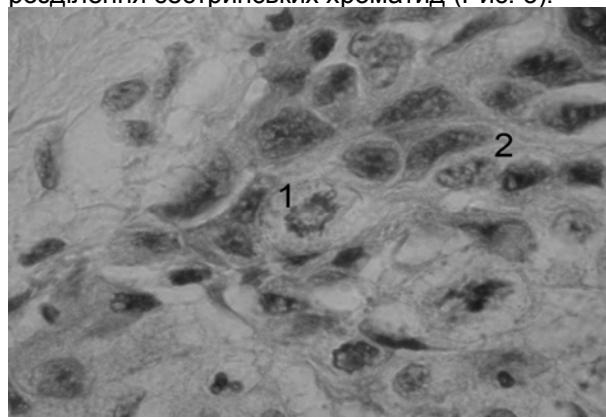


Рис. 2. Порожниста метафаза при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.

Порожниста метафаза. 2. Атипові ракові клітини.

Порожниста метафаза представлена метафазною пластинкою, утвореною кільцем хромосом по периферії веретина поділу. Зустрічається в 5,92 % випадків серед всіх форм патологічних мітозів (Рис. 2).

Багатополіусний мітоз та трьохгрупова метафаза зустрічаються відповідно в 0,74 та 1,48 % випадків.

Згідно з літературними даними, виникнення багатополіусного мітозу пов'язане з аномалією розділення і розходження центріолей, що призводить до утворення трьох та більше поліусів поділу. Наслідком багатополіусних мітозів є утворення анеуплоїдних клітин (рис. 1).

Трьохгрупова метафаза характеризується наявністю основної екваторіальної пластинки та двох додаткових груп хромосом на полюсах. Дана форма патології мітозу виникає в результаті відставання хромосом під час метакінезу, пов'язаного з пошкодженням кінетохору або з дезорганізацією окремих ниток веретена поділу. Внаслідок трьохгрупової метафази утворюються анеуплоїдні клітини.

Патологія мітозу в анафазу характеризується переважанням асиметричних мітозів, що складають 5,18 %.

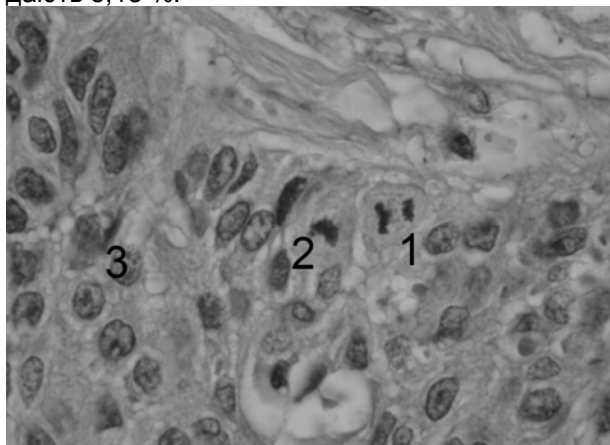


Рис. 3. Патологічні мітози при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. 36. Об. 4100, ок. 410.

1. Асиметричний мітоз. 2. Моноцентричний мітоз. 3. Атипові ракові клітини.

Асиметричний мітоз виникає внаслідок нерівномірного розвитку веретина поділу, що призводить до розподілу хромосом з утворенням гіпотетично гіпердиплоїдних ядер (Рис. 3).

Продовженням аномальної поведінки хромосом та пошкодження мітотичного апарату в анафазу мітозу є відставання хромосом та їх фрагментів при розходженні. Воно становило

0,74 %. При даній формі спостерігалось два полюси поділу, де локалізувались дочірні хромосоми з розташованими поряд хромосомами або їх фрагментами.

Для плоскоклітинного раку легень з ороговінням характерна наявність розсіювання хромосом та їх фрагментів в профазі мітозу. Дана патологія зустрічається в 4,44 % випадків та мала вигляд поодиноких або багаточисельних хромосом та їх фрагментів, які були хаотично розсіяні по всій цитоплазмі пухлинних клітин.

Отже, проведені дослідження свідчать, що при плоскоклітинному раку легень з ороговінням внаслідок патології мітозів виникає поліморфізм ракових клітин та є непрямим свідченням канцерогенезу.

## Висновки

Плоскоклітинний рак легень з ороговінням характеризується високим мітотичним індексом, що складає 13,5 % та переважанням патологічних мітозів в метафазу. Провідними формами патології мітозів були К-мітоз, відставання хромосом та їх фрагментів, моноцентричний мітоз, порожниста метафаза, трьохгрупова метафаза та багатополіусний мітоз, що призводять до анеуплоїдії та поліплоїдії.

## Література

1. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза / И.А. Алов. – М.: Медицина, 1972. – 264 с.
2. Барчук А.А. Скрининг рака легкого / Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 7-12.
3. Гасюк А.П. Патология митозів як допоміжний метод діагностики різних гістогенетичних типів пухлин / А.П. Гасюк, Б.М. Филенко, Н.В. Ройко [та ін.] // Український медичний альманах. – 2013. – Том. 16, № 3. – С. 22-23.
4. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека / И.А. Казанцева. – Новосибирск: Наука, 1981. – 144 с.
5. Колесник А.П. Анализ популяции больных раком легкого в Запорожской области с 2002 по 2008 год / А.П. Колесник, А.И. Горбенко, А.И. Шевченко [и др.] // Патология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 30-33.
6. Копнин Б.П. Нестабильность генома и онтогенез / Б.П. Копнин // Молекулярная биология. – 2007. – № 2, Т. 41. – С. 369-381.
7. Ройко Н.В. Патология митозів при пухлинах різної локалізації / Н.В. Ройко, Б.М. Филенко, Д.Є. Ніколенко [и др.] // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (38). – С. 213-215.
8. Рубцов Н.Б. Цитогенетическая диагностика онкологических заболеваний / Н.Б. Рубцов, Т.В. Карамышева // Клиническая онкология и гематология – 2000. – № 2. – С. 7-21.
9. Бюлетень національного канцер-реєстру України / [З.П. Федоренко, Ю.И. Михайлович, Л.О. Гулак та ін.]. – Київ, 2013. – № 14. – 120 с.
10. A new theory of the origin of cancer: quantum coherent entanglement, centrioles, mitosis, and differentiation / S.R. Hameroff URL: <http://www.consciousness.arizona.edu/hameroff>.
11. Boyko M.G. Histotopographic Features of Squamous Cell Lung Cancer with Keratinization against Cicatrix / M.G. Boyko, D.M. Boyko, B.M. Filenko // World of Medicine and Biology. – 2014. – № 2 (44). – С. 103-105.

## Реферат

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКИХ С ОРОГОВЕНИЕМ: МИТОТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ И ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ  
Филенко Б.Н.

Ключевые слова: рак легких, митотический режим, патология митозов.

Рак легких длительное время остается актуальной медико-социальной проблемой. Известно, что злокачественные опухоли характеризуются клеточным и ядерным полиморфизмом, возникающими при нарушении нормального течения митоза. Сведения, касающиеся патологии митоза в опухолях человека, немногочисленные. Целью было изучение митотического режима и пролиферативной акти-

вности плоскоклеточного рака легких с ороговением периферической и центральной локализации. Проведенные исследования показывают, что плоскоклеточный рак легких с ороговением характеризуется высоким митотическим индексом, что составляет 13,5% и преобладанием патологических митозов в метафазу. Ведущими формами патологии митозов были К-митоз, отставание хромосом и их фрагментов, моноцентрический митоз, полая метафаза, трехгрупповая метафаза и многополюсный митоз.

### Summary

EPIDERMIOID LUNG CANCER WITH CORNIFICATION: ITS MITOTIC AND PROLIFERATIVE ACTIVITY

Fileiko B.N.

Key words: lung cancer, mitotic regime, mitotic disturbances

Lung cancer is still remaining an important medical and social challenge. Malignant tumors are known to be characterized by cellular and nuclear polymorphism, resulting in the impairment of the normal course of mitosis. Information concerning the disturbances in mitosis in human tumors is scanty. This study was aimed to investigate the mitotic regime and proliferative activity of squamous cell carcinoma of the lung with peripheral and central keratinization. It has been shown that squamous cell carcinoma of lung with keratinization is characterized by high mitotic index, 13,5 %, and by the prevalence of pathological mitoses in metaphase. Leading forms of mitosis were K-mitosis, lagging of chromosomes and their fragments, monocentric mitosis, hollow metaphase, three-group metaphase and multipolar mitosis.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

**Цубанова Н.А.**

## **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА МЕЛАТОНІНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ МІОКАРДА РІЗНОГО ҐЕНЕЗУ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*У статті представлені матеріали дослідження кардіопротекторної дії оригінальної нової сполуки із ряду структурних аналогів мелатоніну (сполука 77) в дозі 5 мг/кг на фоні експериментальних модельних патологій міокарду ішемічного та токсичного ґенезу. Встановлено, що нова сполука проявляє значну кардіопротекторну дію за умов гострого ішемічного ураження міокарда за методом R. B. Jennings та на фоні гострого токсичного міокардиту. На моделі гострого інфаркту міокарда за методом R. B. Jennings ефективність досліджуваної сполуки в дозі 5 мг/кг дещо перевищує кардіопротекторний вплив мексидолу у дозі 100 мг/кг за відновленням кардіогемодинамічних показників. За умов гострого токсичного міокардиту захисна дія сполуки 77 вірогідно перевищує активність мексидолу (100 мг/кг) за такими показниками як: зниження активності процесів цитолізу, гіпертофії міокарда та нормалізації балансу у системі перекисне окиснення ліпідів – ендогенна антиоксидантна дія. Результати досліджень свідчать про виражений кардіопротекторний ефект досліджуваної сполуки з ряду нових структурних аналогів мелатоніну, який не залежить від ґенезу ураження міокарда.*

Ключові слова: структурні аналоги мелатоніну, мексидол, кардіопротекція

На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смерті населення як у світі [7,9], так і в Україні [3]. Вони становлять 61,8 % у структурі смертності, залишивши позаду онкологічні захворювання, туберкульоз, травми та ін. [4]. Порушення кровообігу міокарда є основним патогенетичним фактором прогресування ішемічної хвороби серця та розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Нівелювання ішемічного епізоду та відновлення кардіогемодинаміки в умовах гіпоксії залишаються провідними напрямками медикаментозної терапії ішемічних уражень міокарда. За результатами сучасних клінічних досліджень доведено доцільність застосування антигіпоксантив у кардіологічній практиці [10-14]. Мексидол - препарат з антигіпоксантию та метаболічною дією та найбільшою базою доказових досліджень [3,6], але також має побічну дію, протипоказання та обмеження у

застосуванні у певних груп пацієнтів. У зв'язку з цим пошук та створення нових кардіопротекторів з антигіпоксантию та метаболічною дією є актуальним питанням сучасної медицини та фармації. Перспективним напрямом пошуку нових лікарських препаратів є комбінаторний цілеспрямований синтез БАР на основі молекул ендогенних метаболітів [13]. Важливим об'єктом для подібного підходу в конструюванні БАР є нейрогормон епіфізу мелатонін. Вченими НФаУ, під керівництвом проф. Шемчука Л.А. було синтезовано нові структурні аналоги мелатоніну серед 4,3'-спіро-2-оксоіндоліл-похідних 2-аміно-3-*R*-4*H*-піранів, які містять аміноалкільний фармакофор, та створено нову комбінаторну бібліотеку з конденсованих гетероциклічних сполук з ядром 4*H*-пірано[3,2-*c*]хромену. За результатами попередніх досліджень, як найбільш перспективну сполуку обрано – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-

дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] (сполука 77), що виявила значну антигіпоксантну активність [5].

### Мета дослідження

Вивчення кардіопротекторного впливу нового структурного аналогу мелатоніну та порівняння його дії з мексидолом на моделі гострого ішемічного ІМ та на фоні гострого токсичного міокардиту. Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ МОЗ України у межах теми «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ 01103U000478).

### Матеріали та методи

Гострий ІМ викликали за методом R. B. Jennings [8] на нелінійних щурах масою 180-200 г під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг). Летальність тварин від самої операції становила 10-15% і не враховувалась в кількість тварин, взятих в експеримент. За методикою R. B. Jennings, при оклюзії коронарної артерії задній папілярний м'яз знаходиться у зоні вираженої ішемії і через 60-120 хв після перев'язування розвивається гострий ІМ. Сполуку 77 (5 мг/кг) та препарат порівняння мексидол (ТОВ «НВК «Фармасофт», Росія, у дозі 100 мг/кг) вводили одночасно парентерально відразу після оклюзії. Для групи псевдооперованого контролю під нарко-

зом проводили торако-перикардотомію без накладання оклюзії, для реєстрації показників кардіогемодинаміки. Діяльність серцево-судинної системи оцінювали за показниками артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та ударного об'єму серця.

Іздринний міокардит викликали у білих безпородних щурів-самців масою 190-240 г внутрішньом'язовим введенням розчину ізопреналіну (іздрину) в дозі 60 мг/кг протягом 4-х діб [1]. Сполуку 77 у дозі 5 мг/кг вводили щодня у шлунок у лікувально-профілактичному режимі протягом 6 діб (4 доби на тлі введення іздрину та 2 доби після моделювання міокардиту). Препарат порівняння мексидол вводили у дозі 100 мг/кг за аналогічною схемою. Кардіотоксичну дію іздрину оцінювали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ), коефіцієнтом маси серця (КМС) та показниками системи перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантна система (АОС). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika Analystsoft з використанням критерію Ст'юдента.

### Результати та їх обговорення

Гострий оклюзійний ІМ розвивається протягом 60-120 хв внаслідок оклюзії висхідної гілки лівої коронарної артерії та характеризується прогресуючим зниженням показників діяльності серця (табл. 1).

Таблиця 1.  
Вплив сполуки 77 та мексидолу на стан кардіогемодинаміки щурів на тлі гострого оклюзійного інфаркту міокарда (n=6)

Умови дослідження	Час після оклюзії	Показники		
		АТ, мм.рт.ст.	ЧСС, уд/хв	Ударний об'єм серця, мл
Псевдооперований контроль	-	108±1,3	470±15	1,35±0,01
Контрольна патологія (оклюзія)	15 хв	88,0±1,2*	454±17	1,25±0,02*
	60 хв	84,8±2,1*	420±10*	1,16±0,02*
	120 хв	69,0±1,6*	390±9,7*	1,19±0,02*
Оклюзія + сполука 77, 5 мг/кг	15 хв	90,0±1,1*	461±14	1,29±0,03
	60 хв	100±1,3* <sup>#</sup>	466±12 <sup>#</sup>	1,32±0,07
	120 хв	106±1,23* <sup>#</sup> <sup>§</sup>	469±14 <sup>#</sup>	1,34±0,02 <sup>#</sup>
Оклюзія + мексидол, 100 мг/кг	15 хв	87,3±2,5*	456±16	1,27±0,02*
	60 хв	82,8±2,3*	462±10 <sup>#</sup>	1,29±0,06
	120 хв	95,5±1,2* <sup>#</sup>	462±12 <sup>#</sup>	1,28±0,02* <sup>#</sup>

Примітки: 1. \* – статистично значущі відмінності з показниками групи псевдооперованого контролю,  $p < 0,05$ ; 2. <sup>#</sup> – статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології у той самий час оклюзії,  $p < 0,05$ ; 3. <sup>§</sup> – статистично значущі відмінності з показниками групи препарату порівняння мексидолу,  $p < 0,05$ .

У тварин групи контрольної патології через 15 хв після оклюзії коронарної артерії систолічний АТ знизився відносно показника псевдооперованих тварин на 19%, через 60 хв – на 22%, а через 120 хв зниження на 34% сягнув критичних значень (69,0±1,6 мм.рт.ст). Зареєстровано вірогідний розвиток брадикардії з 60 хв дослідження (420±10 уд/хв) до 120 хв експерименту (390±9,7 уд/хв). Значне порушення кардіогемодинаміки підтверджує достовірне зниження ударного об'єму серця протягом дослідження (табл. 1). Введення сполуки 77 нормалізувало досліджувані показники функціональної активності серцево-судинної системи. Особливо слід відзначити, що на відміну від прогресуючої динаміки розвитку гострого ІМ у тварин групи контрольної патології

на тлі структурного аналогу мелатоніну зареєстровано покращення кардіогемодинаміки з 15 хв до 120 хв дослідження. Встановлено поступове збільшення показників АТ, ЧСС та ударного об'єму серця до фізіологічного рівня. Необхідно також зазначити, що показник АТ на 120 хв після оклюзії вірогідно перевищував ефективність препарату порівняння мексидолу, для якого також характерна кардіопротекторна дія за умов гострого оклюзійного ІМ.

На наступному етапі вивчали кардіопротекторну активність нового структурного аналогу мелатоніну на тлі гострого іздринного міокардиту у щурів. Введення β-адреноміметіку ізопреналіну (іздрину) викликає порушення функціональної активності серця та одночасно знач-

но збільшує потреби міокарда у кисні, що призводить до розвитку масштабної гіпоксії серцевого м'яза. Іздринний міокардит характеризується значним зростанням маси серця (табл. 2). Показник КМС у групи контрольної патології у 2,1 разу більше, ніж у групі інтактного контролю. Деструкція кардіоміоцитів верифікована за збільшенням специфічного маркера цитолізу АсАТ у сироватці крові в 1,8 разу, у гомогенаті міокарда в 1,9 разу. Також на тлі модельної патології зареєстрована значна активація процесів ПОЛ: рівень реактивних тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактивних) підвищений у сироватці крові в 4,2

разу, у гомогенаті міокарда в 2,2 разу, рівень дієнових кон'югатів (ДК) зріс у 2,6 та 1,9 разу відповідно (табл. 3). У той же час відбувається пригнічення системи антиоксидантного захисту організму, про що свідчить зниження рівня відновленого глутатіону (ВГ) у 2,1 разу та зниження дії ферментативної ланки АОС верифікованої за зменшенням активності каталази у 1,7 рази у сироватці крові (табл. 3). Зсув рівноваги у системі ПОЛ-АОС у бік активації процесів окиснення та значне виснаження запасів ВГ свідчить про наявність потужного оксидативного стресу.

Таблиця 2.  
Вплив сполуки 77 та мексидолу на коефіцієнт маси серця та їх антицитолітична дія при гострому іздринному міокардиті у щурів (n=8)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Сполука 77, 5 мг/кг	Мексидол, 100 мг/кг
Коефіцієнт маси серця, %	0,23±0,01	0,48±0,01*	0,35±0,01**	0,33±0,01**
Сироватка крові				
АсАТ, ммоль/год.л.	0,53±0,02	0,97±0,03*	0,66±0,02**	0,60±0,02***
Гомогенат міокарда				
АсАТ, ммоль/год.г.	1,31±0,05	2,50±0,06*	1,63±0,03**	1,60±0,04**

Примітки: 1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$ ; 2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # –  $p < 0,001$ .

Сполука 77 достовірно зменшує збільшену масу серця та інтенсивність цитолізу в міокарді (КМС становить 0,35±0,01% проти 0,48±0,01% у групі контрольної патології, рівень АсАТ знижується у 1,5 разу у гомогенаті міокарда та сироватці крові). Антицитолітична активність досліджуваної сполуки на рівні препарату порівняння мексидолу, ймовірно, зумовлена її мембранопротекторним впливом

та встановленою раніше антигіпоксичною дією. Сполука 77 виявляє потужний антиоксидантний ефект за двома напрямками: пригнічує активність процесів ПОЛ, про що свідчить зменшення рівня ТБК-реактивних, ДК в середньому в 1,4-2 рази; відновлює функції антиоксидантної системи, що характеризується зростанням рівня ВГ та активності каталази (табл. 3).

Таблиця 3.  
Вплив сполуки 77 та мексидолу на показники системи ПОЛ - АОС при гострому іздринному міокардиті у щурів (n=8)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Сполука 77, 5 мг/кг	Мексидол, 100 мг/кг
Гомогенат міокарда				
ТБК-реактивні, мкмоль/г	78,5±2,48	170±3,73*	120±2,81*#	138±2,33*#
ДК, мкмоль/г	6,69±0,34	12,6±0,56*	8,68±0,31**	9,72±0,35**
ВГ, умов. од.	58,0±2,77	28,0±1,81*	45,0±1,75**	36,4±2,52**
Сироватка крові				
ТБК-реактивні, мкмоль/л	1,20±0,04	4,99±0,23*	2,45±0,14*#	3,47±0,19*#
ДК, мкмоль/л	0,051±0,003	0,133±0,005*	0,066±0,003*#	0,087±0,003*#
Каталаза, мккат/мл	0,26±0,02	0,15±0,01*	0,39±0,02**	0,45±0,02**

Примітки: 1. Статистично значущі відмінності з показниками групи інтактного контролю: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$ ; 2. Статистично значущі відмінності з показниками групи контрольної патології: # –  $p < 0,001$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,05$ ; 3. Статистично значущі відмінності з мексидолом: \$ –  $p < 0,01$ .

Необхідно відзначити, що якщо за антицитолітичною дією та здатністю зменшувати масу серця сполука 77 знаходиться на рівні мексидолу (табл. 2), то за антиоксидантною дією вона достовірно перевищує ефективність останнього (табл. 3). Таким чином, на моделі гострого іздринного міокардиту сполука 77 значно знижує активність процесів цитолізу та нормалізує масу серця, виявляє виражений антиоксидантний ефект: знижує інтенсифікацію процесів ПОЛ, відновлює активність системи АОС.

## Висновки

Окклюзія коронарної артерії призводить до значної дестабілізації показників кардіогемодинаміки та розвитку гострого ІМ. Сполука 77 чинить позитивну дію на ішемізований міокард та значно відновлює кардіогемодинамічні показники, дещо перевершуючи ефективність препарату порівняння мексидолу.

На моделі гострого токсичного міокардиту встановлено виражений кардіопротекторний

ефект оригінального структурного аналогу мелатоніну. У механізмі захистної дії нової сполуки на клітини міокарду є значна антицитолітична активність та потужна антиоксидантна дія, причому остання перевищує дію препарату порівняння мексидолу.

Узагальнюючи одержані результати щодо вивчення впливу сполуки 77 на міокард, можна зробити висновок, що ефективність її захисної дії не залежить від генезу патології (токсичне або ішемічне ураження). Провідними механізмами кардіопротекторної дії нової сполуки є антигіпоксичний, антиоксидантний, антицитолітичний ефекти та здатність відновлювати кардіогемодинаміку.

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рек.] / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
2. КОМПЕНДИУМ 2012 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2012. – 2320 с.
3. Пархоменко А.Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского регистра: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Н. Даншан // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20-24.
4. Устінов О. Серцево-судинна хірургія: сучасний стан і перспективи розвитку / О. Устінов // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 3 (83) – С. 12-13.
5. Цубанова Н.А. Скринінгові дослідження антигіпоксичної дії спіроциклічних 2-оксіндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4-гіпірану / Н.А. Цубанова // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 62-64.
6. Чекман И.С. Кардиопротекторы: клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова // Укр. мед. часопис. – 2003. – XI-XII. – С.18-25.
7. D'Agostino R.B. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study / R.B. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina // Circulation. – 2008. – № 17. – P. 743-753.
8. Jennings R.B. Lethal myocardial ischemic injury / R.B. Jennings, K.A. Reimer // Am. J. Patol. – 1990. – Vol. 102 (50). – P. 241-255.
9. Franceschini N. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multi-ethnic cohorts. The PAGE Study / N. Franceschini, C. Carty // Circ Cardiovasc Genet 2011. – Oct 31. – P. 273-278.
10. Mandelzweig L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin / Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. // Eur. Heart J. – 2006. – 27 (19). – P. 2285-2293.
11. Marcus G.M. The utility of gestures in patients with chest discomfort / G.M. Marcus, J. Cohen, P.D. Varosy // Am. J. Med. – 2007. – № 120 (1). – P. 83-89.
12. Moe K.T. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome / K.T. Moe, P. Wong // Ann. Acad. Med. Singap. – 2010. – № 39 (3). – P. 210-215.
13. Synthesis and evaluation of oxime derivatives as modulators for amyloid beta-induced mitochondrial dysfunction / Y. S. Kim, S. H. Jung, B. G. Park [et al.] // Eur J Med Chem. – 2013. – Vol. 62. – P. 71-83.
14. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // Eur. Heart J. – 2007. – № 28 (20). – P. 2525-2538.

### Реферат

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА МЕЛАТОНИНА НА ФОНЕ ПАТОЛОГИЙ МИОКАРДА РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Цубанова Н.А.

Ключевые слова: структурные аналоги мелатонина, мексидол, кардиопротекция

В статье представлены материалы исследования кардиопротекторного действия оригинального нового соединения из ряда структурных аналогов мелатонина (соединение 77) в дозе 5 мг/кг на фоне экспериментальных модельных патологий миокарда ишемического и токсического генеза. Установлено, что новое соединение проявляет значительную кардиопротекторную активность на фоне острого ишемического поражения миокарда по методу R. B. Jennings и на фоне острого токсического миокардита. На модели острого инфаркта миокарда по R. B. Jennings эффективность изучаемого соединения в дозе 5 мг/кг несколько превышает кардиопротекторное действие мексидола в дозе 100 мг/кг во восстановлению кардиогемодинамических показателей. В условиях острого токсического миокардита, протекторное действие соединения 77, достоверно превышает активность мексидола (100 мг/кг) по такими показателям как: снижение активности процессов цитолиза, гипертрофии миокарда и нормализации баланса в системе перекисное окисление липидов – эндогенная антиоксидантная система. Результаты исследований свидетельствуют о выраженном кардиопротекторном эффекте изучаемого соединения из ряда новых структурных аналогов мелатонина, который не зависит от генеза поражения миокарда.

### Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT PRODUCED BY NEW STRUCTURAL MELATONIN ANALOGUE IN MYOCARDIAL PATHOLOGIES OF DIFFERENT GENESIS

Tsubanova N.A.

Key words: structural analogues of melatonin mexidol cardioprotection.

This article presents the materials obtained by researching cardioprotective action of a new original compound of a series of structural melatonin analogues (compound 77) in a dose of 5 mg / kg on the background of modelled myocardial pathologies of ischemic and toxic genesis. It has found out the new compound shows a significant cardioprotective activity under acute ischemic myocardial affection by R.B. Jennings techniques and under acute toxic myocarditis. In the modelled acute myocardial infarction by R.B. Jennings the efficacy of the test compound in a dose of 5 mg / kg somewhat exceeds cardioprotective effect produced by mexidol in a dose of 100 mg / kg recovery in renewing cardiohaemodynamic indicators. In acute toxic myocarditis protective effect of compound 77 was significantly higher than that of mexidol (100 mg / kg) by the following indicators as: decreased activity of cytolysis, myocardial hypertrophy and normalization of balance in the lipid peroxidation – endogenous antioxidant system. The results of the studies demonstrate pronounced cardioprotective effect of the test compound of a series of new structural melatonin analogues, which does not depend on the genesis of myocardial affection.

УДК: 611.24: 591.476: 572.5: 612.824.1: 612.014.482:616.092.9

**Шатов Д.В., Григорьев П.Е.**

## **АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАРЕНХИМЫ ЛЁГКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИТРАКОНАЗОЛА И КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ**

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» г. Симферополь

*С целью определения степени влияния контролируемых факторов (воздействие, половая принадлежность и их взаимодействие) на морфологическую структуру паренхимы лёгких крыс линии Вистар, получавших итраконазол и ксеногенную цереброспинальную жидкость, проведён двухфакторный дисперсионный анализ. Фактор воздействия влиял на все результирующие признаки морфометрии лёгких крыс. Контролируемый фактор половой принадлежности оказывает относительно высокую степень влияния на процентное содержание участков с дистелектазами и кровоизлияниями, не влияя на остальные показатели морфометрии. Взаимодействие факторов оказывает максимальное влияние на процентное содержание кровоизлияний, минимальное – на процентное содержание дистелектазов.*

Ключевые слова: паренхима лёгких, морфометрия, цереброспинальная жидкость, итраконазол, коррекция.

### **Введение**

Итраконазол – липофильное лекарственное вещество, применяемое в терапии инвазивных микозов. Механизм действия итраконазола связан с ингибированием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7, что приводит к угнетению эргостерола – важного компонента клеточной мембраны грибов. При этом концентрация итраконазола при терапии в лёгких в 2-3 раза превышает плазменную концентрацию [10]. В другом исследовании описано положительное действие итраконазола у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого за счёт антиангиогенного эффекта [7]. Кроме этого, описаны случаи развития развития пневмонита, индуцированного приёмом итраконазола [8, 12].

Ранее было обнаружено, что введение итраконазола крысам сопровождалось нарушением морфометрических показателей паренхимы лёгких, наиболее выраженное у самок. Введение ксеногенной цереброспинальной жидкости (КЦСЖ) сопровождалось изменениями, которые носили разнонаправленный характер у самок и самцов. Для уточнения факта и степени влияния контролируемых факторов воздействия (плацебо, применение итраконазола в сочетании с плацебо, применение итраконазола в сочетании с КЦСЖ) и половой принадлежности (самки и самцы) на результирующие признаки морфометрии лёгких был проведён двухфакторный дисперсионный анализ.

### **Цель исследования**

Выяснить факт и степень влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких.

### **Материалы и методы**

Исследование проведено на 30 крысах линии Вистар обоих полов зрелого возраста (5 месяцев). Животные были разделены на следующие группы (по 6 животных в каждой): группа плаце-

бо (П), группа итраконазола + плацебо (И+П), группа итраконазола + КЦСЖ (И+КЦСЖ). В качестве плацебо вводили внутримышечно 0,9% раствор натрия хлорида по схеме в дозе 0,002 мл/г с интервалом 2 дня (всего 10 введений). КЦСЖ вводили внутримышечно по аналогичной схеме. Ксеногенную цереброспинальную жидкость получали путём субокципитальной пункции у лактирующих коров с сохранением в ампулах после пропускания через бактериальные фильтры «Миллипор» [5]. Животным ежедневно вводили через гастральный зонд препарат «Итракон» в дозе 30мг/кг (производство – компания «Фармак», действующее вещество – итраконазол). Животные были распределены на подгруппы по половому признаку. Срок эксперимента составлял 30 дней. После декапитации под общим эфирным обезболиванием забирали лёгкие, которые фиксировали в 10% растворе формальдегида. Левое лёгкое заливали в парафин. Затем изготавливали гистологические срезы по общепринятым методикам с последующей их окраской гематоксилином и эозином [3]. Микроскопию проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX-41, морфометрию — в программе «Olympus DP Soft». При исследовании определяли процентное содержание участков с неизменной паренхимой, эмфиземой, дистелектазами, кровоизлияниями. Процентное содержание исследуемых признаков определяли как отношение суммарной площади исследуемого признака к исследуемой общей площади, выраженное в процентах. Двухфакторный дисперсионный анализ выполнен с использованием демо-версий программного обеспечения Open Office и Statistica 10.0. С помощью полученных данных оценивали степень оказываемого влияния контролируемых факторов воздействия, половой принадлежности и их взаимодействия на структуру паренхимы лёгких крыс.

Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждены заключением комитета по биоэтике КГМУ имени С.И. Георгиевского.

## Результаты и их обсуждение

Данные, полученные при проведении двухфакторного дисперсионного анализа изменений

структуры морфометрии паренхимы лёгких при использовании итраконазола и КЦСЖ, представлены в таблице.

Таблица.  
Степень влияния факторов (в процентах) на показатели морфометрии по результатам двухфакторного дисперсионного анализа.

Показатель \ Фактор	Воздействие (плацебо - итраконазол+плацебо – итраконазол +КЦСЖ)	Половая принадлежность (самки-самцы)	Взаимодействие факторов (воздействие-половая принадлежность)
Неизменная паренхима, %	97,92	0,52*	83,82
Эмфизема, %	97,68	5,67*	89,58
Дистелектаз, %	95,11	88,19	94,45
Кровоизлияния, %	97,38	65,74	58,95

\* - незначимый показатель

На процентное содержание участков с неизменной паренхимой оказывают влияние контролируемый фактор воздействия на 97,92%, взаимодействие контролируемых факторов воздействия и половой принадлежности – на 83,82% (рисунок 1).

Контролируемый фактор воздействия оказывает влияние на процентное содержание участков эмфиземы на 97,68%, взаимодействие контролируемых факторов – на 89,58% (рисунок 2).

На результирующий признак процентное содержание участков дистелектазов оказывает контролируемый фактор воздействия на 95,11%, контролируемый фактор половой принадлежности – на 88,19%, при этом влияние взаимодействия было максимальным – 94,45% (рисунок 3).

При изучении влияния контролируемых факторов на процентное содержание участков с кровоизлияниями обнаружили, что контролируемый фактор воздействия оказывал влияние на 97,38%, контролируемый фактор половой принадлежности – на 65,74%, а их взаимодействие оказывало минимальный эффект – 58,95% (рисунок 4).

Проведённое исследование подтверждает предположение о том, что на все результирующие признаки морфометрии оказывает высокую степень влияния контролируемый фактор воздействия. Это позволяет предположить, что длительный приём высоких доз итраконазола оказывает прямое повреждающее влияние на паренхиму лёгких крыс линии Вистар, а также опосредованное повреждение, возникающее как следствие повреждения других органов и систем. Описано повреждающее действие итраконазола на печень [11], сердце [9], надпочечники [2]. Дополнительным повреждающим механизмом, действующим на паренхиму лёгких, может служить действие неконтролируемых факторов, способных повреждать паренхиму лёгких, но обезвреживаемых системой СYP3A [14].

Другой контролируемый фактор воздействия — введение КЦСЖ крысам, получавшим итраконазол, также оказывал выраженное действие на показатели морфометрии лёгких. Это обусловлено корригирующим проявлением поражения надпочечников [6], а также воздействием на другие органы и системы [4].

Выявленные показатели степени влияния ко-

нтролируемого фактора половой принадлежности демонстрируют, что изолированное воздействие данного фактора не оказывает влияния на наиболее весомые показатели морфометрии (неизменная паренхима, эмфизема), но влияют на наиболее динамичные показатели морфометрии (дистелектазы, кровоизлияния). Обнаруженные нами изменения подтверждают мнение о влиянии половой принадлежности на лёгкие в норме и при патологии [13].

В то же время выраженное влияние взаимодействия контролируемых факторов, приведшее к разнонаправленным изменениям показателей морфометрии лёгких, вероятно обусловлено тем, что введение КЦСЖ интактным животным вызывало снижение уровня эстрадиола у самок и тестостерона у самцов [1].

## Выводы

1. Контролируемый фактор воздействия (П – И+П – И+КЦСЖ) оказывает высокую степень влияния на все результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких крыс.

2. Контролируемый фактор половой принадлежности (самки-самцы) оказывал максимальную степень влияния на процентное содержание участков дистелектазов и не оказывал на процентное содержание участков неизменной паренхимы и эмфиземы.

3. Взаимодействие контролируемых факторов (воздействие и половая принадлежность) оказывает минимальную степень влияния на процентное содержание кровоизлияний и высокую степень на остальные показатели морфометрии лёгких крыс с максимальным влиянием на процентное содержание участков дистелектазов.

## Литература

- Бессалова Е.Ю. Биологические эффекты цереброспинальной жидкости на репродуктивную систему крыс / Е.Ю. Бессалова, В.С. Пикалюк, В.А. Королёв // Журнал клинических экспериментальных медицинских исследований. – 2013. – Т. 1. – № 1. – С. 26-55.
- Ершова О.Н. Фармакокоррекция гипердренокортицизма у собак / О.Н. Ершова, Л.Ю. Карпенко // Екатеринбург : Ветеринарная клиника. – 2008. – № 12. – С. 15–16.
- Коржевский В.Е. Основы гистологической техники / Коржевский В.Е., Гиляров А.В. – Санкт-Петербург : Изд. СпецЛит, 2010. – 95 с.
- Ликвор как гуморальная среда организма / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач (мл.) и др. – Симферополь : ИТ «Ариал», 2010. – 192 с.

5. Пат. Україна. UA 65154 МПК А61К 35/24 (2006.01), А61к 35/12 (2006.01) Спосіб отримання біологічного препарату ліквору : Пат. Україна. UA 65154 МПК А61К 35/24 (2006.01), А61к 35/12 (2006.01) В.С. Пикалюк, В.В. Ткач, М.А. Кривенцов, Л.Р. Шаймарданова, Є.Ю. Бессалова, В.В. Кисельов, Ю.П. Зайвий, А.О. Лесковський; ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського». – № u201106266; заявл. 19.05.2011, опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.
6. Пикалюк В.С. Корректирующий эффект ксеногенной цереброспинальной жидкости при её парентеральном введении белым крысам в условиях экспериментального гипокортицизма. / В.С. Пикалюк, В.В. Кисельов, Л.Р. Шаймарданова // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2. – С. 71-74.
7. Aftab B.T. Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer / B.T. Aftab, I. Dobromilskaya, O. Liu Jun [et al.] // Cancer Res. – 2011. – № 71 (21). – P. 6764–6772. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0691. PMID: PMC3206167. NIHMSID: NIHMS323070.
8. Akira M. Drug-induced Pneumonitis: Thin-Section CT Findings in 60 Patients / M. Akira, H. Ishikawa, S. Yamamoto // Thoracic Imaging September. – 2002. – № 224 (3). – P. 274-286.
9. Okuyan H. Heart failure induced by itraconazole / H. Okuyan, C. Altin // Indian J Pharmacol. – 2013. – № 45(5). – P. 524–525. doi: 10.4103/0253-7613.117751. PMID: PMC3793528.
10. Pandya N.A. Role of itraconazole in haematology/oncology / N.A. Pandya, A.A. Atra, U. Riley [et al.] // Arch Dis Child. – 2003. – № 88. – P. 258–260.
11. Somchit N. Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study / N. Somchit, A.R. Norshahida, A.H. Hasiah [et al.] // Hum Exp Toxicol. – 2004. – № 23(11). – P. 519-25. PMID: 15625777.
12. Tobyn A.M. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy / A.M. Tobyn, C.A. Agudelo, M.L. Osorio [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2003. – № 37. – P. 898-904.
13. Townsend E.A. Sex Differences and Sex Steroids in Lung Health and Disease / E.A. Townsend, V.M. Miller, Y.S. Prakash // Endocr Rev. – 2012. – № 33(1). – P. 1-47. doi: 10.1210/er.2010-0031. PMID: PMC3365843.
14. Wijnen P.A. Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms / P.A. Wijnen, O. Bekers, M. Drent // Curr Opin Pulm Med. – 2010. – № 16 (5). – P. 496–502. doi: 10.1097/MCP.0b013e32833c06f1. PMID: 20592596.

### Реферат

АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАРЕНХИМИ ЛЕГЕНЬ ПАЦЮКІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІТРАКОНАЗОЛУ ТА КСЕНОГЕННОЇ ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЇ РІДИНИ

Шатов Д.В., Григор'єв П.Є.

Ключові слова: паренхіма легень, морфометрія, цереброспинальна рідина, ітраконазол, корекція.

З метою визначення ступеня впливу контрольованих факторів (вплив, статеві приналежності та їх взаємодія) на морфологічну структуру паренхіми легень пацієнтів лінії Вістар, які отримували ітраконазол та ксеногенну цереброспинальну рідину, проведено двохфакторний дисперсійний аналіз. Фактор впливу впливає на всі результуючі ознаки морфометрії легень пацієнтів. Контрольований фактор статевої приналежності має високу ступінь впливу на відсотковий вміст ділянок з дистелектазами та крововиливами, не впливаючи на інші показники морфометрії. Взаємодія факторів має максимальний вплив на відсотковий зміст крововиливів, мінімальний – на відсотковий показник дистелектазів.

### Summary

ANALYSIS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF LUNG PARENCHYMA IN RATS UNDER ADMINISTRATION OF ITRACONAZOLE AND XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID

Shatov D.V., Grigoriev P.Ye.

Key words: lung parenchyma, morphometry, cerebrospinal fluid, itraconazole, correction.

In order to determine the impact of controllable factors (time of exposure, gender, and their interaction) on the morphological structure of the lung parenchyma of Wistar rats receiving itraconazole and xenogeneic cerebrospinal fluid, two-factor analysis of variance was carried out. Impact factor affects all the resulting symptoms of lung morphometry in rats. Controllable factor of sex assignment produced relatively high influence on the percentage of sites with dystelectases and haemorrhages, not affecting the other parameters of morphometry. The interaction of the factors has the greatest effect on the percentage of hemorrhages, and minimal one on the percentage of dystelectases.

УДК [616.127 – 018 – 098 – 005.98 – 053.9 : 577.128]

Ярмоленко О. С.

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНОЇ ПЕРЕБУДОВИ МІОКАРДУ ЩУРІВ СТАРЕЧОГО ВІКУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

Сумський державний університет.

Тяжка серцево-судинна недостатність у літніх пацієнтів часто супроводжується розладами водно-електролітного балансу. Тому вивчення особливостей перебудови старіючого міокарду при порушеннях водно-сольового обміну та вибір шляхів її корекції та профілактики є актуальним. Метою роботи став аналіз структурної перебудови міокарду шлуночків щурів старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації. Дослідження було проведено на 48 білих щурах-самцях 22-місячного віку, які склали 2 групи: контрольну та експериментальну, по 24 тварини в кожній. Експериментальні тварини годувалися знесоленими харчами та тричі на добу через зонд отримували по 10 мл дистильованої води. Разом з водою щурам вводився препарат "Munyrin" (Ferring) у дозі 0,01 мг 2 рази на добу. Тварини контрольної серії отримували нормальну питну воду і їжу, а також їм вводився "Munyrin" (Ferring) двічі на день в дозі 0,01 мг, зважаючи на потенційний вплив вазопресину на серцево-судинну систему. Міокард шлуночків досліджували за допомогою світлового мікроскопу "OLIMPUS" на різних збільшеннях, комп'ютерної програми «Відео Размер 5,0» та скануючого електронного мікроскопу "SEM 102". Морфологічні перетворення міокарду щурів старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації проявляються прогресуючим контрактурним пошкодженням та хвиляподібною деформацією м'язових волокон. Первинність порушень в позаклітинному секторі спричинює розвиток стромального набряку, особливо правого шлуночка, на початку експерименту та клітинного набряку при продовженні дії пошкоджувального чинника. При досягненні тваринами тяжкого ступеню гіпергідратації в стромі практично зникає колаген, що сприяє стрімкому розширенню камер шлуночків та погіршенню функції серця в умовах перевантаження об'ємом.

Ключові слова: міокард, старечий вік, гіпоосмолярна гіпергідратація.

Дана робота є фрагментом НДР "Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції", № державної реєстрації 0013U001347.

### Вступ

Останнє десятиріччя в світі спостерігається тенденція до "постаріння" населення. За прогнозами, до 2020 року кількість людей старіше 65 років складе більше ніж 20% загальної кількості населення. Причиною смерті літніх людей найчастіше стають захворювання серця та судин. У людей віком 85-89 років смертність від серцево-судинних захворювань у 1000 разів вища за відповідний показник серед людей віком 25-29 років [6]. Тяжка серцево-судинна недостатність у літніх пацієнтів може бути спричинена втратою функції нирок, запаленням, недоїданням і гіпертонією [9]. Цей стан супроводжується розладами водно-електролітного балансу, який, в свою чергу, ускладнюється віковими порушеннями метаболізму як передсердного натрійуретичного фактору, так і вазопресину [2]. Тому вивчення особливостей перебудови старіючого міокарду при порушеннях водно-сольового обміну та вибір шляхів її корекції та профілактики є актуальним. В науковій літературі достатньо клінічних доповідей щодо порушень функції серцево-судинної системи, спричинених розладами водно-сольового обміну [7,8,10,12]. Але ці наукові праці не містять морфологічного підґрунтя для пояснення механізмів структурної перебудови міокарду. Існують лише поодинокі експериментальні роботи по вивченню даної проблеми. Описані морфофункціональні зміни міокарду щурів за умов загального зневоднення [5], вікові структурні особливості секреторних та скорочувальних кардіоміоцитів щурів на введення вазопресину

ну [2], вплив хронічного перевантаження об'ємом на міокард зрілих щурів [11].

### Мета роботи

Аналіз структурної перебудови міокарду шлуночків щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації.

### Об'єкт і методи досліджень

Експеримент було виконано на 48 білих щурах-самцях 22-місячного віку, які склали 2 групи: контрольну та експериментальну, по 24 тварини в кожній. Утримання та експерименти на тваринах проводилися згідно «Європейської конвенції про захист хребтових тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), "Загальних етичних принципів щодо експериментів на тваринах", затверджених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсінкської декларації Генеральної Асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). Експериментальні тварини годувалися знесоленими харчами та тричі на добу через зонд отримували по 10 мл дистильованої води. Разом з водою щурам вводився препарат "Munyrin" (Ferring) у дозі 0,01 мг 2 рази на добу. Тварини виводились з експерименту на 11-ту, 21-шу та 26-ту добу експерименту відповідно досягненню ними легкого, середнього та тяжкого ступеню гіпергідратації [3]. Тварини контрольної серії отримували нормальну питну воду і їжу в межах щоденних фізіологічних потреб, а також їм вводився "Munyrin" (Ferring) двічі на день в дозі 0,01 мг, зважаючи на потенційний вплив ва-

зопресину на серцево-судинну систему. Контрольних щурів виводили з експерименту одночасно з тваринами, що зазнали впливу водного навантаження. Евтаназія дослідних тварин здійснювалась шляхом декапітації під ефірним наркозом. Міокард шлуночків досліджували за допомогою світлової мікроскопії та скануючої електронної мікроскопії. Для приготування гістологічних препаратів шматочки міокарда стінок лівого та правого шлуночків, міжшлуночкової перегородки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну та після відповідної проводки в спиртах заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 10-15 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином та за ван Гізон. Отримані препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа "OLIMPUS" на різних збільшеннях. За допомогою комп'ютерної програми «Відео Розмер 5,0» вираховувались основні морфометричні параметри міокарду піддослідних тварин. Для скануючої електронної мікроскопії серця фіксували в 1% глутаральдегіді, промивали тричі у фосфатному буфері та зневоднювали розчином етанолу у зростаючих концентраціях. Поперечні перерізи серця фіксували на графітових столиках і висушували на повітрі. Перед переглядом у скануючому мікроскопі вони були напилені сріблом у вакуумній універсальній установці "ВУП-5". Зразки розглядали в скануючому електронному мікроскопі з камерою низького вакууму "SEM 102" і фотографували при збільшеннях від  $\times 12$  до 5000.

#### Результати дослідження та їх обговорення

На гістологічних зрізах волокна кардіоміоцитів (КМЦ) щурів контрольної групи мають однакову спрямованість та добре виражену поперечну посмугованість. Цитоплазма КМЦ рівномірно забарвлена, ядра овальної форми, нормохромні, розташовані в центрі клітини. Периваскулярні та стромальні крововиливи відсутні. В стромі міокарду візуалізуються колагенові волокна. На сканограмах стінки серця контрольних тварин міофібрили розташовані пухко за рахунок збільшення об'єму стромального компоненту в старіючому міокарді (рис. 1).



Рис. 1. Сканограма стінки серця щура старечого віку контрольної серії. Пухке розташування міофібрил, волокна колагену в стромі.

На ранніх стадіях гіпергідратації розвивається стромальний набряк, а також з'являються КМЦ різного розміру з ділянками хвилеподібної деформації та фрагментації м'язових волокон.

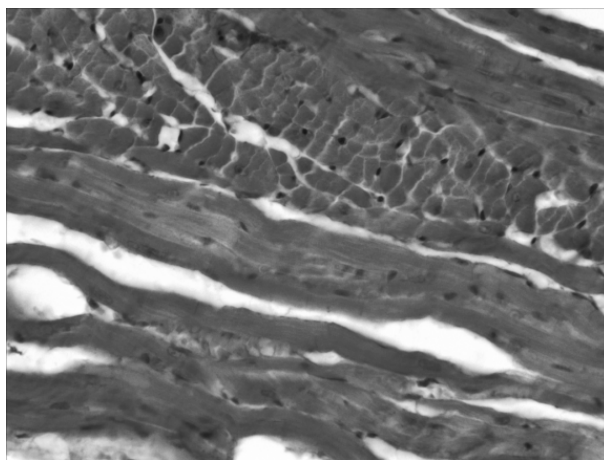


Рис. 2. Міокард правого шлуночка щура 22-місячного віку на 26-ту добу експерименту. Стромальний та клітинний набряк, крововиливи, відсутність колагенових волокон. Забарвлення за Ван Гізон. Збільшення об.х20, ок.х40.

Продовження дії пошкоджувального чинника призводить до дисбалансу електролітів міокарду, що на гістопрепаратах проявляється посиленням хвилеподібної деформації м'язових волокон та їх локальним контрактурним пошкодженням, а також до появи ознак судинних розладів: поодинокі крововиливи, стаз крові в судинах, периваскулярний набряк. В міокарді лівого шлуночка посилюється поперечна посмугованість міофібрил з ділянками цитолізу, з'являються поодинокі без'ядерні клітини. При тяжкому ступені гіпергідратації КМЦ набряклі, з ділянками цитолізу та фрагментації м'язових волокон, ядра КМЦ поліморфні, інтенсивно забарвлені (каріопікноз). Судинні розлади проявляються численними крововиливами. Має місце стромальний набряк та зменшення кількості колагенових волокон (рис. 2).

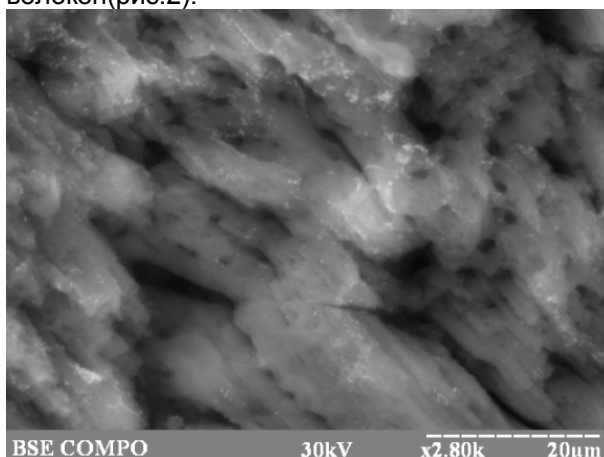


Рис. 3. Сканограма міокарду лівого шлуночка щура 22-місячного віку на 26-ту добу експерименту. Набряк міофібрил, хвилеподібна деформація, стромальний набряк, відсутність колагенових волокон.

Скануюча електронна мікроскопія при тяжкому ступені гіпергідрії демонструє набряк міофібрил, їх дезорієнтацію та хвилеподібну деформацію. Поперечна посмугованість м'язових волокон місцями ослаблена. Міжклітинні проміжки розширені, волокна колагену практично відсутні (рис.3).

Морфометричними вимірами встановлено збільшення діаметру КМЦ (ДКМЦ) лівого шлуночка на 2,28% ( $p \leq 0,05$ ) вже при легкому ступені гіпергідрії та зростання відносного об'єму його строми на 1,41% ( $p \leq 0,05$ ). Водночас в правому шлуночку ДКМЦ достовірно не змінюється, а стромальний набряк розвивається інтенсивніше, на що вказує зменшення відносного об'єму КМЦ (ВОКМЦ) на 0,55% ( $p \leq 0,05$ ) та збільшення відносного об'єму строми (ВОСТ) на 3,71% ( $p \leq 0,05$ ). При досягненні тваринами середнього ступеню гіпергідрії в лівому шлуночку продовжується збільшення ДКМЦ на 8,61% ( $p \leq 0,05$ ), ВОКМЦ зменшується на 0,61% ( $p \leq 0,05$ ), а ВОСТ зростає на 4,64% ( $p \leq 0,05$ ). У правому шлуночку ДКМЦ збільшується на 8,91% ( $p \leq 0,05$ ), ВОКМЦ зменшується на 0,79% ( $p \leq 0,05$ ), а ВОСТ є більшим за контроль на 5,66% ( $p \leq 0,05$ ). При тяжкому ступе-

ню гіпергідрії (рис.4) ДКМЦ лівого шлуночка зростає на 15,44% ( $p \leq 0,05$ ), діаметр ядер (ДЯКМЦ) – на 6,1% ( $p \leq 0,05$ ), ВОКМЦ є меншим за контроль на 0,56% ( $p \leq 0,05$ ), відносний об'єм судин (ВОС) – на 2,22% ( $p \leq 0,05$ ), ВОСТЛШ збільшується на 5,18% ( $p \leq 0,05$ ). В той самий час у правому шлуночку відмічається збільшення ДКМЦ на 15,18% ( $p \leq 0,05$ ), та ДЯКМЦ – на 5,05% ( $p \leq 0,05$ ). Відносний об'єм ВОКМЦ є меншим за контроль на 0,89% ( $p \leq 0,05$ ), а ВОС – на 2,69% ( $p \leq 0,05$ ). ВОСТ правого шлуночка зростає на 7,47% ( $p \leq 0,05$ ). Стромально-паренхіматозне відношення в обох шлуночках не змінюється, що пояснюється розвитком як стромального, так і клітинного набряку.

Більш стрімке збільшення відносного об'єму строми правого шлуночка можна пояснити більшою його гідрофільністю, що знаходить підтвердження в літературних джерелах [4]. Зниження відносного об'єму судин в міокарді обох шлуночків тварин старечого віку пов'язано зі зниженням компенсаторних можливостей міокарду з віком [1].

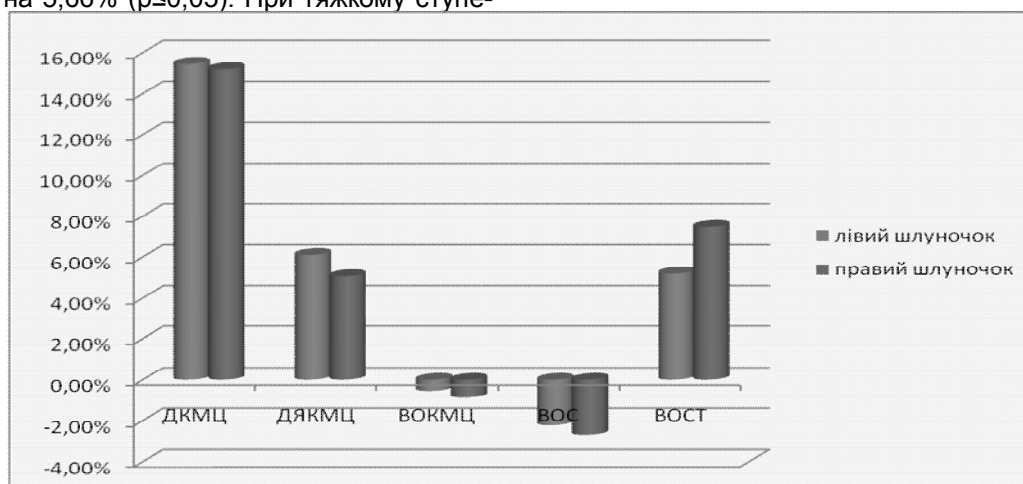


Рис.4. Зміни морфометричних показників міокарду шлуночків щурів старечого віку за умов тяжкого ступеню гіпоосмолярної гіпергідратації.

### Висновки

Морфологічні перетворення міокарду щурів старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації в першу чергу спричинені порушеннями електролітного складу серця і проявляються прогресуючим контрактурним пошкодженням та хвилеподібною деформацією м'язових волокон. Первинність порушень в позаклітинному секторі спричинює розвиток стромального набряку, особливо правого шлуночка, на початку експерименту та клітинного набряку при продовженні дії пошкоджувального чинника. При досягненні тваринами тяжкого ступеню гіпергідратації в стромі практично зникає колаген, що сприяє стрімкому розширенню камер шлуночків та погіршенню функції серця в умовах перевантаження об'ємом.

### Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення змін хімічного складу серця щурів різних вікових груп за умов гіпергідратаційних порушень та пошук коректору морфофункціонального стану міокарду за умов гіпергідратаційних порушень.

### Література

1. Ахтемійчук Ю.Т. Макроскопічна анатомія артеріальних судин серця людини / Ю.Т. Ахтемійчук, О.В. Ахтемійчук, М.В. Ющак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 88-98.
2. Квитницькая-Рыжова Т.Ю. Возрастные структурные особенности реакции секреторных и сократительных кардиомиоцитов на введение вазопрессина / Т.Ю. Квитницькая-Рыжова, А.С. Ступина, Г.В. Хаблак // Проблемы старения и долголетия – 2005. – Т. 14, № 4. – С. 323-331.
3. Сікора В.З. Методика експериментального відтворення водно-електролітних розладів / В.З. Сікора, Г.Ф. Ткач, В.І. Бумейстер [та ін.] / Матеріали науково-практичної конференції "Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології", Тернопіль 10-11 червня 2009. – С. 160-161.

4. Резник А.Г. Судебно-медицинская оценка гидратации сердца при некоторых причинах смерти / А.Г. Резник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 4 – С. 58-61.
5. Творко В.М. Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В.М. Творко. – Тернопіль, 2002. – 19 с.
6. Chaudhary K.R. Mitochondria and the aging heart / K.R. Chaudhary, H. El-Sikhry, J.M. Seubert // Journal of Geriatric Cardiology. – 2011. – Vol. 8. – P. 159-167
7. Ronco C. Diagnosis and management of fluid overload in heart failure and cardio-renal syndrome: the "5B" approach / C. Ronco, M. Kaushik, R. Valle [et al.] // Seminars in nephrology. – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 129-141.
8. Fan S. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients / S. Fan, R.H., A. Davenport // The International journal of artificial organs. – 2012. – Vol. 35 (5). – P. 338-345.
9. Lægreid I.K. Nutritional problems, overhydration and the association with quality of life in elderly dialysis patients / I.K. Lægreid, A. Bye, K. Aasarød [et al.] // International urology and nephrology. – 2012 – Vol. 44 (6). – P. 1885-1892.
10. Passeron A. Hyponatremia: from physiopathology to practice / A. Passeron, S. Dupeux, A. Blanchard // Rev Med Interne. – 2010. – Vol. 31 (4). – P. 277-286. [Hyponatremia: from physiopathology to practice].
11. Du Y. Temporal valuation of cardiac myocyte hypertrophy and hyperplasia in male rats secondary to chronic volume overload / Y. Du, E. Plante, J. S. Janicki, G. L. Brower // The American Journal of Pathology. – 2010. – Vol. 177 (3). – P. 1155-1163.
12. Wizemann V. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients / V. Wizemann, P. Wabel, P. Chamney [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24 (5). – P. 1574-1579.

## Реферат

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ МИОКАРДА СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПООСМОЛЯРНОЙ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ.

Ярмоленко О. С.

Ключевые слова: миокард, старческий возраст, гипоосмолярная гипергидратация.

Тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность у пожилых пациентов часто сопровождается расстройствами водно-электролитного баланса. Поэтому изучение особенностей перестройки стареющего миокарда при нарушениях водно-солевого обмена и выбор путей его коррекции и профилактики является актуальным. Целью работы стал анализ структурной перестройки миокарда желудочков старых крыс под воздействием гипоосмолярной гипергидратации. Исследование было проведено на 48 белых крысах-самцах 22-месячного возраста, которые составили 2 группы: контрольную и экспериментальную, по 24 животных в каждой. Экспериментальных животных кормили обессоленными продуктами и трижды в сутки через зонд они получали по 10 мл дистиллированной воды. Вместе с водой крысам вводился препарат "Mynyrin" (Ferring) в дозе 0,01 мг 2 раза в сутки. Животные контрольной серии получали нормальную питьевую воду и еду, а также им вводился "Mynyrin" (Ferring) дважды в день в дозе 0,01 мг, принимая во внимание потенциальное воздействие вазопрессина на сердечно-сосудистую систему. Миокард желудочков исследовали с помощью светового микроскопа "OLIMPUS" на разных увеличениях, компьютерной программы «Видео Размер 5,0» и сканирующего электронного микроскопа "SEM 102". Морфологические изменения миокарда старых крыс под воздействием гипоосмолярной гипергидратации проявляются прогрессирующим контрактурным повреждением и волнообразной деформацией мышечных волокон. Первичность изменений во внеклеточном секторе обуславливает развитие стромального отека, особенно правого желудочка, в начале эксперимента и клеточного отека при продолжении воздействия повреждающего фактора. При достижении животными тяжелой степени гипергидратации в строме практически исчезает коллаген, что способствует стремительному расширению камер желудочков и ухудшению функции сердца в условиях перегрузки объемом.

## Summary

CHARACTERISTIC OF MORPHOLOGICAL TRANSFORMATIONS IN MYOCARDIUM OF OLD RATS UNDER HYPOSMOLAR HYPERHYDRATION

Yarmolenko O. S.

Key words: myocardium, hyperhydration, aging, morphological changes.

Severe cardio-vascular insufficiency in elderly patients is often accompanied by disorders of water and electrolyte balance. Therefore, the investigation of the age-related features in the restructuring of the myocardium under disturbances of water-salt metabolism and the choice of ways of its correction and prevention is of great importance. The aim of the work was to analyze the restructuring of aging ventricular myocardium in old rats under hyposmolar hyperhydration. The study was conducted on 48 white male rats of 22 months of age who were divided into 2 groups: the control and the test groups, 24 animals in each. Experimental animals were kept on desalted diet and three times a day they were given by tube 10 ml of distilled water. Water injected contained a preparation "Mynyrin" (Ferring) in a dose of 0.01 mg (2 times a day). The animals of the control series received normal drinking water and food, and they were introduced "Mynyrin" (Ferring) twice daily in a dose of 0.01 mg as well, taking into account the potential effect of vasopressin on the cardiovascular system. Morphological changes in the myocardium of old rats exposed to hyposmolar hyperhydration manifested by progressive contracture damage and wavy deformation of the muscle fibers. Primacy of changes in the extracellular sector causes the development of stromal edema, especially of the right ventricle in the beginning of the experiment, and cellular edema with continued exposure to damaging factors. Upon reaching the animals severe fluid overload the collagen virtually disappears in the stroma that contributes to the rapid expansion of the ventricular chambers and the deterioration of cardiac function in terms of volume overload.

## Гуманітарні проблеми медицини та питання викладання у Вищій медичній школі

УДК 378.141=111

Коваленко К. Г.

### КОНВЕРСІЯ ЯК ПРОДУКТИВНИЙ ЗАСІБ СЛОВОТВОРЕННЯ У СУБМОВІ МЕДИЦИНИ (НА МАТЕРІАЛІ АНГЛІЙСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ)

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*Дане дослідження присвячено аналізу конверсії як продуктивного засобу словотворення сучасної англійської мови. Основну увагу приділено видам та різновидам конверсії, а також продуктивним словотвірним моделям.*

Ключові слова: словотвір, словотвірна модель, семантична структура, конверсія.

Розвиток мови зумовлений значною мірою розвитком її словотвірної системи, появою нових словотвірних моделей слів, збільшенням або зменшенням їх продуктивності й багатьма факторами словотворчого процесу.

Теорія словотвору є одним з важливих розділів науки про мову, що вивчає як увесь комплекс засобів творення нових лінгвістичних одиниць, так і окремі структури й моделі в їх сучасному стані та в історичному розвитку. Мовознавці зазначають, що будь-яка мова не припиняє процес поповнення її новими словами. Саме тому словотвір відображає усі зміни лінгвістики, що відбуваються в наш час [1].

Ретельне вивчення й виявлення суттєвих сторін словотвірного процесу, що відбувається на сучасному етапі розвитку мови, є досить важливим й актуальним як у теоретичному, так й практичному планах. Результати наступних досліджень можуть бути використаними в практиці викладання іноземної мови студентам-медикам.

У працях з англійського словотвору досліджено багато його сторін й особливо структурно-семантичні властивості різних словотвірних способів й моделей.

Однак процес утворення нових слів, його особливості, екстралінгвальні і внутрішньолінгвальні причини, що зумовлюють словотвірний процес, – усі ці аспекти не досить достатньо вивчені й проаналізовані в лінгвістиці.

На сучасному рівні розвитку лінгвістики досить актуальним є дослідження окремих груп похідних слів, що забезпечує більш глибоке розуміння закономірностей мовної системи.

Метою даної розвідки є дослідити й проаналізувати особливості творення нових слів за до-

помогою конверсії, одного з основних продуктивних способів поповнення словникового складу мови. Оскільки за допомогою цього способу утворюються нові слова з певним лексичним й семантичним значенням змінюючи лише частину мови.

Конверсія є поширеним способом творення нових слів й притаманна багатьом мовам, але в англійській вона є більш вираженою. Конверсія характеризується за наступними критеріями: семантична залежність, діапазон використання, діапазон семантичного використання, фонетична форма. Конверсія має наступні види: лексична, граматична та дериваційна. Дериваційна конверсія є як процесом морфологічної трансформації основи, так і процесом повної зміни парадигми у вихідній одиниці або як наслідком повної зміни її морфологічної парадигми. Такий вид конверсії характеризується тим, що лексема з однієї частини мови переходить в іншу [1]. Наступним видом конверсії є лексична, яка виражає одну й ту ж саму дію з різних сторін. Граматична конверсія характеризується тим, що певні пари слів означають один й той самий смисл в залежності від контексту.

Основними різновидами конверсії є: вербалізація (утворення дієслів) а fall «падіння» – to fall «падати», а contest «спис, змагання» – to contest «змагатися, сперечатися», а cause «причина» – to cause «бути причиною, викликати», а nurse «медсестра» – to nurse «доглядати за хворим, дитиною», а scar «шрам, рубець» – to scar «рубцюватися», а search «дослідження, пошук» – to search «досліджувати, шукати»; субстантивація (утворення іменників) to help «допомагати» – а help «помічник», to screen «проводити рентгено-

скопію» – a screen «екран, фільтр», to scrape «зіскоблювати, зішкрібати» – a scrape «зіскоб», to scab «колоти (про біль)» – a stab «укол»; ад'єктивація (утворення прикметників) commercial «реклама, оголошення» – commercial «рекламний, комерційний», human «людина» – human «людський», hollow «пустота, порожнина» – hollow «порожнистий», poison «яд» – poison «ядовитий», paper «папір» – paper «паперовий», law «закон» – law «законний», palsy «параліч» – palsy «паралізований»; адвербіалізація (утворення прислівників) kindly (adv.) «добрий, доброзичливий; приємний» та kindly (adv.) «доброзичливо, люб'язно»; sickly (adj.) «хворобливий, нездоровий; нудотний» та sickly (adv.) «хворобливо»; poorly (adj.) «нездоровий» та poorly (adv.) «мізерно, жалюгідно, погано» [2].

Варто зазначити, що при утворенні нового слова шляхом конверсії з твірною основою відбуваються наступні зміни: нове слово отримує іншу синтаксичну чи граматичну функцію (increase – to increase, decrease – to decrease, fracture – to fracture paper – to paper); нове слово набуває інше лексично-граматичне значення (tap – to tap, sleep – to sleep, implant – to implant) [2].

Слова, які утворені за допомогою конверсії, відрізняються не лише семантичним, а й стилістичним значенням. Наприклад, як показує аналіз конверсійних іменників, обсяг значень твірного слова є значно більшим, ніж похідного: a look – «the act of looking»; a find – «something found»; an affect – «the action which refers to an emotion or symptom»; fracture – «the act or process of breaking»; help – «a form of an assistance». Наведені вище приклади конверсійних іменників утворені від наступних дієслів: to look, to find, to affect, to fracture, to help. Варто зазначити, що утворення прикметників від іменників є також досить поширеним явищем у лінгвістиці. Наприклад: He kept the fast for a week (noun), Reena and Sheena are fast friends (adjective); The heart is hollow muscle (adjective), He has a hollow in his cavity (noun); There is a hospital in our town (noun), I was wearing hospital scrubs (adjective) [2].

Варто зазначити, що в англійському словотворі конвертуються здебільшого дієслова та іменники.

Конверсійні іменники у сучасній англійській мові утворюються в основному за двома моделями.

1. Модель V – N. Найтиповішим типом утворення іменників є той тип, у якому похідний іменник означає дію або випадок виявлення того, що виражає твірне дієслово, наприклад: to smear «брати мазок, мазати» – a smear «мазок», to place «розміщувати» – a place «місце», to moan «стогнати» – a moan «стогін». Також мож-

ливе утворення іменників, що означають місце, наприклад: to house «надавати житло» – a house «будинок, житло»; віддієслівних іменників зі значенням особи, щодо якої відбулася або поширилася певна дія, виражена твірним дієсловом: vaccinate – «робити щеплення» – «людина, якій ввели вакцину».

2. Модель Adj. – N. У сучасній мові функціонує досить велика кількість деад'єктивних іменників: the brief – 1) «короткий виклад, резюме»; 2) «інструкція перед виконанням завдання»; manual – «довідник», oral – «усний екзамen», dextral – «правша», ectyrotic – «кератолітичний засіб», sound – «звук, шум», sore – «виразка, рана», surface – «поверхня», proof – «проба, перевірка», faint – «слабкість, непритомність».

Конверсійні дієслова в англійській мові утворюються за допомогою основної моделі:

1/ N – V: eye (n) «око, погляд, думка» – to eye «розглядати, дивитися» (v); puncture «укол, пункція» – to puncture «робити пункцію, проколювати»; spit «слина, мокрота» – to spit «плювати, відхаркувати»; yawn «позіхання» – to yawn «позіхати»; wash «миття, промивання» – to wash «промивати»; salve «мазь, цілюща мазь» – to salve «змащувати маззю» [2].

Сучасна англійська мова багата на конвертовані пари (іменник-дієслово, дієслово-іменник, іменник-прикметник та ін.). Як спосіб для формування слів у сучасній мові медичного дискурсу конверсія є дуже продуктивним засобом й конвертовані пари можуть бути використані у процесі усного мовлення та і в інших сферах людської діяльності (медицина, наука та ін.). Конверсія є продуктивним способом для утворення дієслів та іменників, а також для прикметників та прислівників. Утворення іменника від прикметника – це процес набагато складніший, ніж конвертування прикметника від іменника. Це пов'язано з суттєвими змінами семантичної структури прикметника: значення якості нелегко перетворити на значення предмета.

Конверсія як спосіб творення нових слів шляхом деривації є досить поширеним у медичному дискурсі: transfer – to transfer; pant – to pant; faint – to faint та ін. Провідною моделлю утворення нових слів та термінів є модель N – V. Сучасна англійська лексика постійно збагачується шляхом словотворення, тобто творенням нових слів за певними словотвірними моделями.

## Література

1. Алефіренко Л.Б. Семантична кореляція твірних та похідних основ у процесі творення конверсійних іменників сучасної англійської мови / Л.Б. Алефіренко // Філологічні науки: 36. наук. праць Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка. – Вип. 3 (6). – Полтава : ПНПУ, 2010. – С. 79-83.
2. Новый англо-український українсько-англійський медичний словник: близько 24 000 термінів / Упоряд. : Н.Р. Моркіна. – К. : Арії, 2010. – 489 с.

### Реферат

КОНВЕРСИЯ КАК ПРОДУКТИВНЫЙ СПОСОБ СЛОВООБРАЗОВАНИЯ СУБЪЯЗЫКА МЕДИЦИНЫ (НА МАТЕРИАЛЕ АНГЛИЙСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ)

Коваленко К. Г.

Ключевые слова: словообразование, словообразовательная модель, семантическая структура, конверсия.

Данное исследование посвящено анализу конверсии как продуктивного средства словообразования современного английского языка. Основное внимание уделено видам и разновидностям конверсии, а также продуктивным словообразовательным моделям.

### Summary

CONVERSION AS A PRODUCTIVE WAY OF WORD FORMATION IN MEDICAL ENGLISH (ON THE BASIS OF THE ENGLISH MEDICAL TERMINOLOGY)

Kovalenko K.G.

Key words: word formation, derivational model, semantic structure, conversion.

This study focuses on the analysis of the conversion as a productive way of word formation in Modern English. Emphasis is placed on the types and varieties of conversion, as well as on productive word formative models.

УДК 616.31-057.87:371.261:621.38:378.147:336.77

**Kotelevskiy R.A.**

## THE USE OF MODERN COMPUTER AND NETWORK TECHNOLOGIES IN TEACHING PROSTHETIC DENTISTRY FOR FOREIGN ENGLISH-SPEAKING STUDENTS

State establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy, the Ministry of Healthcare of Ukraine»

*Modern computers and the Internet are versatile and powerful tools for quick reference. The aim of this study was to determine the level of foreign students in computer operating and their skills of finding the necessary information on the web. Materials and methods. The study is designed to analyze the questionnaires. Anonymous questionnaires were distributed to 86 international students of 2 -5 th years of training with English language teaching, the Faculty of Dentistry. Survey was carried out during February - June, when the students stayed at the Department according to the schedule. Results. The results obtained in 100% of the students were analyzed, most students (94.4%) demonstrated good skills, and 77.4% had their own (fixed or portable) computers. In addition, it was found that the majority of students (76.5%) regularly surfed the Internet, although only 48.8% of the respondents receive adequate learning-related information. Conclusion. The study revealed English-speaking foreign students demonstrated potentially high skills in computer operatin.*

Key words: Computer, internet, dentistry, education, students

### Introduction

Modern life is unimaginable without computers and the Internet. Advances in information technology (IT) have changed our life style. Using a computer and the Internet is a part of the daily activities of the student. Using the Internet has become their daily habit, such as common as phone or TV [1]. Internet is a user-friendly means of communication that is cost-effective. With the Internet, the required information can be accessed from anywhere in the world without a time limit. Information on the Internet, as a rule, quickly updated, and thus helps to get present knowledge needed and to motivate students to carry out research activities [2]. In the dental field, computers are mainly used for office procedures, such as billing, research and less for education. Several studies have shown that the use of an automated information system in the dental and medical fields can improve the quality of care, enhance the use of evidence-based treatment and help in upgrading existing knowledge.

One of the great advantages of online teaching

is allowing students to focus more on managing their own learning and to work at their own time and pace; it also allows the use of sound, videos, and animation to communicate information [3]. The use of online handouts and lecture notes can be used to support lectures and free up time for face-to-face contact with the lecturer such as small group teaching [4, 5]. One of the first steps that could successfully tackle this problem is to encourage teaching staff to put lectures and teaching material on the web [6]. The students in this survey and others expressed enthusiasm for the idea of putting lectures and teaching material on the web and asserted that this would not stop them from attending lectures [7].

Today such databases as PubMed, Medline and Google are key tools in the search for the best evidence and their use depends on knowledge of computer and internet access. Recent studies have shown the use of online information systems in health care professionals can improve the quality of care [9]. The Internet has been used for medical education in a variety of ways, including teaching anatomy, diagnosis, and conducting medical

examinations [4, 10]. Since the use of the Internet in dentistry is limited, therefore, dental students need training to learn how to use web tools and search techniques to find high-quality information resources [1, 11]. The purpose of this study was to assess the current level of knowledge on the computer in dental students.

### Purpose

This study is designed to find out how modern students possess the abilities of computer technology and the Internet operating. Based on the data to develop guidelines for improving the effectiveness of teaching prosthetic dentistry for English-speaking students. All this is of particular importance in respect of Bologna system implementation, in which great attention is paid to independent learning.

### Materials and methods

The present study was carried out on undergraduate dental students of 2nd to 5 th year and postgraduate students (interns), studying in Dnepropetrovsk State Medical Academy. The research protocol was obtained by verbal consent from the respondents.

Before starting the study assessed the validity of each question a pilot study on five students selected from each group. The study was conducted between February and June 2014 and students who were absent during the survey were excluded from the study. The population study consisted of 86 students who were present during the study. Prior to administration of the questionnaire was addressed to the class about the purpose and process of data collection. Then pre-tested close ended questions were distributed to

students during class to fill out the questionnaire. Questionnaire consisting of multiple choice questions has been prepared on how students choose to access dental items, the reasons for the use of the Internet, where they have access to the Internet, the frequency of Internet use and how often they can find dental subjects in English-speaking sites. Five questions relate to the use of the computer and 10 questions related to the use of the Internet. The collected data were tabulated and its percentage was obtained.

### Results and discussion

In the format of the questionnaire, five questions were about the use of a computer and 10 included questions about Internet knowledge and use [Table 1]. The total sample of 86 is selected and the response rate was 100%. Age wise participation was the lowest in 17 years of age and the highest in the age of 27.

**Computer usage.** Table 2 shows the responses to computer and Internet usage among dental students. As shown in Table 1, 94.4% of students have computer skills and only 5.6% of respondents have no computer knowledge. Only 5.6% said that lack of time is the cause of computer illiteracy. Nearly 77.4% of the students had their own computer and access to the house, 18.2% access in the hostel and only 4.1% goes to the internet cafe, respectively. 40.8% of students used the computer for general use, 28.5% for entertainment and 22.8% for the scientific - educational activities. 56.2% of students used the computer for Microsoft and PowerPoint presentations, and 26.2% for other purposes.

Table 1.  
Questionnaire

Questions	Possible answers			
	A	B	C	D
Questionnaires about computer usage				
1. Do you have computer knowledge?	Yes	No		
2. Reason for computer illiteracy	I don't have time	no access to computer	not interested	not applicable
3. Places where you use computer mostly	Cyber café	home	hostel	library
4. Purpose for which computer you use	Entertainment	general information	research	others
5. Types of programs used	Microsoft word	PowerPoint	both of the above	others.
Questionnaires about internet usage				
6. Do you ever used internet	Yes	No		
7. Where you use internet services mostly?	Cyber café	home	hostel	library
8. Mode of internet used	Assisted (with others help)	not assisted (independently)		
9. Frequency of internet used	Regularly	occasionally	rarely	don't use
10. Purpose of internet services used by students for	E-mail	web browsing	research	others
11. Search engine used	Yahoo	Google	PubMed	don't use
12. Preferred medium for getting information	Textbooks	Television	News paper	internet
13. Reason for preferring internet over textbooks	Time saving	latest knowledge	easy accessibility	don't prefer internet
14. How often do you use internet for dental purpose	Every day	2-3 times a week	less frequently	don't use
15. Should computer and internet usage should be encouraged in teaching institutes	Yes	No		

As you can see in Table 2, 94.4% of students have computer skills and only 5.6% of respondents did not have computer knowledge, which is equivalent to Germany, Finland (95%) and Spain (93.3%) in the study of students with computer literacy, respectively [4,9-12]. Only 5.6% said that lack of time is the cause of computer illiteracy. It was noted that 77.4% of the students had their own computer and access to the home, 18.2% in the hostel and only 4.1% goes to the internet cafe, these results were in accordance to Jordan (74%), Lebanon (73%), and Spain the study (76.8%), where students were given access computers at home [5,12]. The lack of time and limited access to the Internet in dental school and having a personal computer can be a probable cause of the preference to homes and hostels for web search. Tanzanii study showed that 76% of the participating physicians did not have computers at home [7,12]. 40.8% of students use a general purpose computer, 28.5% for entertainment and 22.8% for research use (dental appointment) of which is lower than the rates reported in other countries for the use of dental applications, such as 58% in Morocco and 53% of dental students in the UK [3, 13]. Almost 56.2% of the students use the computer for Microsoft and PowerPoint presentations, and 26.1% for other purposes.

**Internet knowledge.** Nearly 92.9% of the students had internet knowledge [Table 2]. The majority of students use the Internet services in the country and hostels (69.7%, 19.7% respectively), and they have their own computer or laptop computer. Most students have internet knowledge and use it on their own (79.1%) and 20.9% by other uses. With regard to the frequency of use, 42.1% of students used the Internet sometimes while 34.4% use regularly, 21.8% rarely and 1.8%, respectively, do not use.

Commonly students use internet for web browsing, Email and research activity (37. 4%,

30.9% and 23.5% respectively). Google is a common search engine used (80.9%), followed by PubMed (10.3%) and Yahoo (6.2%), Internet is the most common preferred medium for getting information (48.8%) followed by television (19.1%) and textbooks (16.5%) because of easy accessibility and recent updates in internet. For dental purpose 45.3% students used internet 2-3 times week, whereas 11.8% don't use, however 9.7% showed preference of textbook over internet. Most (95.3%) of the students responded to have computer based learning program in the curriculum.

The present study showed reasonable increase in internet knowledge among dental students in Ukraine (92.9%) [Table 2] which is better than that observed in Malaysia (67%), Nigeria (61%) and Jordan (53%) studies [4]. Most of the students used internet services at home and hostel (69.7%, 19.7% respectively), as they are having their own computer or laptops. In our study most of the students had internet knowledge and used it independently (79.1%) however 20.9% needs assistance from others, this rate is similar to Chudasamab et al. study, where 74% were able to work comfortably[7]. In the present study, 42.1% used internet occasionally whereas, 34.4% use regularly, 21.7% rarely and 1.8% don't use, this rate is poor compared to Yazd study (72.41% once week, 82.75% once a month) and Britain study (26% and 83%) [3, 14].

Commonly students use internet for web browsing, Email and research activity (37.4%, 30.9% and 23.5% respectively). Google was a common search engine used (80.9%), followed by PubMed (10.3%) and Yahoo (6.2%) but Hamissi et al. observed 80.8% for Google search and 54.6% for PubMed database [8]. Internet was the most common preferred medium for getting information. 48.8% students responded for internet and 16.5% for textbook for getting information.

Table 2.  
Response according to questionnaire.

Options	QN. 1	QN. 2	QN. 3	QN. 4	QN. 5	QN. 6	QN. 7	QN. 8	QN. 9	QN. 10	QN. 11	QN. 12	QN. 13	QN. 14	QN. 15
A	94,4	5,6	4,1	28,5	7,1	92,9	8,8	20,9	34,4	30,9	6,2	16,5	12,9	10,6	95,3
B	5,6	9,7	77,4	40,8	10,6	7,1	1,8	79,1	42,1	37,4	80,9	19,1	56,5	45,3	4,7
C	-	5,9	18,2	22,8	56,2	-	69,7	-	21,7	23,5	10,3	15,6	20,9	32,3	-
D	-	78,8	0,3	7,9	26,1	-	19,7	-	1,8	8,2	2,6	48,8	9,7	11,8	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

56.5% preferred internet over textbooks because of latest updates, 20.9% for easy accessibility and 12.9% for time saving where as 9.7% didn't prefer internet over textbooks which is in accordance to Unnikrishnan et al. study[1]. In United States, use of computer for dental purpose is higher among dental students [2]. For dental purpose, internet used every day in 10.6% and 2-3 times/week (45.3%) which is higher than the reported rates of 20% weekly and 40% monthly among Turkish dental students and lesser to Britain study (26% and 83%) on students[3]. Several

studies shown that computers and internet could improve studies and professional skills. Computers should be supplemental and not substitute to traditional education [13].

Most (95.3%) of the student's prefer computer based learning program in curriculum. Better equipped computer laboratories with continuous and free of charge access to the internet in the dental colleges would enable students to use it more frequently as a part of education tool. Computer based learning including education materials available on online courses, may

encourage students to use the web based services for dental purposes and enhance dental education. Online teaching allows students to focus on managing their own learning and to work at their own time and place. It also allows the use of audio, video and animation mode for better understanding the subject [5].

Thus, foreign students with English language teaching now enter the academy with basic computer knowledge since all primary and secondary schools provide teaching in basic computer skills that includes introduction to computers, Windows, Microsoft Office, and the Internet. At the time when the students who participated in the present study were in high school, courses in basic computer skills were not provided in all of these schools. Even though the dental school provides computer education as part of the curriculum, competent students have acquired their IT skills through sources other than the university. More than two-thirds of students gained their IT skills through personal study and experience and one-fifth through the university courses.

Such a study can be extended to other dental faculties of Ukraine to assess the knowledge and attitude of dental students about the computer and the Internet. These data may be useful for the implementation of computer-based training program in the dental program, which will help improve the quality of patient care, teaching and learning in the future.

### Conclusion

This study reflects the knowledge and attitude of undergraduate dental students about internet and computer based learning. Computer knowledge was good among dental students but its dental application was limited compared with general purpose. Hence computer application for dental education should be encouraged. The results of this study indicate that dental students at the Dnepropetrovsk Medical Academy had access to substantial IT resources and demonstrated attitudes toward the computer and the Internet and reported levels of use that were similar to other students in other nations. This comes as no surprise in the age of globalization where knowledge knows no boundaries. However, the

educational use of IT among dental students remains low. This finding suggests that this dental school is similar to other schools that have not made substantial effort to capitalize on IT resources and capabilities to enrich the curriculum. It is our opinion that dental schools should make greater effort to utilize the advantages of this technology so that the quality of oral health education can be improved. Efforts should be made to invest in problem-solving and evidence-based dentistry and to incorporate methods of information retrieval and management into the curriculum.

### References

1. Unnikrishnan B. Pattern of computer and internet use among medical students in Coastal South India / B. Unnikrishnan, V. Kulshrestha, A. [et al.] // *S. East Asian J. Med. Educ.* – 2012. – N 2 – P. 18-25.
2. Ayatollahi J. Using the internet among dental students in Yazd / J. Ayatollahi, F. Ayatollahi, R. Bahrololoomi // *Dent. Res. J.* – 2010. – N 7. – P. 7-11.
3. Kumar S. Internet usage among undergraduate dental students in India / S. Kumar, J. Tadakamadia, H. Tibdewal, [et al.] // *Rev. Odonto Cienc.* – 2010. – N 25. – P. 261-264.
4. Ajuwon G.A. Computer and internet use by first year clinical and nursing students in a Nigerian teaching hospital / G.A. Ajuwon // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* – 2013. – N 3 – P. 10.
5. Rahman G. Use of computers among students of Dental College in Saudi Arabia / G. Rahman // *J. Educ. Ethics. Dent.* – 2011. – N 1. – P. 12-17.
6. Mattheos N. A comparative evaluation of computer literacy amongst dental educators and students / N. Mattheos, M.J. Schitteck, A. Nattestad [et al.] // *Eur. J. Dent. Educ.* – 2005. – N 9. – P. 32-36.
7. Chudasamab R. Assessing computer literacy and attitude toward e-learning among final year medical students / R. Chudasamab, N. Godara, S. Sravastava // *Internet J. Med. Inform.* – 2009. – N 5. – P. 1-10.
8. Hamissi J. Evaluation of information and communication technology knowledge among undergraduate dental students in Iran / J. Hamissi, S. Gholami, H. Hamissi // *Asian J. Comput. Sci. Inf. Technol.* – 2012. – N 2. – P. 247-250.
9. Jones R.B. Computer literacy among medical, nursing, dental and veterinary undergraduates / R.B. Jones, L.M. Navin, J. Barrie // *Med. Educ.* – 2011. – N 25. – P. 191-195.
10. Mansoor I. Computer skills among medical learners: A survey at King Abdul Aziz University / I. Mansoor // *J. Ayub. Med. Coll.* – 2012. – N 14. – P. 13-15.
11. Mattheos N. Computer literacy and attitudes among students in 16 European dental schools: Current aspects, regional differences and future trends / N. Mattheos, A. Nattestad, M. Schitteck // *Eur. J. Dent. Educ.* – 2002. – N 6. – P. 30-35.
12. El Tantawi M.M. Attitudes of dental students toward using computers in education – A mixed design study / M.M. El Tantawi, S.M. Saleh // *East Mediterr. Health J.* – 2008. – N 14. – P. 675-685.
13. Spallek H. Evaluation of web-based dental CE courses / H. Spallek, E. Pilcher, T. Schleyer // *J. Dent. Educ.* – 2002. – Vol. 66. – N 3. – P. 393-404.
14. Stromso H.I. Changes in student approaches to learning with the introduction of computer-supported problem-based learning / H.I. Stromso, P. Grotum, K. Lycke // *Med. Educ.* – 2004. – Vol. 38. – N 4. – P. 390-398.

### Реферат

ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ КОМП'ЮТЕРНИХ ТА МЕРЕЖЕВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ВИВЧЕННІ ОРТОПЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ІНОЗЕМНИМИ СТУДЕНТАМИ З АНГЛІЙСЬКОЮ МОВОЮ ВИКЛАДАННЯ.

Котелевський Р.А.

Ключові слова: комп'ютер, Інтернет, стоматологія, навчання, студенти

Сучасні комп'ютери та Інтернет є універсальними і потужними інструментами для швидкого отримання інформації. Метою даного дослідження стало виявлення рівня володіння іноземними студентами комп'ютерною технікою та навичок пошуку необхідної інформації в Мережі. Матеріали та методи. Дослідження полягає в аналізі розроблених анкет. Анонімні анкети були розповсюджені серед 86 іноземних студентів з англійською мовою навчання 2-5 курсів стоматологічного факультету. Анкетування проводилося протягом лютого – червня під час перебування студентів на кафедрі згідно розкладу. Результати. Відповіді дали 100% студентів, більшість студентів (94,4 %) мали навички роботи, а 77,4% мали власний (стаціонарний чи портативний) комп'ютер. Крім того, виявилось, що більшість студентів

(76,5%) регулярно користуються Інтернетом, проте лише 48,8% опитаних можуть отримати адекватну навчальну інформацію. Висновок. В ході дослідження виявлено потенційно високі навички володіння іноземними студентами сучасними комп'ютерними засобами, проте зважаючи на особливості контингенту з англійською мовою навчання, рекомендується розповсюджувати посилання, електронні носії з систематизованими навчальними матеріалами.

### Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ И СЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ ИНОСТРАННЫМИ СТУДЕНТАМИ С АНГЛИЙСКИМ ЯЗЫКОМ ПРЕПОДАВАНИЯ.

Котелевский Р.А.

Ключевые слова: компьютер, Интернет, стоматология, обучение, студенты

Современные компьютеры и интернет – это универсальный и мощные инструменты для быстрого получения информации. Целью данного исследования стало определение уровня владения иностранными студентами компьютерной техникой и навыками поиска необходимой информации в Сети. Материалы и методы. Исследование состоит в анализе разработанных анкет. Анонимные анкеты были распространены среди 86 иностранных студентов с английским языком преподавания 2-5 курсов стоматологического факультета. Анкетирование проводилось на протяжении февраля – июня во время пребывания студентов на кафедре согласно расписанию. Результаты. Ответы дали 100% студентов, большинство студентов (94,4%) имели навыки работы, а 77,4% имели собственный (стационарный или портативный) компьютер. Кроме того, выяснилось, что большинство студентов (76,5%) регулярно пользуются интернетом, хотя лишь 48,8% опрошенных могут получить адекватную учебную информацию. Вывод. В ходе исследования выявлено потенциально высокие навыки владения иностранными студентами современными компьютерными средствами, однако, учитывая особенности контингента с английским языком преподавания, рекомендуется распространять ссылки, электронные носители с систематизированными учебными материалами.

УДК 811.111

Лисанець Ю.В.

## ЕНАНТІОСЕМІЯ В АНГЛОМОВНОМУ МЕДИЧНОМУ ДИСКУРСІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У статті досліджено явище енантіосемії, що передбачає сумісність полярно протилежних значень у внутрішній структурі слова. Матеріал дослідження – корпус наукових статей, внесених до електронної бази даних медичних публікацій "PubMed". Проаналізовано способи утворення та особливості вживання енантіосемії в англомовному медичному дискурсі. Розглянуто основні контекстуальні ситуації, у межах яких функціонують енантіосемічні мовні одиниці. У результаті дослідження виявлено, що продуктивними способами утворення конронімів постають афіксація, зміщення суб'єктно-об'єктних відносин, а також функціонування енантіосемічних пар у міжтермінологічній проекції.*

Ключові слова: енантіосемія, семантика, контекст, медичний дискурс.

Явище енантіосемії (від гр. "enantios" – протилежний; "sema" – знак) належить до складних і недостатньо досліджених проблем мовознавства. Дослідники В. Шерцль і К. Абель уперше звернули увагу на це явище понад століття тому [7]. Відтак, поглиблене вивчення енантіосемії починається з середини 70-х рр. XX ст. (Л.І. Климова, О.І. Смирнова, Л.Р. Махмутова, В.Л. Іващенко, Т.О. Федоренко, Г.В. Яцковська та інші). Науковий дискурс виявляє неабиякий інтерес до енантіосемії, що підтверджує насамперед плюралізм еквівалентів цього терміна. Так, у науковій літературі різних років енантіосемічні одиниці визначаються як конроніми (contronyms), контраніми (contranymy), антагоніми (antagonymy), авто-антоніми (auto-antonyms), енантіодроми (enantiodromy) [2].

Енантіосемія передбачає поляризацію значень у межах семантичної структури однієї лексичної одиниці. Незважаючи на те, що явище енантіосемії перебувало у фокусі уваги лінгвістів і філософів протягом багатьох років, місце цього

феномена в колі суміжних понять досі остаточно не визначене. Зокрема, енантіосемії притаманні ознаки, які характеризують полісемію, омонімію, антонімію. Цей факт дозволяє визначити енантіосемію як лінгвістичну універсалію, тобто складне синкретичне явище, що виявляє ознаки вищезокреслених лексико-семантичних процесів [4].

На переконання дослідників, енантіосемія постає своєрідним реліктом семантики стародавніх коренів [8]. Крім того, існує думка, що енантіосемічні одиниці перешкоджають процесу комунікації, у зв'язку з чим мова прагне витіснити ці явища [7]. Водночас, енантіосемія "майже завжди нейтралізується або мовленнєвою ситуацією, або контекстом" [1], а отже, не становить серйозної комунікаційної перешкоди. Аналізуючи специфіку німецької мови, Г.В.Ф. Гегель зазначав, що слова, яким притаманні протилежні значення, тішать мислення людини ("es kann dem Denken eine Freude gewähren, auf solche Wörter zu stoßen") [1].

Так, подвійне значення слова "aufheben" стало

базисом філософії Гегеля: *aufheben* означає одночасно “зберігати, містити” і “припиняти, ліквідувати”. Отож, енантіосемія урізноманітнює мову, відображає її неповторність, культурні нашарування і асоціативні зв'язки. Як зазначають В.Л. Іващенко та Т.О. Федоренко, енантіосемічні одиниці постають втіленням закону єдності і боротьби протилежностей: “поєднання протилежних за знаком конотацій в лексемі або службовій морфемі засвідчує діяхронно нерівний і діалектично суперечливий шлях розвитку семантики” [3].

На сучасному етапі вивчення енантіосемії окреслено ряд основних причин виникнення цього явища [5]:

1) Зміна значення слова на протилежне (наприклад, англ. *dust* – “запорошити” і “витирати пил”).

2) Запозичення (як правило, з неспоріднених мов). Наприклад, фр. *hère* означає “нікчемна людина, бідняк”, у той час як у німецькій мові *Heer* – “пан”.

3) Багатозначність окремих службових морфем (наприклад, префіксів).

4) Зміщення суб'єктно-об'єктних відносин: наприклад, російське слово *выучить* зі значеннями “изучить” і “научить”.

5) Утворення складних слів, наприклад, нім. *bittersüß* (“гіркувато-солодкий”).

6) “Психологічна” причина виникнення енантіосемії: кожна людина сприймає те чи інше явище зі своєї індивідуальної точки зору, тому деякі вчені вважають, що виникнення енантіосемії засноване на психології суб'єкта [4].

Таким чином, енантіосемія уособлює взаємовиключне прагнення до стабільності і мінливості; парадоксальність навколишнього світу, що заломлюється у свідомості людини і знаходить відображення у мові [6]. Явище енантіосемії сягає пралогічного мислення первісної людини (Л. Леві-Брюль), що передбачає синкретичне сприйняття навколишньої дійсності, ототожнення різних предметів, частини й цілого [8]. Отже, синкретизм енантіосемії розкриває специфіку сприйняття людиною навколишнього світу, особливості вербальної поведінки індивідуума в залежності від комунікативної ситуації та інтенції.

Незважаючи на відсутність уніфікованої системи поглядів з приводу цього явища, енантіосемія систематично виявляється на всіх мовних рівнях; продуктивно функціонує у дискурсах різних спрямувань і тематик. У цьому контексті, не складає винятку й медичний дискурс. Мета статті – виявити основні тенденції формування протилежних значень у межах семантичної структури лексичних одиниць у медичному дискурсі. Матеріал дослідження – корпус наукових статей, внесених до електронної бази даних медичних публікацій “PubMed” [10].

Так, двоєке значення у медичному дискурсі виявляє лексема “bound” (Merriam-Webster Dictionary: 1) leap, jump; heading to a destination; 2) a limiting line; restrained from movement) [9]. У

деяких фрагментах дискурсу “bound” тлумачиться як “стрімкий рух, стрибок”: “In contrast to the slow progress in treating cancer, recent decades brought an abrupt bound in our understanding of the physiology of normal and neoplastic cells” [10]. Водночас поширеним є й опозиційне значення (“межа, обмеження”): “The ICH (2005) defined drug-induced prolongation of QT interval, i.e., the duration of depolarization and repolarization of ventricles, as evidenced by an upper bound of the 95% confidence interval around the mean effect on QTc” [10].

Не менш цікавим є ужиток у медичному дискурсі лексеми “enjoin” (Merriam-Webster Dictionary: 1) to direct or order (someone) to do something; 2) to prevent (someone) from doing something; especially: to give a legal order preventing (someone) from doing something) [9]. У значенні “приписувати, наказувати” слово “enjoin” вживається у наступних фрагментах: “We enjoin genomicists in particular to pay greater attention to parsing biological effects” [10]; “Both practical and philosophical considerations enjoin researchers to maintain the highest standards of animal care” [10].

Протилежне значення (“забороняти”) зреалізоване у наступних цитатах: “The article concludes by suggesting that whilst mentally disordered people may be afforded different treatment in relation to general bioethics instruments on the international plane, they are also entitled to rights under Disability Conventions which enjoin states to take positive steps to promote equal treatment, social inclusion and protection against discrimination and stigma” [10]; “6 couples brought a class action suit against Planned Parenthood on behalf of all Minnesota parents of unemancipated minors to enjoin Planned Parenthood from providing contraceptive services to minors without parental consent” [10].

Одним із продуктивних джерел енантіосемії у медичному дискурсі є багатозначність словотвірних морфем. Про полярність деяких афіксів писали В.В. Виноградов, А.М. Новіков, Е.А. Балалікіна, Ф.С. Бацевич, Л.Е. Безменова та ін. У медичному дискурсі енантіосемічний потенціал спостерігається у деяких префіксах. Наприклад, префікс “over-” забезпечує поєднання в одному слові протилежних за знаком конотацій. Так, “oversight” залежно від контексту може означати “нагляд, моніторинг, контроль” або “недогляд, необачність” (Merriam-Webster Dictionary: 1) “watchful and responsible care; regulatory supervision”; 2) “an inadvertent omission or error”) [9].

Англomовний медичний дискурс виявляє чимало випадків ужитку цієї енантіосемічної одиниці: “Mid-level Practitioners in dermatology: a need for further study and oversight” [10]; “US dermatologists call for more oversight of nurse practitioners and physician assistants” [10]; “Cleveland Clinic cases highlight flaws in safety

oversight” [10]. Як бачимо, наведені фрагменти медичного дискурсу демонструють ужиток лексеми “oversight” у сенсі “нагляд, моніторинг, контроль”. Проте не менш поширеним є й полярно протилежне значення цього слова, що актуалізується у наступних цитатах: “But the fact is that every year, too many innocent patients suffering from a heart attack don’t get the critical treatment they deserve due to physician’s oversight” [10]; “95% of sufferers remain undiagnosed or misdiagnosed due to physician’s oversight or lack of knowledge about Ehlers-Danlos Syndrome” [10].

Прикладом зміщення суб’єктно-об’єктних відносин у медичному дискурсі виступає дієслово “consult” (Merriam-Webster Dictionary: 1) to ask the advice or opinion of; 2) to serve as a consultant) [9]. Так, перше значення слова (“to obtain advice”) спостерігається у наступних фрагментах: “Additionally, patients with BPD frequently consult general physicians and, because of the difficulties interacting with these patients, they do not always receive the treatments required by their condition” [10]; “Among 17 173 participants (15 793 males and 1380 females) who were identified as possible hypertensives, 89.7 and 82.3% of them, respectively, did not consult physicians for screened possible hypertension” [10]; “Approximately 80% of participants failed to consult physicians even with positive screening results. Younger individuals with lower BMI are at high risk of no clinical follow-up” [10].

Натомість, протилежне значення (“to offer advice”) зреалізоване не менш продуктивно: “Doctors should consult patients before imposing non-resuscitation notices unless it would cause harm” [10]; “Private pharmacists in the Ngami health district have been urged to desist from consulting patients as they are not medical doctors” [10].

Д. Бунчич [1] ґрунтовно досліджує явище міжмовної енантіосемії, пов’язуючи з нею появу так званих “хибних друзів перекладача”. У цьому контексті варто зазначити, що не менш важливим явищем видається міжтермінологічна енантіосемія, тобто полярно протилежні значення термінів у різних наукових галузях. Прикметним випадком міжтермінологічної енантіосемії постає лексема “first degree” (Merriam-Webster Dictionary: 1) most severe in the case of a murder charge; 2) least severe in reference to a burn) [9]. Так, у юридичному дискурсі “first degree murder” означає “умисне вбивство при обтяжуючих обставинах”, тобто найтяжчий різновид. Натомість,

медичний дискурс оперує цим терміном у протилежному значенні: “first degree burn” означає “опік першого ступеня (поверхневий опік)”; відтак, IV ступінь позначає найсильніший з можливих опіків. Іншим прикладом є “first degree atrioventricular heart block” – “передсердно-шлуночкова блокада I ступеня” (сповільнення проведення імпульсу, у той час як III ступінь передбачає повну блокаду проведення імпульсу).

Таким чином, енантіосемічні одиниці систематично виявляються в англомовному медичному дискурсі. Як правило, значення конроніму визначається контекстом. Продуктивними способами утворення енантіосемічних одиниць постають афіксація, зміщення суб’єктно-об’єктних відносин тощо. Крім того, спостерігаються енантіосемічні пари у міжтермінологічному аспекті. Присутність енантіосемії у досліджуваному дискурсі підтверджує той факт, що медичний дискурс – це відкрита система, що зазнає впливу зовнішніх мовних процесів. На наше переконання, перспективним є подальше ґрунтовне дослідження явища енантіосемії в англомовному медичному дискурсі, зокрема, структурування і класифікація енантіосемічних одиниць, а також аналіз медичної енантіосемії у діахронічному аспекті.

### Література

1. Бунчич Д. Энантисемия внутриязыковая и межъязыковая как проблема коммуникации / Д. Бунчич // “Slova, slova, slova” w komunikacji jazykowej / [Ed. Marcelina Grabska]. – Gdansk, 2004. – С. 33-40.
2. Василенко О. Конроніми в англійській мові / О. Василенко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Слово, знак, значення: проблеми, інновації, рішення” (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 15-17 березня, 2014 р.). – Львів, 2014. – С. 13-18.
3. Іващенко В.Л. Енантіосемія в парадигмі мовних та мовленнєвих явищ: основні напрями концептуалізації / В.Л. Іващенко, Т.О. Федоренко // Мовознавство. – 2009. – С. 48-60.
4. Маковский М.М. Язык-миф-культура: Символы жизни и жизнь символов / М.М. Маковский. – М.: Изд-во “Русские словари”, 1996. – 330 с.
5. Нечаев А.А. Источники и виды энантисемии / А.А. Нечаев // Молодой ученый. – 2014. – № 6. – С. 638-641.
6. Прошин А.В. Стилистическое значение и семантика языковой единицы (на материале английского языка): монография / А.В. Прошин. – Магнитогорск, 2010. – 544 с.
7. Сахнова О.И. Энантисемия в экономической терминологии / О.И. Сахнова // Культура народов Причерноморья. – 2006. – № 76. – С. 130-134.
8. Шелестюк Е.В. Диахронический аспект энантисемии / Е.В. Шелестюк // Слово в пространстве языка: материалы Междунар. научно-практической заочной конференции. – Ульяновск: ГОУ УлГПУ им. И.Н. Ульянова, 2011. – 211 с.
9. Merriam-Webster Online: Dictionary and Thesaurus [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.merriam-webster.com>.
10. PubMed: US National Library of Medicine National Institutes of Health [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

### Реферат

ЭНАНТИОСЕМИЯ В АНГЛОЯЗЫЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ДИСКУРСЕ

Лисанец Ю.В.

Ключевые слова: энантисемия, семантика, контекст, медицинский дискурс.

В статье исследовано явление энантисемии, предусматривающее совместимость полярно противоположных значений во внутренней структуре слова. Материал исследования – корпус научных статей, внесенных в электронную базу данных медицинских публикаций “PubMed”. Проанализированы способы образования и особенности употребления энантисемии в англоязычном медицинском дис-

курсе. Рассмотрены основные контекстуальные ситуации, в рамках которых функционируют энантиосемические языковые единицы. В результате исследования обнаружено, что продуктивными способами образования конронимов являются аффиксация, смещение субъектно-объектных отношений, а также функционирование энантиосемических пар в межтерминологической проекции.

### Summary

ENANTIOSEMY IN THE ENGLISH-LANGUAGE MEDICAL DISCOURSE

Lysanets Yu.V.

Key words: enantiosemy, semantics, context, medical discourse.

The article examines the phenomenon of enantiosemy which involves the compatibility of polar-opposite meanings within the internal structure of the word. Material of the research is the corpus of scholarly articles listed in the electronic database of medical publications "PubMed". The ways of formation and features of applying enantiosemy in the English-language medical discourse have been analyzed. The main contextual situations within which the enantiosemic linguistic units function have been considered. It has been found that the productive ways of contronyms formation are affixation, displacement of subject-object relations, as well as functioning of enantiosemic pairs in the interterminological projection.

УДК 37.013

*Ніколаєва Н.М., Мішук К.О., Протовень О.П.*

## СКЛАДОВІ ОСОБИСТІСНОЇ КУЛЬТУРИ СУЧАСНОГО ВИКЛАДАЧА

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Для системи освіти особливого значення набуває проблема професійного становлення викладачів вищих навчальних закладів. Нові запити суспільства вимагають наукового аналізу особистісних і професійних якостей викладачів навчального закладу, мотивів педагогічної діяльності тощо. Становлення викладача – це формування його як особистості і як професійного працівника, який володіє спеціальними знаннями в певній галузі педагогічної діяльності. Аналіз різних підходів дозволяє зробити висновки, що вони конструюють своєрідні моделі особистості, кожна з яких має право на існування й одночасно потребує доповнення іншою. Аналіз літературних джерел дав можливість розглянути самоцінність як важливий критерій когнітивного компоненту довіри до себе, який проявляється у наявності інтересу до власного внутрішнього світу, усвідомленні цінності власної особистості як для себе, так і для інших. Вказані положення ми врахуємо при плануванні та проведенні експериментального дослідження.*

Ключові слова: модель особистості, самоцінність, довірчий простір, аутосимпатія.

В умовах сьогодення суспільство потребує не вузьких спеціалістів – носіїв спеціальних знань, а всебічно розвинених, соціально активних особистостей, які мають фундаментальну фахову освіту, багату внутрішню культуру. Незважаючи на те, що для будь-якого кваліфікованого спеціаліста необхідні глибокі знання, для педагогічної діяльності викладача як менеджера освіти особливого значення набувають професійно значущі особистісні якості. Становлення викладача – це в першу чергу формування його як особистості і лише потім – як професійного працівника, який володіє спеціальними знаннями в певній галузі педагогічної діяльності.

Мета роботи: розглянути модель особистості сучасного викладача, уточнити поняття аутосимпатії і самоцінності особистості в сучасному житті, дослідити поле довірчого простору, з'ясувати його вплив і значення для сучасного викладача.

XX століття змінило пріоритети педагогіки в розумінні сутності особистості. З'явилися теорії громадянського (Г. Кершенштейнер), вільного (М. Монтессорі), нового (Е. Демолен) виховання особистості. Педагогіка особистості (Г. Шарпельман), експериментальна педагогіка (В. Лай), педагогіка прагматизму (Д. Дьюї) та інші

напрями прагнули адекватно досягнути особистість. Так представник експериментальної педагогіки Е. Мейман стверджував, що для визначення істотних ознак особистості слід брати до уваги дані анатомії, фізіології, психології, психопатології, а також етики, естетики і релігії. Д. Дьюї виводив сутність особистості з біологічних чинників, вважаючи, що сукупність розумових і фізичних властивостей індивіда є досягненням етносу і передається спадково. Тому притаманне особистості пізнання, яке відбувається в надрах її «Я», має справу не з мисленням, а зі світом відчуттів, вірувань, волінь, прагнень тощо.

Аналіз різних підходів дозволяє зробити висновки, що вони конструюють своєрідні моделі особистості, кожна з яких має право на існування й одночасно потребує доповнення іншою, адже сучасна педагогічна наука прагне цілісного бачення особистості, сформованого не як формальне поєднання різнопланових підходів, а як залучення надбань, що відкривають ті чи інші грані особистості як цілісної істоти.

Базовою платформою формування інтегрального бачення особистості є її визначення В. Сухомлинським, у творчості якого вона репрезентована як певна цілісність, динамічна система різних якостей, рис індивіда, котра формується

на підставі діяльнісного ставлення до світу. Водночас такий індивід обов'язково має бути включеним у суспільні відносини, у спілкування з людьми.

У педагогіці, так само як і в філософії та психології, поняття особистості увиразнює найістотніші характеристики конкретної людини з огляду на її культуру, особливості характеру, поведінки, індивідуальних проявів життєдіяльності. Але, на відміну від філософії, педагогіка конкретизує граничне, філософське бачення особистості крізь призму реальних проявів діяльності й спілкування індивіда в царині навчання і виховання. Водночас теоретико-методологічний аналіз цього поняття свідчить, що воно виражає насамперед соціальні, а не лише психологічні характеристики індивіда. Відтак педагогічний ракурс дослідження поняття особистості є не тільки доцільним, але й необхідним.

Особистість кожної людини є складним психофізіологічним і соціальним утворенням. Чим складніша професійна діяльність, якою займається людина, тим складнішою буде її особистість. Тому розглядати особистість викладача необхідно в різних аспектах, у всій різноманітності проявів, станів і особливостей. Це вимагає значних затрат часу і пов'язано як із спостереженням за його професійною діяльністю, його спілкуванням з колегами та студентами, так і з вивченням, дослідженням та аналізом окремих аспектів його праці.

Особливо гостро у цьому зв'язку постає питання про ідеал особистості викладача, та його кореляцію з реальністю. Уперше в історії педагогічної думки цю проблему було висунуто в педагогічній літературі другої половини XIX – початку XX століття. Серед сучасних дослідників ідеалу викладача можна назвати В. Беґа, І. Беґа, С. Гончаренка, В. Журавського, І. Зязюна, В. Мадзигона, С. Максименка, М. Михальченка, І. Надольного, В. Огнев'юка, О. Савченко, С. Сисоеву. В їхніх розвідках ця проблематика досліджується в загальному філософському сенсі.

В основі оцінювання педагогічних дій викладача та його особистості лежить порівняння – стосовно попереднього стану й ідеального.

Модель важливих якостей ідеального викладача включає в себе: фізичне здоров'я і висока працездатність, врівноваженість психічних процесів, спокійний характер та стійка (розвинена) воля, ініціативність, організаційні здібності й навички, високий рівень загальної освіти і належна фахова підготовка, прагнення до самовдосконалення, постійного поповнення своїх знань, знання споріднених наук про людину, знання методики викладання свого предмета, розуміння студентів, вміння спілкуватися з молоддю і дорослими, володіння сучасними технологіями навчання і виховання, дисциплінованість та відповідальність, суспільна активність та низка інших якостей. На думку фахівців ідеальний викладач повинен [4]:

а) як спеціаліст: знати педагогічну теорію і психологію; володіти педагогічною майстерністю, технологіями навчання і виховання, методами, формами, засобами навчання і виховання; вміти раціонально організовувати пізнавальну діяльність студентів, любити дітей, вірити в людину;

б) як працівник: вміти поставити мету і домогтися її виконання, розподіляти свій час, систематично і планомірно підвищувати власну кваліфікацію; бути націленим на піднесення продуктивності і результативності педагогічної праці, здатним до творчості, ерудованим та обізнаним, відданим своїй справі, схильним до колективної праці; володіти бажанням працювати;

в) як людина: володіти високими моральними якостями, брати активну участь у громадському житті, мати активну життєву позицію, подавати особистий приклад усім і в усьому, з повагою ставитися до студентів, їх батьків та колег, бути гуманістом і високо духовним, національно свідомим та патріотом своєї батьківщини, вести активний спосіб життя.

Важливою особистісною характеристикою є такий структурний компонент як самоцінність, який виступає важливою умовою активності особистості. В контекст поняття самоцінності особистості покладене розуміння її як найвищої цінності, що пов'язано з узгодженим співвідношенням «Я»-фізичного, «Я»-соціального, «Я»-духовного. Причому такий «баланс» актуалізується завдяки таким показникам особистісного розвитку: інтегрованість, цілісність особистості, постійне змінювання як вільний рух у процесі «самоактуалізації потенціалів людини»; еволюційуюча, гетеростатична природа особистості, існування її в якості процесу, а не сталої сутності; вихід за межі себе (трансцендентність) як творчий характер життєдіяльності; «всезростаюча відкритість досвіду», тобто розширення зв'язків ціннісного «Я» з навколишнім світом.

Джерелом розвитку самоцінності особистості визнаються не лише природні потенціали людини, а й соціальні впливи. Отже, чим інтенсивніший контакт людини із соціумом, тим гостріше постає завдання збереження власної самоцінності та унікальності. У такому контексті розвиток самоцінності можливий лише за допомогою відстоювання особистісних меж і знаходження своєї власної, відмінної від «мови мас», – онтологічної мови індивідуальної самоцінності. Саме у двоєдиному відтворенні соціального та індивідуального й аналізується розвиток самоцінності особистості.

Психологічна модель самоцінності особистості в руслі особистісно-ціннісної парадигми утворюється зі складових, які реконструюються у такому діалектичному взаємозв'язку: мотиваційна – відображає потреби у самовизначенні, самоактуалізації, самореалізації; когнітивна – відбиває такі рівні розвитку самоцінності, як самоаналіз, самоусвідомлення, саморозуміння; емоційна –

охоплює рівні самовідчуття, самоприйняття, самоставлення; комунікативна – самовиявлення, самопрезентацію, самоствердження; регулятивна – самоспрямованість, самоорганізацію, самоконтроль. Виокремлено такі форми розвитку самоцінності як: саморефлексія, самоінтерес, самоповага, гідність, впевненість в собі; виявлено сутність ціннісного «Я» як генерального «ядра» самоцінності.

Генезис особистості зумовлений якісним розвитком самоцінності особистості, який являє собою процес самоусвідомлення та ціннісного самоставлення до власного «Я», що актуалізує нові рівні відкриття у самому собі особистісних цінностей і смислів та піднімає особистість до осмисленого самопереживання сутності свого «Я», внутрішньої свободи та самореалізації.

На думку Т.П. Скрипкіної, першої дослідниці феномену самоцінності, важливе значення в структурі довіри до себе має прогностична складова (когнітивний компонент) – переживання, думки, поведінка, пов'язані з можливостями людини, які дозволяють їй задовольнити наміри (переживання «Я можу»). Спонукальна складова (афективний компонент) – емоції, когніції, наміри, які ініціюють активність людини (переживання «Я хочу») та ціннісно-змістовно складова (поведінковий компонент), яка актуалізує усі утворення, пов'язані з оцінкою і контролем ситуації (переживання «Я повинен») разом із когнітивним компонентом інтегруються, на думку вченої, спочатку у «передвчинок», який полягає у прийнятті адаптивної або неадаптивної логіки на когнітивному та емоційному рівнях [7, с. 101]. Будь-який вчинок можливий лише після «передвчинку». Він є складовою репродуктивної, або – продуктивної творчої поведінки.

Зріла особистість, на думку Т.П. Скрипкіної, відзначається узгодженістю компонентів довіри до себе. Вчена наголошує, що людина буде мати схильність до неадаптивної активності, якщо когнітивний і афективний компоненти довіри до себе у неї характеризуються дезінтегрованістю [8, с. 37]. Узгодженість складових довіри до себе можлива внаслідок самоорганізації, тому повною мірою властива лише дорослим особистостям.

Т.П. Скрипкіна виділила і описала формально-динамічні характеристики довіри до себе – міру, вибірковість та парціальність. У когнітивному компоненті довіри до себе мірою виступає ступінь саморозкриття особистості самій собі та іншим людям у життєзначущих сферах: сімейній, інтимній, соціальних контактах, навчанні. Вибірковість самоцінності проявляється у тому, що особистість вирішує, довіряти чи ні певним думкам, емоціям, намірам. Парціальність самоцінності визначається вченою як ступінь когнітивної свободи: людина сама дозволяє собі силу вираження тих чи інших думок, емоцій, намірів. Причому кожен раз ступінь її довірчої свободи стосовно своїх когніцій може бути різним. Підсумовуючи розмірковування про характеристики до-

віри до себе у когнітивному компоненті, авторка відзначає, що їх взаємозв'язок стисло може бути визначений як сукупність власних думок, які особистість має, відповідаючи на запитання: якою мірою, чому, і наскільки довіряти собі у вирішенні важливих життєвих питань [8].

К.О. Абульханова-Славська вважає, що міра значимості особистості для самої себе (самоцінність) виступає головною умовою її цілісності та активності: «гарантом незалежності виступає особистісна цілісність, цікавість, значущість особистості, перш за все – для себе особисто, а вже потім – для інших. Потреба у такій цілісності (саме цілісності, а не у незалежності) є показником сформованості соціальної активності людини» [1]. Вчена виділила п'ять типів людей за стратегією життя: виконавський, схильний до самопожертви, побутовий, «одинак», гармонійний. Критеріями виокремлення цих типів дослідниця вважає міру значущості для людини особистої активної позиції у розв'язанні важливих життєвих питань, її взаємозв'язків із світом. По суті, виділена типологія ґрунтується на вираженості у людини співвідношення довіри до себе і довіри до світу.

В.О. Дорофєєв, поділяючи погляди Т.П. Скрипкіної про трьохкомпонентну структуру довіри до себе, великого значення надає усвідомленню особистістю самоцінності, що не тільки впливає на розвиток її симпатії і прихильності до себе, а і сприяє обираючому суб'єкт-суб'єктної форми взаємодії у «довірчому просторі». Вчений вважає, що при гармонійному узгодженні структурних компонентів довіри зростають самоприйняття та самоцінність особистості. Це призводить до збільшення у неї міри довіри до себе та довіри до інших, вираженням чого є використання гармонійного демократичного стилю міжособистісних взаємин та авансування довірою інших.

Самознецінення, неприйняття власних недоліків породжують у особистості недовіру до власних почуттів, думок, намірів і прагнення компенсувати її через «надуману авторитетність», яка проявляється у створенні прикрашеного образу «Я». Людина не тільки прагне діяти, керуючись нереальним уявленням про себе, власні можливості, а і намагається відповідно відчувати і думати.

Неузгодженість складових довіри призводить до відчуження особистості від себе і негативно позначається на характері міжособистісних стосунків: такі особистості схильні загравати з оточуючими, демонструючи ліберально-потуральний стиль взаємин, що тільки поглиблює суперечності довіри.

С.Г. Достовалов, розглядаючи довіру до себе трьохкомпонентною соціальною установкою, в залежності від узгодженості її компонентів, виділяє операційний і рефлексивний її різновиди [3]. Рефлексія, на думку вченого, потребує достатньої зрілості і спрямованості уваги на внутрішні

психічні процеси. «Довіра до себе не завжди може бути відрефлексована у конкретній життєвій ситуації або сфері внаслідок відсутності часу або самоінтересу, схильності до самопізнання».

У ході емпіричного дослідження С.Г. Достовалов виявив, що досліджувані в усіх структурних компонентах довіри, включаючи і самоцінність, схильні приписувати собі вищий рівень рефлексивної довіри у всіх життєзначущих сферах (сімейній, інтимній, соціальних контактах, навчанні) для досягнення більшого психологічного комфорту. Переважання операційної довіри до себе свідчить, на думку вченого, про те, що більшість дорослих досліджуваних не здатна повною мірою усвідомлювати зовнішні та внутрішні суперечності структурних компонентів цього феномену. Виходячи з поглядів вченого, наукові та практичні дослідження щодо узгодження всередині когнітивного компоненту довіри до себе, а також самоцінності з афективним (самоприйняття) і поведінковим (самоприхильність) компонентами соціальної установки довіряти собі, набувають особливої актуальності.

С.Р. Пантілєєв назвав довіру до себе ауто-симпатією, яка об'єднує минуле, теперішнє і майбутнє в єдиний акт життєдіяльності і виявляється у внутрішній чесності, відкритості індивіда для себе. Критеріями прояву даного особистісного утворення виступають, на думку вченого, самоприйняття, самоцінність та самоприхильність.

Самоцінність як критерій когнітивного компоненту довіри до себе проявляється у наявності інтересу до власного внутрішнього світу, усвідомленні цінності власної особистості як для себе, так і для інших. Стійкий самоінтерес, узгоджена позитивна оцінка власного «Я» за внутрішніми критеріями духовності, багатства внутрішнього світу, здатністю викликати у інших глибокі почуття, усвідомленні цінності власної особистості як для себе, так і для інших є ознакою високого рівня розвитку самоцінності. Нестійкий інтерес до власного «Я», неузгодженість усвідомлення цінності власної особистості вказує на середній рівень розвитку цієї властивості особистості.

Показниками низького рівня розвитку самоцінності, на думку вченого, є втрата інтересу до власного внутрішнього світу та самознецінення – сумніви у власній цінності як для інших, так і для себе, недооцінка власного духовного «Я». Виходячи з поглядів автора, узгоджене усвідомлення особистістю власної самоцінності формується

шляхом свідомих зусиль і є значущим утворенням з точки зору самопідтримки у несприятливих життєвих ситуаціях.

А.Е. Хурчак, спираючись на теоретично-методологічні засади С.Р. Пантілєєва, досліджувала довіру до себе як емпіричний корелят емоційного компоненту амбівалентності атитюдів у юнацькому віці за наступними критеріями – самоцінність, самоприйняття та самоприхильність. Недостатньо розвинута самоцінність, на думку дослідниці, спричинює тривожність і сумніви щодо власної особистості і призводить до постійних вагань між альтернативами, які треба обирати. Особистості із неузгодженою самоцінністю «не бажають припиняти обговорення, бо це збільшує можливість зробити помилку». Авторка доводить: позитивність самоцінності призводить до підсилення довіри до себе особистості, що сприяє розвитку у неї здатності узгоджувати високу амбівалентність атитюдів.

Таким чином, аналіз літературних джерел дав можливість розглянути самоцінність як важливий критерій когнітивного компоненту довіри до себе, який проявляється у наявності інтересу до власного внутрішнього світу, усвідомленні цінності власної особистості як для себе, так і для інших. Вказані положення ми врахуємо при плануванні та проведенні експериментального дослідження.

### Література

1. Абульханова-Славская К.А. Стратегия жизни / К.А. Абульханова-Славская. — М.: Мысль, 1991. — 299 с.
2. Дорофеев В.А. Доверие в системе «учитель-ученик» при разных стилях педагогического руководства: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. психол. наук / В.А. Дорофеев. — Ростов-н/Д., 1999. — 19 с.
3. Достовалов С.Г. Операциональный и рефлексивный уровни доверия к себе / С.Г. Достовалов // Сибирский психологический форум: Методологические проблемы современной психологии: иллюзии и реальность: Мат. конф. — Томск, 2004. — С. 121-126.
4. Зверева В.И. Диагностика и экспертиза педагогической деятельности аттестуемых учителей / В.И. Зверева. — М.: Мысль, 2000. — 108 с.
5. Пантілєєв С.Р. Методика исследования самооотношения / С.Р. Пантілєєв. — М.: Смысл, 1993. — 32 с.
6. Пантілєєв С.Р. Самоотношение как эмоционально-оценочная система / С.Р. Пантілєєв. — М.: МГУ, 1991. — 110 с.
7. Скрипкина Т.П. Доверие к себе как условие развития личности / Т.П. Скрипкина // Вопросы психологии. — 2002. — № 1. — С. 95—103.
8. Скрипкина Т.П. Доверие как социально-психологическое явление: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора психол. наук / Т.П. Скрипкина. — Ростов/ н Д., 1998. — 46 с.
9. Хурчак А.Е. Психологічні особливості амбівалентності атитюдів у юнацькому віці: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. психол. наук: спец. 19.00.07 "Психологія" / А.Е. Хурчак. — К., 2004. — 254 с.

### Резюме

ЛИЧНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ КУЛЬТУРЫ СОВРЕМЕННОГО ПРЕПОДАВАТЕЛЯ

Николаева Н.М., Мишук К.О., Протовень А.П.

Ключевые слова: модель личности, самооценочность, доверительное пространство, ауто-симпатия.

Для системы образования особенное значение приобретает проблема профессионального становления преподавателей высших учебных заведений. Новые запросы общества требуют научного анализа личностных и профессиональных качеств преподавателей в учебных заведениях, мотивов преподавательской деятельности и т. д. Становление преподавателя — это формирование его как личности и как профессионального работника, владеющего специальными знаниями в определенной

отрасли педагогической деятельности. Анализ различных подходов позволил сделать вывод, что они конструируют своеобразные модели личности, каждая из которых имеет право на существование и одновременно требует дополнения другою. Анализ литературных источников дал возможность рассмотреть самооценку как важный критерий когнитивного компонента доверия себе, проявляющийся в наличии интереса к собственному внутреннему миру, понимании ценности собственной личности как для себя, так и для других. Указанные положения мы примем к сведению при планировании и проведении экспериментального исследования.

### Summary

COMPONENTS OF PERSONAL CULTURE OF TEACHER NOWADAYS

Nikolaeva N.M., Mishuk K.O., Protoven O.P.

Key words: model of personality, inherent worth, trust space, autopreference.

If you're struggling with classroom management and wondering why, one of the first areas to examine is the personality you bring with you to the classroom. Many teachers become different people the minute their students walk through the door. But for the vast number of teachers, the presence of a large and active group of students can, at least to some degree, bring about personality traits that are detrimental to classroom management success. With a simple two-minute routine you can condition yourself to eliminate those traits that work against you, and replace them with those that work in your favour. The following six teacher personality traits make classroom management more difficult. Picture yourself responding to misbehaviour with poise. Watch as you joyfully present your lessons to a responsive class. See yourself building rapport, loving your job, and following your classroom management plan to the letter.

УДК: 378.147.016:[616-097:616.9]-053.2-84

**Усачова О.В., Пахольчук Т.М., Конакова О.В., Сіліна Є.А.**

## **ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ЦИКЛУ «ІМУНОПРОФІЛАКТИКА» ДЛЯ ІНТЕРНІВ ПЕДІАТРИЧНОГО ПРОФІЛЮ НА КАФЕДРІ ДИТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙ**

Запорізький державний медичний університет

*Вступ. Стаття присвячена проблемам підготовки лікарів-інтернів педіатричного профілю з питань імунопрофілактики дитячого населення. Мета роботи: проаналізувати методику викладання циклу «Імунопрофілактика» для лікарів-інтернів різних спеціальностей на кафедрі дитячих інфекційних хвороб. Для організації викладання циклу «Імунопрофілактика» для лікарів-інтернів на кафедрі дитячих інфекційних хвороб на базі типових програм були створені робочі програми і якісно нове методичне забезпечення: нові тексти лекцій, мультимедійні матеріали, методичні вказівки та посібники за темами практичних та семінарських занять. Також підготовлені навчально-методичний посібник «Питання імунопрофілактики» та довідник «Сучасні вакцини, зареєстровані в Україні, підходи до їх використання». На практичних та семінарських заняттях лікарів-інтернів разом з викладачем складають індивідуальні плани вакцинації пацієнтів з урахуванням їх віку та стану здоров'я, використовуючи методику рольової гри та комп'ютерні технології. Висновки. Оптимізація викладання проблем імунопрофілактики лікарям-інтернам досягається через забезпечення навчального процесу якісними навчально-методичними матеріалами, впровадження рольових ігор та комп'ютерних технологій.*

Ключові слова: імунопрофілактика, викладання, дитячі інфекційні хвороби, лікарі-інтерни

Необхідність імунізації населення, як основи збереження здоров'я, на сьогоднішній день ні в кого не викликає сумніву [4]. Вакцинація, яка проводиться понад 200 років, на різних етапах свого розвитку мала на меті викорінювання чи значне зниження частоти захворювань, що викликаються різними збудниками. В зв'язку з цим у постійному розвитку знаходилася стратегія вакцинації. В даний час на різних континентах і в різних країнах вирішуються різні задачі, багато в чому залежні від соціально-економічного розвитку країни, структури охорони здоров'я і т.п. [3, 6]. На підставі багаторічного досвіду вакцинопрофілактики, проведеної в багатьох країнах світу, ВООЗ розробила розширену програму імунізації, яка протягом останніх 20 років залишається незмінною, а саме: використання масової імунізації для зниження інфекційної за-

хворюваності. [1, 7, 8].

Інфекційні захворювання – це глобальна проблема, над якою працюють науковці всього світу. Інфекційна патологія відрізняється від соматичної наявністю специфічного етіологічного фактору, широкою розповсюдженістю, передачею від хворої людини до здорової та здатністю до епідемічних спалахів. Профілактичні заходи – єдиний метод попередження таких спалахів та можливість контролювання епідемічного процесу будь-якого інфекційного захворювання. Єдиним специфічним методом запобігання інфекційної хвороби – є створення специфічного імунітету до збудника завдяки проведенню вакцинації [2, 3]. Щороку завдяки вакцинації вдається врятувати близько 3 млн дітей, а у 750 тис – запобігти тяжким ускладненням інфекційних за-

хворювань. Результати останніх наукових досліджень свідчать про те, що вакцини дають змогу запобігти розвитку близько 60 інфекційних захворювань [1, 3, 6]. Однак у світі дотепер з 14 млн. смертей, пов'язаних з інфекціями, близько 3 млн. обумовлені захворюваннями, що могли бути попереджені вакцинацією [3, 7, 8].

Проблемі вакцинопрофілактики дитячого населення, яка стала особливо актуальною в період масової антивакцинальної кампанії, що розгорнута у СМІ, приділена особлива увага при підготовці лікарів-інтернів. Так з 2011-2013 років в програму підготовки лікарів-інтернів внесений окремий цикл «Питання імунопрофілактики» [5].

Слід зазначити, що на тлі тривалого проведення обов'язкових щеплень дітям певного віку досягнуте керування кількома загрозливими інфекційними захворюваннями, такими як дифтерія, кір, паротитна інфекція, правець, тощо. При цьому ціле покоління людей вже не бачило суттєвих спалахів цих хвороб та втратило побоювання щодо їх виникнення. На цьому фоні склалися умови для активного обговорення поодиноких реакцій і ускладнень, які виникають в післявакцинальному періоді, що стало базисом для сумніву відносно необхідності та доцільності проведення імунізації. В такій ситуації саме лікар повинен мати глибокі знання щодо засад вакцинопрофілактики, які дозволяють йому не лише вірно організувати імунізацію дитячого населення, а й обґрунтовано протистояти антивакцинальній кампанії.

### Мета роботи

Проаналізувати методику викладання циклу «Імунопрофілактика» для лікарів-інтернів різних спеціальностей на кафедрі дитячих інфекційних хвороб.

### Матеріали й методи

Нами було проаналізовано підходи до викладання нового циклу «Імунопрофілактика» для лікарів-інтернів педіатричного профілю, яке проводиться на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб.

### Основна частина

На кафедрі дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету проходять навчання лікарі-інтерни за спеціальностями «Педіатрія», «Загальна практика – сімейна медицина», «Дитяча отоларингологія», «Дитяча анестезіологія», «Дитяча хірургія», «Неонатологія». Завдання викладання питань вакцинопрофілактики для лікарів-інтернів полягають у формуванні їхньої соціально-особистісної та професійної компетенції, основою якої є знання і вміння застосування методики проведення імунопрофілактики інфекційних захворювань, актуальних для населення не тільки України, але й світу.

Для підвищення теоретичних знань та прак-

тичних навичок лікарів-інтернів з імунопрофілактики за новою навчальною програмою прийнятою у 2011р. для педіатрів та сімейних лікарів, а у 2013 р. для педіатрів суміжних дисциплін були виділені навчальні години в окремий цикл.

Зміст програми охоплює весь обсяг теоретичних знань, умінь і практичних навичок, необхідних лікарю інтерну-педіатру для самостійної роботи з надання кваліфікованої допомоги хворим дітям та проведення роботи з профілактики керованих інфекцій. Навчальна програма визначає тривалість навчання, розподіл годин, відведених на теоретичне вивчення окремих розділів.

На кафедрі дитячих інфекційних хвороб проводиться підготовка лікарів-інтернів педіатрів з питань специфічної профілактики дитячих інфекційних хвороб на циклі «Імунопрофілактика» де передбачено 18 навчальних годин: з них 14 годин на проведення практичних та 4 години – семінарських занять. Підготовка лікарів-інтернів за фахом «Дитяча анестезіологія», «Дитяча хірургія», «Дитяча отоларингологія», «Неонатологія» та «Загальна практика – сімейна медицина» з питань імунопрофілактики проводиться на циклі «Питання імунопрофілактики», на який виділено 6 навчальних годин: 2 години на лекцію та 4 – на два семінарські заняття.

Програма висвітлює всі питання імунопрофілактики. Так до циклу «Імунопрофілактика» для інтернів за фахом «Дитяча хірургія» введені наступні питання:

- Медичні, соціальні, економічні аспекти контрольованих інфекцій в Україні та в світі;
- Національний календар щеплень. Документи, що регламентують проведення щеплень в Україні;
- Неприятливі події після імунізації. Протипоказання до вакцинації.

Програма вивчення питань імунопрофілактики для лікарів-інтернів педіатрів передбачає додаткове висвітлення питань класифікації препаратів для вакцинації, безпеки їх виробництва, проведення вакцинальної сесії та рекомендованих щеплень.

На базі типових програм для лікарів-інтернів на кафедрі були створені робочі програми. Крім того, для успішного впровадження нової програми навчання лікарів-інтернів створено і якісно нове методичне забезпечення: нові тексти лекцій, мультимедійні матеріали, методичні вказівки та посібники за темами практичних та семінарських занять для викладачів та інтернів з обов'язковим повним поданням теоретичного матеріалу за темою, переліком питань до кожної теми, ситуаційних, проблемних задач, тестових завдань з еталонами відповідей до них, переліком рекомендованої літератури. Методичні матеріали обговорені на центральній методичній Раді ЗДМУ і розташовані на Web-сторінці кафедри.

З метою облегшення добору літератури, яку використовують лікарі-інтерни для підготовки до

занять з курсу «Імунопрофілактика» на кафедрі силами викладацького складу підготовлений та роздрукований навчально-методичний посібник «Питання імунопрофілактики» в якому висвітлені всі питання, що увійшли до програми дисципліни. Крім того в 2013 році виданий довідник «Сучасні вакцини, зареєстровані на Україні, підходи до їх використання», на сторінках якого наведена характеристика вакцинальних препаратів та способів і термінів їх використання. Інформація зведена в таблиці, що дає змогу інтернам швидко орієнтуватися в великій кількості сучасних імунобіологічних препаратів.

Для виконання програми дисципліни в процесі навчання передбачено такі види занять: практичні заняття, різні види семінарів. Під час навчання на кафедрі дитячих інфекційних хвороб лікарі-інтерни відповідно до навчального плану підвищують рівень теоретичної підготовки та оволодівають практичними навичками. Теоретична підготовка передбачає обов'язкове відвідування лекцій, активну участь в семінарських заняттях.

Згідно робочої програми дисципліни передбачена одна лекція «Медичні, соціальні, економічні аспекти контрольованих інфекцій в Україні та в світі». Лекцію читає завідувач кафедрою приділяючи особливу увагу демонстрації важливості та необхідності проведення вакцинації дитячого населення на базі сучасних статистичних та наукових даних відносно кожної назологічної одиниці, що входить до складу керованих інфекцій.

Отримані на лекціях знання закріплюються на семінарських та практичних заняттях, які проводяться згідно з тематичним планом і включають питання щодо організації імунопрофілактики, показання та протипоказання до проведення щеплень, схеми застосування різних вакцин, календар профілактичних щеплень. Під час практичних занять частина часу приділяється складанню індивідуальних календарів профілактичних щеплень з урахуванням віку і стану здоров'я пацієнтів, діагностиці несприятливих подій після вакцинації, а також визначенню основних напрямків профілактики відповідно з епідемічною ситуацією в країні. Практична підготовка забезпечується також рішенням студентами ситуаційних завдань. Під час практичного заняття обов'язково обговорюються актуальні і складні питання теми, аналізується отримана інформація, питання ліцензійного іспиту «Крок-3», проводяться ділові ігри.

Хоча сучасні вакцини є достатньо безпечними, жодна з них не може абсолютно повністю виключити ризик розвитку післявакцинальних реакцій та поствакцинальних ускладнень. Несприятливі події після імунізації (НППІ) – усі захворювання, які зареєстровані у щепленого протягом післявакцинального періоду. До НППІ належать: ускладнений перебіг післявакцинального періоду та післявакцинальні реакції і ускладнення.

Між реакціями та ускладненнями важко провести межу. Гострий епізод може або мати з вакцинацією причино-наслідковий зв'язок, або бути збігом. Отже, до закінчення розслідування цей епізод слід вважати «несприятливою подією». Саме розслідування таких випадків викликає особливий інтерес у інтернів-педіатрів.

Одним з ефективних, на наш погляд, методів, є рольові ігри. Рольова гра має як навчальний, так і контролюючий аспекти. Сценарій гри, зрозуміло, «веде» викладач, який визначає особливості стану дитини, що підлягає вакцинації. Це той мінімум інформації, який потрібно переказати інтерну, який буде виконувати роль «носія інформації» про пацієнта. Всі інші відомості про пацієнта, а саме: скарги, анамнез, об'єктивні, лабораторні та інструментальні дані обраний інтерн визначає самостійно згідно своєму розумінню проблеми, відповідаючи на запитання однокласників [4]. Таким чином повністю передбачити розвиток кожної гри не можливо. Головне те, що викладач протягом гри має можливість оцінити не відповіді на запитання, а дії кожного інтерна, який досить виразно імітує реальну ситуацію.

Проведення рольової гри може відбуватися також і з застосуванням комп'ютерних технологій. При використанні цієї методики інтернам демонструється зображення пацієнта з певною інфекційною проблемою, повідомляються додаткові дані анамнезу і клінічної картини, пропонується провести корекцію кожного щеплення згідно ситуації або провести розслідування випадку несприятливої події в післявакцинальному періоді. Одночасне використання банку фото- та відеозображень допомагає демонструвати різні варіанти розвитку ситуацій [1, 6], що сприяє більш міцному засвоєнню навчального матеріалу, особливо при вивченні дисциплін, пов'язаних з наявністю візуального ряду.

На кафедрі дитячих інфекційних хвороб використовуються такі види контролю: вхідний, поточний та підсумковий. До всіх типів контролю включені питання з імунопрофілактики інфекційних захворювань. З метою забезпечення об'єктивності оцінювання і прозорості контролю набутих лікарями-інтернами знань, вмінь і навичок, контроль здійснюється у письмовій формі, або з використанням комп'ютерних технологій.

Досвід роботи кафедри дитячих інфекційних захворювань свідчить про те, що така система викладання не тільки стимулює постійний інтерес лікарів-інтернів до вивчення питань імунопрофілактики у дітей, але й дає можливість придбати і закріпити знання в області профілактичної медицини, необхідні для подальшої самостійної роботи.

#### Висновки:

1. Оптимізація викладання проблем імунопрофілактики лікарям інтернам досягається через:
  - покращення методичного забезпечення на-

вчального процесу шляхом підготовки навчально-методичних матеріалів з урахуванням особливостей імунопрофілактики в Україні в сучасних умовах;

– впровадження до навчального процесу ролевих ігор, комп'ютерних технологій, таких як фото – і відеозадачі;

– налагодження індивідуального підходу до кожного лікаря-інтерна, з урахуванням його спеціалізації.

2. Підвищення теоретичних знань та практичних навичок у лікарів-інтернів за новою навчальною програмою «Питання імунопрофілактики» покращить якість проведення специфічної профілактики інфекційних хвороб серед дитячого населення.

3. Активне використання отриманих в інтернатурі знань є основою для покращення результатів лікування хворих та проведення профілактичних заходів щодо запобігання захворювання на керовані інфекції.

## Література

1. Брико Н.И. Оценка качества иммунопрофилактики / Н.И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 23-32.
2. Зайков С.В. Поствакцинальные осложнения у детей и возможные пути их профилактики / С.В. Зайков, А.В. Катилон // Дитячий лікар. – 2013. – № 2 (23). – С. 17-24.
3. Крамарев С.А. Основы вакцинопрофилактики / С.А. Крамарев // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 40-46.
4. Наказ МОЗ України від 19.05.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів».
5. Толстанов О.К. Сучасні завдання вищої медичної (фармацевтичної) післядипломної освіти в контексті реформування галузі охорони здоров'я / О.К. Толстанов, М.С. Осійчук, О.П. Воловцев [та ін.] // Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи : матеріали навчально-наукової конференції (7-8.11.2013 р., Харків/за ред. О.М. Хвисьюка, М.І. Хвисьюка, В.Г. Марченко). – Харків, 2013. – С. 106-109.
6. Чернишова Л.І. Імунопрофілактика: сучасні досягнення та проблеми / Л.І. Чернишова // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – № 3 (31). – С. 7-11.
7. EUROPA / the European Union On-line/ ECTS – European Credit Transfer System. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://europa.eu.int/comm/education/socrates/ects.html>.
8. Maximising Positive Synergies Collaboration Group. An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems. Lancet. – 2009. – № 3 (73). – Р. 37-69.

## Реферат

ПОДХОДЫ К ПРЕПОДАВАНИЮ ЦИКЛА «ИММУНОПРОФИЛАКТИКА» ДЛЯ ИНТЕРНОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА КАФЕДРЕ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Усачёва Е.В., Пахольчук Т.Н., Конакова О.В., Силина Е.А.

Ключевые слова: иммунопрофилактика, преподавание, детские инфекционные болезни, врачи-интерны

Статья посвящена проблемам подготовки врачей интернов-педиатров по вопросам иммунопрофилактики детского населения. Цель работы: проанализировать методику преподавания цикла "Иммунопрофилактика" для врачей-интернов разных специальностей на кафедре детских инфекционных болезней. Для организации преподавания основе типичных программ для врачей-интернов на кафедре были созданы рабочие программы и качественно новое методическое обеспечение: новые тексты лекций, мультимедийные материалы, методические указания и пособия по темам практических и семинарских занятий. Также подготовлено учебно-методическое пособие "Вопросы иммунопрофилактики" и справочник "Современные вакцины, зарегистрированные на Украине, подходы к их использованию". На практических и семинарских занятиях врачи-интерны вместе с преподавателем составляют индивидуальные планы вакцинации пациентов с учетом их возраста и состояния здоровья, используя методику ролевой игры и компьютерные технологии. Оптимизация преподавания проблем иммунопрофилактики врачам-интернам достигается через обеспечение учебного процесса качественными учебно-методическими материалами, внедрением ролевых игр и компьютерных технологий.

## Summary

APPROACH TO TEACHING CYCLE "IMMUNOPROPHYLAXIS" FOR PEDIATRIC INTERNS AT THE CHAIR OF CHILDHOOD INFECTION DISEASES

Usacheva Ye.V., Pakholchuk T.N., Konakova O.V., Silina Ya.A.

Key words: immunization, teaching, Paediatric infectious diseases, interns.

Introduction. This article is devoted to the issues of training doctors and interns in pediatrics on the immunization in the child population. Objective: to analyze the methodology of teaching cycle "Immunization" for residents of different specialties at the chair of pediatric infection diseases. To organize the training cycle "Immunization" for residents at the department of pediatric infectious diseases which based on typical syllabus for medical interns we worked out working syllabus and qualitatively new methodological support, new texts of lectures, multimedia materials, guidelines and manuals on topics of practical classes and seminars. We also prepared a teaching manual "Questions on immunization" and a reference "Modern vaccines registered in Ukraine; approaches to their use." At seminars medical interns and their advisors make up individual plans of vaccination for patients with regard to their age and health status, using the technique of role-playing games and computer technology.

## Огляди літератури

УДК 616.314.17-002-08

**Дубина В.О., Силенко Б.Ю., Силенко Г.М.**

### **УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*Генералізований пародонтит є однією з основних проблем сучасної стоматології. Медичне і соціальне значення цього захворювання визначається наявністю патологічних процесів у пародонті та послабленням функції зубощелепного апарату. На сьогоднішній день існує багато методів і схем лікування захворювання, що включає різноманітні лікарські засоби і прийоми, проте не визначено, яке з існуючих є достатньо ефективним лікуванням. Одним із сучасних удосконалених методів лікування ХГП є використання наноматеріалів. Метою роботи став аналіз відомих методів лікування генералізованого пародонтиту.*

Ключові слова: пародонтит, наночастинки, фулерен C60, Купрал, Унімаг, Траумель С.

Робота є фрагментом комплексної НДР ВДНЗУ «УМСА» «Застосування матеріалів наповнених наночастинками в стоматології». Номер держ. реєстрації: 0111U006298.

Захворювання пародонту займають друге місце в світі за поширеністю серед стоматологічних захворювань і мають тенденцію до розповсюдження незалежно від віку, статі та місця проживання [15,17,26,43]. Разом із прогресом цивілізації поширеність захворювань пародонту різко зросла і досягла 95-100% [15].

Згідно з даними ВООЗ (2000) інтактний пародонт зустрічається лише в 21% спостережень, пародонтит II ступеня тяжкості - у 25-45%, III ступеня - у 5-20% спостережень, при цьому поширеність захворювань пародонту у віковій групі 35-44 років по світу становить 94,3% [26], існує тенденція також до «омолодження» цього захворювання [14,12,28,7,25]. Наукові дані підтверджують, що запалення тканин пародонту погіршує стан всього організму в цілому [11,47].

Тотальна поширеність, складність і тривалість лікування захворювань тканин пародонту зумовлює центральне місце цієї патології в роботі не тільки лікаря пародонтолога, але і стоматолога загальної практики [34]. Незважаючи на велику кількість схем і методів комплексного лікування, це питання продовжує залишатися однією з актуальних проблем у стоматології [18,19,25,36,39]. Поширеність запальних захворювань пародонту визначає високу потребу в пошуку оптимальних методів лікування, важливим етапом якого є консервативна терапія. Оскільки ХГП визнаний інфекційним захворюванням [3], ключовою ланкою в консервативному лікуванні є вибір ефективного антибактеріального

засобу.

Відповідно до сучасної точки зору, запальні захворювання пародонту відносяться до інфекційних хронічних захворювань, тому, нормалізація мікрофлори порожнини рота є невід'ємною умовою їх раціональної терапії [19]. І перше, з чим стикається стоматолог при вирішенні питання про застосування антибактеріальної терапії - вибір антимікробного препарату [19,27].

Більшість дослідників вважають, що пародонтит є поліетіологічним захворюванням, в основі розвитку якого лежить комплекс патологічних порушень, які відбуваються в порожнині рота, що пов'язані з мікробіологічними та імунологічними змінами [2,8,16,25,37,41].

При відсутності у пацієнта важких загальносоматичних захворювань на перший план, як причина ХГП, виходить фактор зовнішньої бактеріальної агресії, який відбивається на стані гемодинаміки пародонту та місцевого імунітету порожнини рота [35]. Ці два невід'ємних компонента пародонтального комплексу, в свою чергу, є показниками стану даної системи. Вплив на основний етіологічний фактор антибактеріальними препаратами, як наслідок, тягне за собою зміну не тільки мікрофлори пародонтальної кишені (ПК), але і параметрів гемодинаміки і місцевого імунітету.

У пародонтальній кишені з активним запаленням домінують анаеробні мікроорганізми, які спільно з грамнегативними бактеріями є найбільш токсичними для організму [38,45].

На сьогоднішній день найбільш ефективними і поширеними лікарськими препаратами, що діють бактерицидно на анаеробну мікрофлору, є метронідазол у поєднанні з хлоргексидином [12]. Однак, необхідний диференційований підхід до застосування антибактеріальних препаратів, що включають активні компоненти різної концентрації [12,14].

Потрібно враховувати, що не всім пацієнтам показане застосування антибактеріальних препаратів, у зв'язку з наявністю у них алергічної реакції тощо.

Крім того, в спеціальній літературі недостатньо даних про зміну гемодинаміки при використанні цих засобів, про вплив антибактеріальних препаратів на стан місцевого імунітету порожнини рота при хронічних запальних захворюваннях пародонту. Відсутні чіткі показання для застосування антимікробних лікарських препаратів залежно від ступеня тяжкості запальних процесів, імунологічного статусу та мікрофлори ПК.

Не викликає сумнівів, що в етіопатогенезі пародонтиту найважливішу роль відіграють порушення асоціативних взаємовідносин представників автономної флори порожнини рота: часткове або повне витіснення характеристичних видів, посилене розмноження бактерій, не властивих для мікробіоценозу порожнини рота здорової людини [16,40].

В ході еволюції при взаємодії організму людини з оточуючими його мікроорганізмами відбувся відбір певних видів мікробів, здатних до прикріплення та колонізації на слизових оболонках, які використовують організм господаря як нове середовище проживання [4].

В наш час зростає кількість захворювань, викликаних умовно патогенною мікрофлорою. Система мікрофлори отримала нові умови для своєї життєдіяльності, завдяки зниженню імунних захисних властивостей популяції в цілому, високого ступеня адаптації мікрофлори [10].

Зміна морфологічних властивостей мікроорганізмів може бути наслідком антибактеріальної терапії, трансформації факторів гуморального та клітинного захисту людини. Тому диференційований підхід до застосування антибактеріальних препаратів з урахуванням механізму їх дії є важливою умовою раціональної терапії і сприяє ефективному лікуванню хворих. З іншого боку існуючі дані ряду досліджень показують, що антибактеріальні препарати чинять згубний вплив, як на патогенні мікроорганізми, так і на сапрофітну мікрофлору порожнини рота. За одними даними ефект від лікування може бути не тривалим, так як вже через місяць відновлюється як кількісний, так і якісний склад патогенних мікроорганізмів, а також ці процеси часто супроводжуються дизмікробіоценозом, зміщенням переваги в порожнині рота грибової мікрофлори. За даними деяких зарубіжних авторів поширеність активної колонізації дріжджоподібними грибами роду *Candida* ПК у пацієнтів з ХГП становить 40-

69,2% випадків [46]. В роботі А.С. Носик виділяється така форма патології пародонту, як кандид - асоційований пародонтит [24].

Імунологічні зрушення при пародонтиті характеризуються порушеннями у взаємодії факторів неспецифічної резистентності організму, пригніченням специфічного клітинного і гуморального імунітету, а також придушенням відносно автономної системи, місцевого імунітету з дисбалансом показників цитокінів [9,16,37,42,44].

Стан імунітету порожнини рота у хворих ХГП характеризується активацією клітинного імунітету, що має двояке значення. З одного боку мікрофлора зубної бляшки, співтовариство якої представлено як патогенними, так і умовно патогенними мікроорганізмами, виступає у ролі пускового механізму в активації макрофагів пародонту. Макрофаги, в свою чергу, є основними учасниками фагоцитозу, а також вони викликають індукцію прозапальних цитокінів, що викликає пошкодження тканин пародонту, а з іншого боку дають можливість проявити грибовій мікрофлорі свої агресивні властивості, сприяючи посиленню запального процесу в тканинах пародонту [2].

Тому антибіотикотерапія і використання місцевих антибактеріальних препаратів, як метод етіотропної терапії, займають лідируючі позиції в лікуванні пародонтиту, але до них може розвиватися резистентність мікроорганізмів. До того ж, застосування антибіотиків має суворий кількісний і часовий ліміт, не кажучи вже про частий розвиток небажаних побічних дій.

Для лікування ХГП також використовують гомеопатичні препарати. Широкого застосування набув Траумель С з вираженою протизапальною дією, що досягається за рахунок наявності в його складі потужних рослинних і мінеральних сполук. Компоненти цих ліків зміцнюють судинну стінку, покращують мікроциркуляторні процеси в яснах і, таким чином, зменшують набряк і запалення, усувають явища венозного застою, а також стимулюють загальний і місцевий імунітет. «Траумель С» не блокує фермент циклооксигеназу, тобто не має побічних явищ (гастрит, виразкова хвороба травного тракту, шлункові кровотечі та перфорації, порушення функції нирок і печінки), викликаних застосуванням нестероїдних протизапальних засобів, які раніше були популярними в терапевтичній стоматології [13].

Позитивні результати отримали і інші дослідники використовуючи препарат «Траумель С» при лікуванні ХГП [30].

Таке розмаїття методів, способів і застосування великої кількості різноманітних препаратів говорить про недосконалість відомих методів лікування генералізованого пародонтиту, що змушує й надалі вести пошук ефективних лікарських засобів.

Одним із сучасних методів лікування ХГП є використання наноматеріалів. Наноматеріали – це нанорозмірні структури, гомогенні чи гетеро-

генні по складу, структурна одиниця яких має розміри від 1 до 250-300 нм. За походженням діляться на органічні (напр. фулерени, дендримери) і неорганічні (металічні і кварцеві наночастинки).

Фулерени – третя після алмазу і графіту алотропна форма молекули вуглецю з загальною формулою  $C_n$ , де  $n$  кількість атомів вуглецю і може бути 60, 70, 74, 76, 80, 82 і 84 у вигляді пустотілих сферичних утворень. Найбільш поширеним і доступним є фулерен C60 (або бакмінстерфулерен) [20]. Біологічно активна добавка (БАД) фулерен, пройшовши доклінічні дослідження, показала відсутність гострої і хронічної токсичності та можливої генотоксичності при її використанні [20,29]. Похідні фулерена C60 використовуються як противірусні (Schinazi et al., 1993) і антибактеріальні (Bosi et al., 2000) агенти. Також, в експериментах на тваринах, були виявлені протизапальні, противиразкові, антиоксидантні, антиатеросклеротичні, протипухлинні, регенеративні, мембраностабілізуючі, адаптогенні, нейропротекторні властивості фулерена C60 [21].

При використанні фулерену як доповнення до традиційного лікування хворих з виразковими хворобами шлунка і дванадцятипалої кишки вдалося досягти позитивних ефектів за коротший термін лікування, а саме: покращення клінічного стану хворих, нормалізація показників клінічного аналізу крові, повноцінне загоєння виразок, за даними ендоскопії, що дозволяє зробити припущення про безрецидивний ефект лікування. Також доведено повне зупинення вільнорадикальних процесів, покращення процесів всмоктування амінокислот в ШКТ, функціонального стану гепатоцитів, призупинення протеолітичної «атаки» та нормалізація клітинного і гуморального імунітету всього ШКТ [31]. Препарат приймали внутрішньо. В дослідженні впливу препарату на клітини печінки при хронічних токсичних гепатитах [32] було доведено позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання і функціональний стан гепатоцитів, а саме: нормалізація перекисного окислення ліпідів, стабілізація мембран клітин, регуляція обміну речовин, підвищення інтенсивності відновних процесів, відновлення адаптаційно-приспосувальних реакцій організму, показників метаболічних процесів в організмі.

Так як головну роль в розвитку деструктивно-запальних процесів в пародонті грає стан мембранних структур судин ясен, то відновлення проникності судинної стінки є одним з ключових завдань лікування ХГП. Порушення цілісності мембран клітин, викликане активацією процесів ліпопероксидації, призводить до зміни функціональної активності клітин, і як наслідок, органа [1]. В експерименті [21] на білих безпородних крисах було встановлено, що ВРГФ в дозі 1,8 мл/кг проявляв виражену мембраностабілізуючу дію, про що свідчить достовірне пригнічення

ступеню гемолізу еритроцитів майже в 2 рази в порівнянні з інтактним контролем. Це свідчить про мембраностабілізуючу та антицитолітичну дію наноматеріалу, що може бути використане в якості ефективного лікувального і профілактичного лікарського засобу при захворюванні тканин пародонта.

Метали у вигляді наночастин мають високу біологічну активність і пролонговану дію. В медицині наночастини найбільш часто використовують у формі біосумісних магнітних рідин, які представлені суспензією магнітних частин у водних буферах водних розчинів різного складу.

Унімаг - протизапальний, бактерицидний засіб і є магнітною рідиною із стабільною суспензією наночасток магнетиту (метаферіта). Наночастки магнетиту сферичної форми, розміром 10-15 нм, магніточутливі, рентгеноконтрастні, характеризуються високою проникаючою здатністю і багатобічною дією. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що Унімаг сприяє зниженню обсіменінності осередку ураження патогенними мікробами. Велике значення має підвищення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів на тлі лікування Унімагом. Даний препарат підсилює фагоцитарну активність мікро- і макрофагів, що виявляється підвищенням фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу і показника завершеності фагоцитозу. Встановлено підвищення індексів проліферації і диференціації, що вказує на прискорення процесів регенерації на фоні використання нанопрепарату. Було проведено дослідження при лікуванні генералізованого пародонтиту у 50 хворих із застосуванням препарату Унімаг і отримані наступні дані: зниження абсолютної кількості мікроорганізмів в порожнині рота як на 7-8, так і на 14-15 дні лікування; заміщення патогенної грамотричної флори грампозитивною, характерною для порожнини рота; значне підсилення фагоцитарної активності полінуклеарів периферичної крові вже на 10-14-й день після початку лікування. В результаті лікування значно знизилася або зовсім припинилася кровоточивість ясен, зменшилася набряклість, інфільтрація. За результатами функціональних досліджень при вживанні препарату Унімаг позитивний результат спостерігався у 67,5% пацієнтів.

Ефективне придушення патогенної мікрофлори і активізація захисних механізмів з боку організму в осередку ураження при вживанні препарату Унімаг сприяє швидкому купіруванню запалення, посиленню процесу проліферації і скороченню термінів лікування.

Купрал (гідроокис міді-кальцію) – водовмісна паста, діючими компонентами якої є високозаряджені негативні наночастинки гідроокисі міді-II і аніони гідроксокупрата. Дана паста володіє полівалентною і постійно регенеруючою бактерицидною активністю по відношенню до всіх видів мікроорганізмів (анаеробам, грибок, і іншим), в тому числі їх не вегетативним формам. Виключає

розвиток резистентності. Стимулює остеогенез. При лікуванні пародонтитів дія препарату не інвазивна, тобто обмежується нежиттєздатними тканинами. В здорові тканини практично не потрапляє. Механізм дії препарату при лікуванні захворювань тканин пародонта: протеоліз в тканинах пародонта залишків нежиттєздатних тканин; бактерицидна дія за рахунок від'єднання сірки від амінокислот; покриття пародонтальної кишені гідроокисом міді-кальцію, що забезпечує тривалу стерильність і стимулює утворення кісткової тканини в даній ділянці (за рахунок активації остеобластів шляхом злуження середовища).

Купрал вносять в пародонтальні кишені шпателем або за допомогою ватних кульок під тверду пародонтальну пов'язку.

В комплексному лікуванні ХГП широко використовуються антибактеріальні засоби, в особливості, антибіотики, що дозволяє в відносно короткі строки досягти певної стерильності пародонтальних кишень. Однак можливості таких препаратів суттєво обмежені швидко виникаючим зниженням чутливості до них пародонтопатогенної мікрофлори. Тому актуальною залишається розробка нових антибактеріальних препаратів, до яких буде довгий час залишатись чутливість бактерій. Одним з нових напрямків розробки лікарських засобів є використання наночастин металів з антибактеріальними властивостями, найбільшої уваги привертають наночастинки золота і срібла. За рахунок маленьких розмірів вони легко проникають в тканини і клітини. Особливість даних препаратів в тому, що вони легко утворюють кластери і колоїди, а за рахунок невеликих розмірів значно зростає їх загальна площа контакту з бактеріями і вірусами, що значно підсилює бактерицидні властивості [22,33]. В залежності від дози наночастинки металів можуть посилювати чи пригнічувати процеси фагоцитозу, також підвищують рівень імуноглобулінів А, М, G в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит [22,33]. Мікробіологічними дослідженнями показано антибактеріальну дію препаратів з наночастинками золота на стандартні штами мікроорганізмів пародонтальних кишень [5]. А.В.Борисенко і ін. [6] в дослідженні на 35 крисах лінії Вістар з експериментальним пародонтитом використали мукозальний 3% гель натрієвої солі карбоксиметилцелюлози з включенням 500 мкг/г наночастин золота розміром 5 нм. Препарат наносили на тканини ясен 1 раз в день на протязі 5 днів. Було досягнуто такі результати: зниження запальних процесів (зниження активності уреазі в 1,5 раза, зниження рівня маркерів запалення, еластази й МДА, до рівня норми), підвищення рівня неспецифічного імунітету порожнини рота (підвищення рівня лізоциму ясен в 1,9 раза), досягнуто підвищення рівня гіалуронової кислоти майже до рівня норми, пригнічення процесу атрофії кісткової тканини щелепних кісток. Таким чином можна

стверджувати, що препарати з наночастинками металів, особливо золота, мають пародонтопротекторну дію, тому дослідження в даній галузі медицини ще довго залишатиметься актуальним.

Також існує проблема створення препаратів кальцію з ефективною біозасвоєною здатністю. Цю проблему вдалося подолати науковцям з фізико-технічного інституту та державної медичної академії Росії створенням модифікованої нанодисперсної рентгеноаморфної лікарської форми офіціального препарату кальція глюконату – механоактивований кальцію глюконат (МАКГ). В дослідженнях лікування ХГП III ступеню, препарат приймали перорально протягом 45 днів. Спостерігали: зменшення рухомості зубів, проходило активне ремоделювання кісткової тканини. Пародонтит III ступеню переходив в II – I стадію. При цьому ефективність препарату не залежала від віку хворих [23].

Таким чином, актуальність даного дослідження була зумовлена вищевикладеними проблемами, а невирішені питання у цій сфері визначили мету і завдання роботи.

### Література

1. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.П. Авталион. – Г. : Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.
2. Беляева О.В. Состояние местного иммунитета больных пародонтитом при комплексной терапии с применением современных облицовочных материалов : автореф. дис. канд. мед. наук / О.В. Беляева-Пермь, 2002. – 19 с.
3. Богданова В.О. Клинические возможности использования метаболитов микрофлоры в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / В.О. Богданова, В.В. Свириной, М.Д. Ардатская // Стоматология для всех. – 2009. – № 4. – С. 46-50.
4. Бондаренко В.М. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры / В.М. Бондаренко, В.Г. Петровская // Вестн. РАМН. –1997. – № 3. – С. 7-10.
5. Борисенко А.В. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида / А.В. Борисенко, О.Б. Ткач, А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2013. – № 3 (84). – С. 2-4.
6. Борисенко А.В. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта / А.В. Борисенко, О.Б. Ткач, О.В. Линовичка [и др.] // Стоматолог – практик. – 2014. – № 1 (239) – С. 58-62.
7. Брагина О.М. Изучение ранних проявлений заболеваний пародонта и тонуса жевательных мышц у лиц с интактными зубными рядами и пациентов с частичной потерей зубов / О.М. Брагина // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 2. – С. 141-142.
8. Булгакова А.И. Изменение показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита / А.И.Булгакова // Пародонтология. – 2002. – № 1-2. – С. 55-59.
9. Воложин А.И. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А.И. Воложин, Г.В. Порядин, А.Н. Казимирский [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 4-6.
10. Воронин В.Ф. Обоснование основных направлений развития кардиологии с позиции системного подхода : автореф. дис. д-ра мед. наук / В.Ф. Воронин. – Москва, 2000. – 25 с.
11. Горбачева И.А. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта / И.А. Горбачева // Пародонтология. – 2009. – № 3 (52). – С. 3-7.
12. Грудянов А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова. – М. : МИА, 2007. – 80 с.
13. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения / И.И. Дегтярева. – К. : Демос, 2000. – 321 с.
14. Еременко А.В. Комплексное лечение пародонтита легкой и средней степени тяжести лекарственными композициями на основе пористой гидроксипатитной керамики : автореф. дис.

- канд. мед. наук : 14.00.21 / Алла Владимировна Еременко. — Волгоград, 2007. — 24 с.
15. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта / Е.Н. Жулев. — Н. Новгород : НГМА, 2003. — 276 с.
  16. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона : автореф. дис. канд. мед. наук / Е.М.Зайцева. — Саратов, 2007. — 24 с.
  17. Кудрявцева А.В. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта у ВИЧ-инфицированных и обоснование местного лечения : дис. канд. мед. наук : 14.00.21, 14.00.16 / Кудрявцева Александровна Владимировна. — М., 2004. — 180 с.
  18. Кучумова Е.Д. Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е.Д. Кучумова, А.А. Леонтьев, О.В. Калинина // Пародонтология. — 2008. — № 1. — С. 83-88.
  19. Лукиных Л.М. Болезни пародонта: клиника, диагностика, лечение и профилактика / Л.М. Лукиных, Е.Н. Жулев, И.Н. Чупрунова. — Н.Новгород : НижГМА, 2005. — 322 с.
  20. Мазник Н. Отчет «Изучение возможного генотоксического действия гидратированного фуллерена C60 (ГФС60) в виде его водного раствора (ВРГФС60)» // Мазник Н. — 2010. — 10 с.
  21. Малоштан Л.М. Отчет «Изучение специфической активности и токсического действия водного раствора гидратированного фуллерена C60 (ВРГФС60)» // Л.М. Малоштан, О.М. Шаповал, О.В. Должикова, О.М. Шаталова, И.М. Мудрик, К.О. Степанова. — 2009. — 11 с.
  22. Москаленко В.Ф. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В.Ф. Москаленко, В.М. Лісовий, І.С. Чекман [та ін.] // Науковий вісник національного медичного університету ім.О.О.Богомольця. — 2009. — № 2. — С. 17-31.
  23. Стрелков Н.С. Новая механоактивированная нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата для профилактики и лечения костных и стоматологических заболеваний, обусловленных нарушением обмена кальция в организме / Н.С. Стрелков, Г.Н. Коныгин, В.В. Поздеев [и др.]. // [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.sanatoria.ru/text.php?id=665>
  24. Носик А.С. Разработка методов лабораторной диагностики и лечения кандид-ассоциированного пародонтита : автореф. дис. канд. мед. наук / А.С. Носик. — Москва, 2004. — 23 с.
  25. Орехова Л.Ю. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, В.В. Тэц, С.Б. Улитовский // Пародонтология. — 2007. — № 3 (44). — С. 3-7
  26. Почтаренко В.А. Изучение влияния генетического полиморфизма человека на особенности течения воспалительных заболеваний пародонта : дис. канд. мед. наук : 14.00.21 / Почтаренко Виктор Александровна. — М., 2005. — 120 с.
  27. Рунова Г.С. Клинико-лабораторное обоснование применения 25% геля метронидазола для лечения пародонтита / Г.С. Рунова, О.В. Соловьева // Пародонтология. — 2008. — № 1 (46). — С. 66-69.
  28. Саакян М.Ю. Планирование стоматологической имплантации у пациентов с заболеванием пародонта, осложненным частичной потерей зубов / М.Ю. Саакян, Д.В. Станчева // Нижегородский медицинский журнал. — 2008. — № 2, вып. 2. — С. 111-112.
  29. Сиротенко А.С. Особливості макроскопічних змін слизової оболонки езофагогастродуоденальної зони при рецидивуючому перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки / А.С. Сиротенко, О.О. Крилова, Г.В. Майкова // Сучасна ентологія. — 2005. — № 2 (22). — С. 63.
  30. Скрипникова Т.П. Применение препарата «Traumel S» в комплексном лечении пародонта / Т.П. Скрипникова, Г.Ф. Просандеева, Л.М. Хавалкина // Дентальные технологии. — Харьков. — 2003. — № 2 (11). — С. 40.
  31. Хворостинка В.Н. Отчет «Эффективность применения фуллерена в комплексной терапии больных язвенной болезнью» // Хворостинка В.Н., Журавлева Л.В., Цивенко О.И., Кривоносова Е.М. — 2009. — 12 с.
  32. Хворостинка В.Н. Отчет «Эффективность применения биологически активной добавки «водный раствор гидратированного фуллерена C60» в комплексной терапии больных хроническими гепатитами токсического генеза» // Хворостинка В.Н., Журавлева Л.В., Цивенко О.И., Лахно О.В. — 2009.
  33. Чекман И.С. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / И.С. Чекман, В.А. Маланчук, М.А. Гордейчук // Укр. Мед. Часопис — 2009. — № 6 (74) — XI/XII — С. 95-97.
  34. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л.М. Цепов. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — 192 с.
  35. Цепов Л.М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л.М.Цепов, Н.А. Голева, А.И. Николаев // Пародонтология. 2008. — № 2 (47). — С. 3-8.
  36. Цепов Л.М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов // Пародонтология. — 2010. — № 1 (54). — С. 3-7.
  37. Шмидт Д.В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, Л.А. Мозговая [и др.] // Стоматология. — 2008. — № 4. — С. 33-38.
  38. Carvalho R.P. Relationship of neutrophil phagocytosis and oxidative burst with the subgingival microbiota of generalized aggressive periodontitis / R.P. Carvalho // Oral Microbiol Immunol. — 2009. — Vol. 24, № 2. — P. 124-132.
  39. Fernandes L.A. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats / L.A. Fernandes // J. Clin Periodontol. — 2009. — Vol. 36 (3). — P. 219-228.
  40. Gorshkova M.A. Combined method for testing microflora in oral specimens / M.A. Gorshkova, E.N. Egorova, R.A. Pustovalova [et al.] // Klin. Lab. Diagn. 2008. — Jul. 7. — P. 53-55.
  41. Hallén U. Binding of the periodontitis associated bacterium *Porphyromonas gingivalis* to glycoproteins from human epithelial cells / U. Hallén, A.E. Björkner, E.C. Hallberg // Oral Microbiol Immunol. — 2008. — Vol. 23, № 7. — P. 367-371.
  42. Hågewald S. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis / S. Hågewald, J.P. Bernimoulin, E. Kötting [et al.] // Periodontol. — 2002. — Vol. 37, № 2. — P. 333-339.
  43. Higashi Y. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients / Y. Higashi // Hypertension. — 2008. — Vol. 51 (2). — P. 446-453.
  44. Liu D. Phenotypic and genotypic identification of *Candida dubliniensis* from subgingival sites in immunocompetent subjects in Argentina / D. Liu, J.K. Xu, L. Figliomeni // J. Mol. Med. — 2003. — Vol. 11, № 5. — P. 17-21.
  45. Matthews J.B. Neutrophil hyperresponsiveness in periodontitis / J.B. Matthews // J. Dent Res. — 2007. — Vol. 86, № 8. — P. 718-722.
  46. Jewtuchowicz V.M. Subgingival distribution of yeast and their antifungal susceptibility in immunocompetent subjects with and without dental devices / V.M. Jewtuchowicz, M.I. Brusca, M.T. Mujica [et al.] // Acta Odontol. Latinoam. — 2007. — Vol. 20, № 1. — P. 17-22.
  47. Soskolne W.A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: on overview / W.A. Soskolne, A. Klinger // Ann. Periodontol. — 2001. — № 6. — P. 91-98.

## Реферат

### УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Дубина В.А., Силенко Б.Ю., Силенко Г.М.

Ключевые слова: пародонтит, наночастицы, фуллерен C60, Купраль, Унимаг, Траумель С.

Генерализованный пародонтит является одной из центральных проблем современной стоматологии. Медицинское и социальное значение этого заболевания определяется наличием патологических процессов в пародонте и ослаблением функции зубочелюстного аппарата. На сегодняшний день существует много методов и схем лечения заболевания, включающих разнообразные лекарственные средства и приемы, однако не наблюдается достаточно эффективного лечения. Одним из современных усовершенствованных методов лечения ГП является использование наноматериалов. Целью работы стал анализ известных методов лечения генерализованного пародонтита.

## Summary

IMPROVEMENT OF COMPLEX TRETMENT OF GENERALIZED PARODONTITIS (literary review)

Dubyna V.A., Sylenko B.Yu., Sylenko G.M.

Key words: parodontitis, nanoparticles, fullerene C60, Traumeel S.

Generalized parodontitis (GP) is one of the key challenges in modern dentistry. Medical and social significance of the condition is determined by pathological processes in periodontium and by improper functioning of dentofacial apparatus. To date there are many different approaches and therapeutic tactics for managing the condition. They include various medications and techniques, but do not always result in satisfactory outcomes. One of the up-to-date improved therapeutic approaches in the management of GP is based on the use of nanoparticles. This report is aimed to analyze the therapeutic approaches available.

УДК: 615

Луценко Р.В.

## ГАМК-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТА ЇЇ РОЛЬ У АНКСІОГЕНЕЗІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Проблема психічних порушень є однією з найбільш актуальних для сучасної медицини. Вони мають складний патогенез, у якому провідне місце займає ГАМК-ергічна система. ГАМК контролює функцію більшості нейронів головного мозку і виступає антагоністом збуджувальних систем, зокрема глутаматергічної. Дисфункції ГАМК-ергічної системи корелює з підвищенням тривоги і розвитком депресії. Посилення центральної ГАМК-ергічної нейротрансмісії пов'язують з анксиолітичними механізмами, а її пригнічення – з анксіогенною дією. Участь ГАМК у невротичних розладах підтверджується порушенням її функціонування при стресі, тривозі та ефективністю бензодіазепінових анксиолітиків при цій патології, а також здатністю флумазенілу провокувати появу панічних атак. При неврозах в експерименті і клініці показано зниження чутливості та щільності бензодіазепінових рецепторів. Генетичні дослідження підтверджують особливе значення ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів у розвитку тривоги. Значиму роль у розумінні тривоги відіграє найбільш “молода” бензодіазепінова ділянка ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, прямі агоністи якої зменшують відчуття тривоги, а зворотні агоністи діють навпаки. У ендогенних лігандів бензодіазепінових рецепторів в-карболінів, що діють як зворотні агоністи, встановлені анксіогенні властивості. В основі тривожних і панічних розладів, вочевидь знаходяться зміни у самій структурі бензодіазепінових рецепторів. Також розглядається участь порушень метаболізму ГАМК при тривожних розладах.*

Ключові слова: ГАМК-ергічна система, невроз, анксиолітики.

*Наукова робота є фрагментом планової науково-дослідної теми ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія” м. Полтава “Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології”, № держреєстру 0111U004879.*

Проблема психічних порушень є однією з найбільш актуальних для сучасної медицини [13]. Близько чверті населення планети в різні періоди життя хворіли на психічні захворювання, серед яких провідне місце займає патологічна тривожність [1, 15].

Відповідно до класифікації МКБ-10 тривожні розлади, крім загальної (генералізованої) тривоги включають паніку, соціальну тривогу (фобію), агорафобію, стрес після травм і обсесивно-компульсивні розлади. Реакції на стрес, диссоціативні (конверсійні), соматоформні та інші невротичні розлади, також належать до групи тривожних станів. Вони мають складний патогенез і часто є наслідком гострої тривоги.

Епідеміологічні дані свідчать, що тривожні розлади зустрічаються у 8-15% населення і перевищують показники афективної патології і залежності від психоактивних речовин [13]. Панічні і генералізовані тривожні розлади супроводжуються різноманітними соматовегетативними проявами та обтяжують перебіг останніх. Для патологічної тривожності, на відміну від афективної патології, характерний хронічний перебіг. Однак, після лікування відмічається незначний

відсоток видужання, можуть залишатися резидуальні ознаки, спостерігатися рецидивування і приєднання депресивного компонента, що значно погіршують прогноз захворювання [28].

Анатомо-фізіологічними структурами головного мозку, що відповідають за відчуття страху/тривоги є мигдалики, префронтальна кора, гіпокамп, таламус, а також асоціативні зони цих структур [5]. Центральна область покривки середнього мозку, блакитна пляма, дорсальне ядро блукаючого нерва, латеральний гіпоталамус і паравентрикулярне ядро гіпоталамуса при тривозі забезпечують координацію поведінкової, вегетативної та ендокринної відповіді [6]. Велика кількість анатомічних структур, що входить у дану систему, обумовлює гетерогенність тривожних порушень. Так при панічних розладах відмічається зменшення імпульсації у регуляторних шляхах мигдалика [8]. В механізмах розвитку тривоги при панічних розладах провідну роль відіграє стимуляція околводопровідної сірої речовини, що викликає посилення тривоги у тварин, а також провокує панічні напади у хворих.

Провідним етіологічним чинником тривожних розладів є стресові впливи, що спричиняють ди-

скоординовану реакцію організму. Вона включає поведінкові зміни, відповідь вегетативної нервової системи, порушення гормональної і гуморальної систем регуляції. Для з'ясування механізмів анкіогенезу проводять вивчення функціональної активності основних нейромедіаторних систем у різних структурах головного мозку, що відповідають за розвиток стану тривоги/страху. При цьому відмічаються зміни вмісту нейротрансмітерів, а саме: гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, дофаміну, серотоніну (5-HT), нейропептидів та ін.

Одним з найважливіших медіаторів головного мозку є ГАМК – це головний гальмівний нейротрансмітер. У ЦНС 20-50% синапсів є ГАМК-ергічними, тому ця амінокислота відіграє ключову роль у контролі збудливості нейронів головного мозку [7]. Більшість ГАМК-ергічних нейронів зосереджені у ЦНС, значно менше їх зустрічається у периферичній нервовій системі. ГАМК синтезується з L-глутамінової кислоти за участі ферменту декарбоксилази і накопичується в синаптичних пухирцях. Велика кількість ГАМК-нейронів у мозку регулює активність інших нейронів, виступаючи антагоністом збуджувальних систем, зокрема глутаматергічної [17]. Вихід ГАМК у синаптичний простір відіграє ключову роль у функціонуванні інших типів нейронів у тому числі дофамінергічних, холінергічних і серотонінергічних. Аномалії експресії рецепторів ГАМК і їх функція постійно знаходяться у центрі інтенсивних наукових досліджень, оскільки переважна більшість анкіолітиків взаємодіють з цим рецепторним комплексом.

Різні дисфункції ГАМК-ергічної системи корелюють з підвищенням тривоги і розвитком депресії у тварин і людей [3, 22]. Традиційно стимуляцію центральної ГАМК-ергічної передачі пов'язують з анкіолітичними механізмами, а її пригнічення – з посиленням тривожності, тобто анкіогенною дією. Участь основної гальмівної нейромедіаторної системи у невротичних розладах підтверджується порушенням її функціонування при стресі і тривозі, ефективністю бензодіазепінів у лікуванні тривоги, а також здатністю флумазенила, конкурентного блокатора бензодіазепінових рецепторів, провокувати появу панічних атак у хворих.

У пацієнтів з генералізованими тривожними розладами і у тварин з експериментальною тривожністю на тромбоцитах відмічається зниження чутливості та щільності бензодіазепінових рецепторів. При панічних розладах спостерігається зменшення чутливості ГАМК-рецепторів у бензодіазепіновій ділянці. Генетичні дослідження на нокаутних мишах, гетерозиготних за генами, що кодують  $\delta_1$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_6$ ,  $\nu_1$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ -субодиниці ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів і ушкодження гена глутаматкарбоксилази (фермент, що у мигдалику каталізує перетворення глутамату в гальмівну амінокислоту), підтверджують участь ГАМК-ергічної системи в генезі тривожних розладів [19].

Генетичні дослідження, проведені на тваринах, підтверджують особливе значення ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів у розвитку і прогресуванні тривоги. Також використання тварин, нокаутних за функціональними ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами, вказує на перспективність створення анкіолітиків на основі модуляторів ГАМК<sub>B</sub>-рецепторних комплексів [3]. Експериментальні дослідження за участю агоністів бензодіазепінових рецепторів і мишей з різним типом реагування на емоційно-стресові подразники вказують на ключове значення ГАМК-ергічної системи у регуляції невротичних, стресобумовлених і соматоформних розладів. Ці дані засвідчують важливість центральної ГАМК-ергічної системи в регуляції стану тривоги [27].

Класичні бензодіазепінові анкіолітики реалізують свою дію шляхом підвищення спорідненості ГАМК-рецепторів до ендогенної ГАМК [8]. При цьому конвульсанти – блокатори хлорних іонофорів ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів: пікротоксин і бензилпеніцилін при застосуванні у високих дозах діють як індуктори тривоги.

Таким чином, одним з провідних факторів розвитку тривожних станів є пригнічення центральної ГАМК-ергічної передачі, що підтверджується достатньою анкіолітичною ефективністю ГАМК-позитивних засобів [23].

Це слугувало основою для розробки і впровадження у клінічну практику в 1960-х роках бензодіазепінів. Досить швидко вони стали одними з препаратів, що найбільш часто використовуються для лікування тривоги [20]. На сьогодні відомо, що барбітурати і бензодіазепіни посилюють функцію ГАМК-рецепторів. Це підтримує великий інтерес до ГАМК-системи як основної мішені регуляції і розуміння нейрохімічних основ тривожних розладів.

За допомогою електронної мікроскопії у ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів візуалізували 5 білкових субодиниць. ГАМК<sub>A</sub>-рецептор неоднорідний, він має 19 різних субодиниць для кожної з них визначено ген, що їх кодує. Субодиниці згруповані у шість основних сімейств:  $\delta$  [1-6],  $\nu$  [1-3],  $\gamma$  [1-3],  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\rho$  і  $\chi$ . Загальний сереохімічний склад ГАМК<sub>A</sub>-рецептора включає 2 $\delta$ , 2 $\nu$  і 1 $\gamma$  субодиниці. При цьому субодиниці  $\delta_1$ ,  $\nu_2$  і  $\gamma_2$  найбільш розповсюджені у ЦНС людини і надають індивідуальні рецепторні властивості ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам у різних відділах головного мозку [11].

В експериментальних тварин найчастіше спостерігається експресія  $\delta_1$ ,  $\nu_1$ -3 і  $\gamma_2$  субодиниць рецепторів, хоча вони нерівномірно розповсюджені у структурах ЦНС. В усіх областях головного мозку відносно рівномірно представлені субодиниці  $\delta_1$  і  $\gamma_2$ , на відміну від інших  $\delta_2$ -6, що відмічаються лише у окремих ділянках ЦНС. У передньому мозку і мозочку переважно зосереджені  $\delta_2$  субодиниці, у той час, як  $\delta_5$  – у гіпокампі, таламусі та нюхових цибулинах. Існують підтвердження, що  $\delta$  і  $\delta_4$  субодиниці особливо часто відмічаються у гіпокампі, таламусі, полосатому тілі та зовнішніх ділянках кори головного мозку.

Слід відзначити, що такі субодиноці, як б1, б2, б3, б6, в2/3 і г2 у більшій кількості знаходяться на рецепторах, що розташовані постсинаптично, тоді як д і б5 на екстрасинаптичних рецепторах. У залежності від складу і локалізації, рецептори виконують різні функції. Позасинаптичні ГАМК<sub>A</sub>-рецептори на відміну від синаптичних, реагують на більш низький рівень медіатора і викликають тонічне пригнічення активності синаптичних процесів [14].

Гальмівна амінокислота ГАМК діє як агоніст на рецепторний комплекс, зв'язуючись з рецептором на поверхні між б і в субодиноцями. Вона викликає конформаційні зміни, що призводять до підвищення проникності центральної частини каналу для іонів хлору. У результаті надходження аніонів через мембрану, нейрони переходять у стан гіперполяризації і знижується їх збудливість [17]. Надмірна активність ГАМК-рецепторів може призвести до глибокого пригнічення ЦНС, а також вітальних функцій, зокрема дихання. Окрім ГАМК, барбітурати, хлоралгідрат, алкоголь та інші речовини можуть безпосередньо сприяти відкриванню хлорних каналів, що пояснює глибоке пригнічення ЦНС при їх передозуванні [16].

Бенздіазепіни мають дещо інший механізм дії, що пов'язаний з впливом на власний рецептор розташований між б і г субодиноцями. При цьому бенздіазепіни підвищують спорідненість ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів до ендогенної ГАМК і тим самим посилюють рівень фізіологічного гальмування [18]. Це пояснює чому передозування бенздіазепінів є порівняно безпечнішим, на відміну від інших ГАМК-ергічних засобів, що діють безпосередньо на іонофор.

Найбільш значиму роль у розумінні тривоги відіграють бенздіазепінові рецептори. При вивченні еволюції ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів стало відомо, що бенздіазепіновий сайт є найбільш "молодою" його ділянкою. У нейрофармакологічних дослідженнях цих сайтів встановлено, що бенздіазепіни діють як прямі агоністи і зменшують відчуття тривоги, а також викликають відчуття тривоги, діючи як зворотні агоністи. Така властивість бенздіазепінових рецепторів виявилась корисною у вивченні та розумінні тривожних розладів. У ендогенних лігандів бензодіазепінових рецепторів в-карболінів, що діють як зворотні агоністи, встановлені анксиогенні властивості. Збільшення ендозепінів у мозку пов'язане з нападами ступору у хворих, у яких введення флумазенілу посилює збудження, підтверджує наявність ендогенних лігандів бенздіазепінових рецепторів і їх значення у патогенезі захворювань ЦНС [4].

Ендогенними лігандами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів виступають метаболіти прогестерону, нейростероїди, що на відміну від бенздіазепінів, діють як аллостеричні агоністи на інші сайти ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів. Існують докази того, що нейроактивні стероїди задіяні в регуляції патогенезу тривоги [12]. Однак до кінця не з'ясовано, яку саме

роль виконує велика кількість нейростероїдів під час тривожних розладів. З розвитком молекулярних технологій з'явилась можливість ідентифікувати специфічні нейроактивні стероїди, що взаємодіють зі специфічними сайтами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів [26]. Серед великої кількості нейростероїдів, що відіграють суттєву роль у патогенезі тривоги ідентифіковані ліганди специфічних сайтів зв'язування ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів.

В основі тривожних і панічних розладів, вочевидь знаходяться зміни в самій структурі бенздіазепінових рецепторів. Також порушенням функціональної активності бенздіазепінових рецепторів можна пояснити збільшення дози бенздіазепінів при панічних розладах для досягнення достатнього анксиолітичного ефекту. Змінами чутливості відповідного рецепторного комплексу до лігандів пояснюють розвиток побічних реакцій, що виникають при тривалому застосуванні бенздіазепінів, зокрема толерантності, синдрому відміни і віддачі.

Оскільки провідне значення у розвитку тривожних розладів відіграє ГАМК, слід розглянути більш детально роль субодиноць ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Шляхом клонування та за допомогою геномодифікованих технологій встановлено, що ГАМК<sub>A</sub>-рецептори мають б1, б2, б3 і б5 субодиноці чутливі до бенздіазепінів, а ті, що мають у своїй структурі б4 і б6 субодиноці мають низький афінитет до бенздіазепінів. Подальший аналіз показав, що анксиолітична дія бенздіазепінів опосередкована впливом на б2 субодиноці. Експериментальні тварини нокаутні за геном, що кодує ці субодиноці не чутливі до анксиолітичної дії діазепаму, але препарат у них виявляв седативний і протисудомний ефекти та модифікував рухову активність. Наявність г2 субодиноць надає рецепторам чутливість до бенздіазепінів [24]. Слід відзначити, що нокаутні миші за г2 субодиноцями виявляють спонтанну тривожну поведінку і підвищену збудливість. Крім того, вони мають кращі здібності до навчання і нечутливі до нейростероїдів. Комбінація б2 і г2 субодиноць у рецепторі має суттєве значення у розвитку тривожних розладів [29].

Таким чином, сполуки що здатні селективно зв'язуватись з певними субодиноцями рецепторів, мають суттєві перспективи у використанні – в якості "денних" анксиолітиків, що не володіють седативною і амнестичною дією [27].

Надалі розглянемо порушення метаболізму ГАМК, що також може відігравати суттєву роль у виникненні та прогресуванні тривожних розладів. Таргетинг ГАМК-ергічних білків і ферментів на практиці може являти собою важливий напрям для розробки сучасних анксиолітиків [20]. В структурах головного мозку при невротичній патології відмічалася різна концентрація ГАМК [2]. Так у пацієнтів з панічними розладами концентрація головного гальмівного медіатора в потиличній ділянці кори головного мозку зменшувалась на 22% порівняно з контрольною гру-

пою. Ці хворі виявляли недостатню фармакологічну відповідь на введення лоразепаму, а на фоні тривалого лікування бенздіазепінами у них відмічалось зниження концентрації ГАМК у потиличній області. Такі зміни можна розцінювати як порушення метаболізму ГАМК при паніці, в основі яких знаходиться дисфункція ферменту глутаматдекарбоксилази [10]. У пацієнтів з тривожною патологією відмічалось зниження вмісту ГАМК у таламусі, що підвищувався на фоні прийому антиконвульсанта леветирецетаму [9].

Таким чином, зважаючи на провідне значення ГАМК-ергічної трансдукції у механізмах розвитку і прогресування тривожних розладів, необхідно вести пошук і дослідження речовин, що модулюють активність цієї системи в умовах дисбалансу. Отже речовини, що здатні підвищувати рівень ендогенної ГАМК за рахунок активації її синтезу, можуть займати чільне місце серед засобів лікування тривоги.

Однак окрім ГАМК, однойменних рецепторів і ферментів метаболізму амінокислоти, у анксиогенезі беруть участь інші нейромедіаторні системи [21].

### Література

- Alonso J. Prevalence and treatment of mental disorders in Germany: results from the European study of the epidemiology of mental disorders survey / J. Alonso, R. Kessler - In: Kessler, stun (Eds.). // The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. Cambridge University Press, New York. - 2008. - 331-345 p.
- Chang L. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders / L. Chang, C.C. Cloak, T. Ernst // J. Clin. Psychiatry. - 2003. - № 64. - P. 7-14.
- Cryan J.F. GABA<sub>B</sub> receptors and depression. Current status / J.F. Cryan, D.A. Slattery // Adv. Pharmacol. - 2010. - № 58. - P. 427-451.
- Cortelli P. Endozepines in recurrent stupor / P. Cortelli, R. Avallone, M. Baraldi // Sleep. Med. Rev. - 2005. - № 9. - P. 477-487.
- Fendt M. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear / M. Fendt, M.S. Fanselow // Neuroscience and Biobehav. Rev. - 1999. - № 23. - P. 743-760.
- Kober H. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies / H. Kober, L.F. Barrett, J. Joseph // Neuroimage. - 2008. - Vol. 42. - P. 998-1031.
- Ben-Ari Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiarsa, R. Tyzio [et al.] // Physiol. Rev. - 2007. - № 87. - P. 1215-1284.
- Gorman J.M. New Molecular Targets for Antianxiety Interventions / J.M. Gorman // J Clin Psychiatry. - 2003. - Vol. 64. - P. 28-35.
- Pollack M.H. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam / M.H. Pollack, J.E. Jensen, N.M. Simon [et al.] //

- Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. - 2008. - № 32. - P. 739-743.
- Goddard A.W. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder / A.W. Goddard, G.F. Mason, M. Appel [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2004. - № 161. - P. 2186-2193.
- Jacob T.C. GABA<sub>A</sub> receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition / T.C. Jacob, S.J. Moss, R. Jurd // Nat. Rev. Neurosci. - 2008. - № 9 (5). - P. 331-343.
- Kalueff A.V. Role of GABA in anxiety and depression / A.V. Kalueff, D.J. Nutt // Depress Anxiety. - 2007. - № 24. - P. 495-517.
- Lenze E.J. A lifespan view of anxiety disorders / E.J. Lenze, J.L. Wetherell // Dialogues Clin. Neurosci. - 2011. - Vol. 13. - № 4. - P. 381-399.
- Matthew C.W. GABA<sub>A</sub> receptor subunit specificity: a tonic for the excited brain / C.W. Matthew // J. Physiol. - 2008. - Vol. 586, № 4. - P. 921-922.
- MRK-409 [MK-0343], a GABA<sub>A</sub> receptor subtype-selective partial agonist, is a non-sedating anxiolytic in preclinical species but causes sedation in humans / J.R. Atack, K.A. Wafford, L.J. Street [et al.] // J. Psychopharmacol. - 2011. - № 25 (3). - P. 314-328.
- Nutt D.J. Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors / D.J. Nutt // J. Psychopharmacol. - 2003. - № 17. - P. 355-364.
- Nutt D.J. GABA<sub>A</sub> receptors: subtypes, regional distribution, and function / D.J. Nutt // J Clin Sleep Med. - 2006. - № 2. - P. 7-11.
- Nutt D.J. New insights into the role of the GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder / D.J. Nutt, A.L. Malizia // Br. J. Psychiatry. - 2001. - № 179. - P. 390-396.
- Pape H.C. Genes and mechanisms in the amygdala involved in the formation of fear memory / H.C. Pape, O. Stork // Ann. NY Acad. Sci. - 2003. - Vol. 985. - P. 92-105.
- Pillay N.S. Emerging anxiolytics / N.S. Pillay, D.J. Stein // Expert Opin Emerg Drugs. - 2007. - № 12. - P. 541-554.
- Martinovich K. Roles of p75<sup>NTR</sup>, long-term depression and cholinergic transmission in anxiety and acute stress coping / K. Martinovich, J.R. Schloesser, Y. Lu [et al.] // Biol Psychiatry. - 2012. - № 1. - № 71 (1). - P. 75-83.
- Sajdyk T.J. Chronic inhibition of GABA synthesis in the bed nucleus of the stria terminalis elicits anxiety-like behavior / T.J. Sajdyk, P.X. Johnson, S.D. Fitz // Journal of Psychopharmacology. - 2008. - Vol. 22, № 6. - P. 633-641.
- Sanacora G. GABAergic contributions to the pathophysiology of depression and the mechanism of antidepressant action / G. Sanacora, A. Saricicek // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. - 2007. - № 6 (2). - P. 127-140.
- Sheryl S.S.  $\alpha 4\beta 5$  GABA<sub>A</sub> receptors and tonic inhibitory current during adolescence: effects on mood and synaptic plasticity / S.S. Sheryl // Front Neural Circuits. - 2013. - Vol. 7, № 135 - P. 1-16.
- Jacob W. The anxiolytic and analgesic properties of fenobam, a potent mGlu5 receptor antagonist, in relation to the impairment of learning / W. Jacob, A. Gravius, M. Pietraszek [et al.] // Neuropharmacology. - 2009. - № 57 (2). - P. 97-108.
- Longone P. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders / P. Longone, R. Rupprecht, G.A. Manieri [et al.] // Neurochem Int. - 2008. - № 52. - P. 596-601.
- Rupprecht R. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders / R. Rupprecht, G.A. Manieri, G. Bernardi [et al.] // Neurochem. Int. - 2008. - № 52. - P. 596-601.
- Kessler R.C. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the Nation, al Comorbidity Survey Replication / R.C. Kessler, W.T. Chiu, N.R. Ji [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry - 2006. - V. 63. - P. 415-424.
- Wu L.J. Molecular targets of anxiety: from membrane to nucleus. / Wu L.J., Kim S.S., Zhuo M. // Neurochem Res. - 2008. - № 33. - P. 1925-1932.

### Реферат

ГАМК-ЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ЕЁ РОЛЬ В АНКСИОГЕНЕЗЕ

Луценко Р.В.

Ключевые слова: ГАМК-эргическая система, невроз, анксиолитики.

Проблема психических нарушений является одной из наиболее актуальных для современной медицины. Они имеют сложный патогенез, в котором ведущее место занимает ГАМК-эргическая система. ГАМК контролирует функцию большинства нейронов головного мозга и выступает антагонистом возбуждающих систем, в частности глутаматергической. Дисфункции ГАМК-эргической системы коррелируют с повышением тревоги и развитием депрессии. Усиление центральной ГАМК-эргической нейротрансмиссии связывают с анксиолитическими механизмами, а ее подавление – с анксиогенным действием. Участие ГАМК в невротических расстройствах подтверждается нарушением ее функционирования при стрессе, тревоге и эффективностью бензодиазепиновых анксиолитиков при этой патологии, а также способностью флумазенила провоцировать появление панических атак. При неврозах

в експерименте и клинике показано снижение чувствительности и плотности бензодиазепиновых рецепторов. Генетические исследования подтверждают особое значение ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в развитии тревоги. Значимую роль в понимании тревоги играет наиболее "молодой" бензодиазепиновый участок ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, прямые агонисты, которые уменьшают чувство тревоги, а обратные агонисты действуют противоположно. У эндогенных лигандов бензодиазепиновых рецепторов β-карболинов, которые действуют как обратные агонисты, установлены анксиогенные свойства. В основе тревожных и панических расстройств, вероятно находятся изменения в самой структуре бензодиазепиновых рецепторов. Также рассматривается участие нарушений метаболизма ГАМК при тревожных расстройствах.

### Summary

GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID-ERGIC SYSTEM AND IST ROLE IN ANXIOGENESIS

Lutsenko R. V.

Key words: GABA-ergic system, neurosis, anxiolytics.

Mental disorders are one of the most urgent in present-day medicine. They are of complex pathogenesis in which GABAergic system plays a leading position. GABA controls the functioning of the majority of cerebral neurons and acts as an antagonist of excitatory systems, and, in particular, glutamatergic. Dysfunction of GABAergic system correlates with increased anxiety and depression. Strengthening the central GABAergic neurotransmission is associated with anxiolytic mechanisms, while its suppression with anxiogenic effect. Participation of GABA in neurotic disorders is confirmed by impairment of its functioning under stress, anxiety and by the efficacy of benzodiazepine anxiolytics in this pathology, as well as the ability of flumazenil to provoke the emergence of panic attacks. Modeled nervousness and clinical cases showed to reduce in sensitivity and density of benzodiazepine receptors. Genetic studies have proven a particular value of GABA<sub>B</sub> receptors in the development of anxiety. Important part in understanding anxiety is played by the most "young" benzodiazepine site of GABA<sub>A</sub> receptor, direct agonists, which reduce anxiety, and indirect agonists, which act oppositely. The endogenous ligands of β-carbolines benzodiazepine receptors which act as indirect demonstrate anxiogenic properties. Anxiety and panic disorders develop likely to change in the structure of benzodiazepine receptor.

УДК 616.833.17 – 002

**Рибалов О.В., Аветіков Д.С., Іваницька О.С.**

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВИНИКНЕННЯ ТА РОЗВИТОК ПЕРИФЕРИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*У статті проаналізовані наукові публікації, присвячені етіології та патогенезу периферичних уражень лицевого нерва. Інтерес до цієї проблеми викликаний широким розповсюдженням та тяжкістю клінічних проявів різних форм захворювань лицевого нерва. Авторами розглядаються різні концептуальні підходи до з'ясування основних причин виникнення та механізмів розвитку травматичних і нетравматичних уражень лицевого нерва.*

Ключові слова: лицевий нерв, периферичні ураження.

*Дана робота є фрагментом комплексної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї «Алгоритм хірургічного та консервативного лікування хворих, що мають косметичні дефекти тканин щелепно-лицевої ділянки, інволюційний птоз шкіри обличчя та шиї, больові синдроми обличчя, та профілактики утворення патологічних рубцевозмінених тканин» (№ державної реєстрації 0114U001910)*

Роль лицевого нерва у життєдіяльності людського організму важко переоцінити. Його функції не обмежуються приведенням до руху м'язів лица, забезпеченням секреторної діяльності слинних залоз і смакової чутливості язика та участю в адаптації звукопровідності слухового апарату. Головне, що лицевий нерв реалізує комунікативні потреби людини через відображення її психоемоційного стану [1, 2, 17, 22, 23, 29, 32].

Широка розповсюдженість різних форм захворювань лицевого нерва загальновідома. Так, в різних регіонах світу захворюваність на 100 тисяч населення складає від 16 до 30 випадків, що дає підстави фахівцям вважати це захворювання найбільш поширеним серед нейростоматологічних [4, 9, 28, 30].

Найбільш тяжкою клінічною ознакою периферичного ураження лицевого нерва (ПУЛН) є параліч або параліч відповідної половини обличчя, що призводить до порушення акту жування, ковтання, фонації та артикуляції. Неповне закриття повікою очного яблука і порушене слюзовиділення призводять до виникнення нейропаралітичного кератиту, а іноді до втрати ока [5, 10, 27, 37]. Суб'єктивне сприйняття таких несприятливих наслідків позбавляють хворих можливості професійно реалізуватись, значно знижують якість їх життя. Тяжкі душевні переживання, викликані існуванням грубого косметичного недоліку, можуть стати причиною серйозних нервових та психічних розладів [5, 11, 13, 14, 18, 26, 39].

Незважаючи на існування значного арсеналу

методів та засобів лікування ПУЛН, це питання і натеper залишається ще далеко невирішеним. За даними багатьох авторів, проведення традиційного лікування приводить до повного видужання чи значного полегшення лише у 60-75% пацієнтів, у 18% хворих після ПУЛН зберігається виражений прозопопарез, у 16-32% – виникає постневропатична контрактура м'яких м'язів, у 3-13% – спостерігаються рецидиви захворювання [4, 6, 21].

Складність анатомічної організації лицевого нерва, гетерогенність причин виникнення, значна розповсюдженість та тяжкість клінічних проявів даної патології, а також недостатня результативність її лікування визначають інтерес дослідників різних спеціальностей до проблеми ПУЛН.

Висока частота ПУЛН, а також різноманітність і тяжкість симптомів можуть бути пояснені досить суттєвими анатомічними та функціональними особливостями лицевого нерва [3, 9, 27, 36]. З'ясування їх має важливе значення не тільки для топічної діагностики, але й для розуміння етіології та патогенезу цього захворювання.

Розглядаючи ці особливості, дослідники, передусім, звертають увагу на те, що лицевий нерв є змішаним. Головним чином він представлений руховими волокнами, які в основному йдуть до м'язів лица, що забезпечує цьому нерву домінуючу роль у здійсненні міміки та мімічного оформлення мовлення, а також його участь разом з язикоглотковим, блукаючим, під'язиковим нервами у процесі артикуляції [1, 2]. Однак, до його складу входять також парасимпатичні секреторні волокна до слинних, слюзних, носових та піднебінних залоз, чутливі (смакові) волокна від передніх 2/3 язика та волокна, які проводять чутливі імпульси від обмеженої ділянки шкіри зовнішнього слухового проходу, барабанної перетинки і барабанної порожнини та забезпечують глибоку чутливість м'язів лица [17].

Унікальність розташування лицевого нерва полягає, передусім, у тому, що він проходить через вузький фаллопієвий канал, займаючи до 75% його обсягу. Діаметр цього каналу з твердими стінками звужується при переході від горизонтального його спрямування до вертикального, товщина ж самого нервового стовбура залишається незмінною. У ділянці вузла колінця він оточується щільною сполучнотканинною оболонкою, яка зростається з епіневрієм. При цьому найбільшу товщину та підвищену пружність епіневральна оболонка нерва має у найвузчій частині каналу поблизу шилососкоподібного отвору [27].

Щодо кровопостачання лицевого нерва, то воно в каналі є досить бідним, його ж найгірші умови створюються в ділянках вузла колінця нерва та шилососкоподібного отвору. Слід відмітити і те, що магістральні судини у вузькому кістковому ложі виявляють себе подібно до кінце-

вих, оскільки вони позбавлені можливості розширюватись і тим самим уникати здавлювання [9, 10]. Розглядаючи анатомічні особливості лицевого нерва, дослідники звертають також увагу на те, що окрім нервового стовбура, який пролягає у фаллопієвому каналі, він має значні розгалуження у м'яких тканинах обличчя, що можуть піддаватися негативним зовнішнім впливам [1].

З визначених особливостей розташування лицевого нерва випливає, зокрема, можливість легкого травмування як нервового стовбура у вузькому та твердому каналі піраміди скроневої кістки, так і його розгалужень у позаканальній ділянці. Розвиток нових видів активності стрімко збільшує долю ПУЛН травматичного ґенеза. Зрозуміло, що ушкодження лицевого нерва можуть відбутися при різноманітних травмах черепа, пораненнях обличчя і шиї, під час дорожньо-транспортних подій та занять екстремальними видами спорту. Однак більша частина випадків ПУЛН травматичного походження є, на жаль, результатом операційного втручання. Так, лицевий нерв може бути ушкодженим при операціях на привушній залозі, видаленні невриною присірково-завиткового нерва, дермоїдних кіст привушно-жувальних і щічних ділянок, гемангіом у зоні лицевого нерва, базальних пухлин, хірургічних втручаннях на середньому вусі з приводу запальних та пухлинних захворювань, реконструктивних операціях з приводу деформації щелеп та скронево-нижньощелепного суглоба, різноманітних косметичних операціях тощо. У наукових публікаціях є повідомлення також про те, що ПУЛН, причиною яких є травма, можуть виникнути і під час проведення анестезій у ділянці обличчя та екстракції зубів [2, 33, 34, 41, 42].

Та все ж пряме травмування лицевого нерва є далеко не єдиною причиною розвитку паралічів та парезів м'язів лица. Найчастіше серед інших етіологічних чинників ПУЛН дослідниками називаються переохолодження, інфекції, гіпертонічна хвороба, інтоксикації тощо. У літературі можна також зустріти описи випадків виникнення цього захворювання у зв'язку з вагітністю, ендокринними захворюваннями, на фоні алергічних реакцій, після наркозу, щеплень [27].

Питання патогенезу цієї недуги продовжують викликати дискусії, залишаючись не до кінця вирішеними. При цьому, враховуючи анатомічні особливості лицевого нерва, найбільше число прихильників по праву здобула ішемічна теорія, що розглядає судинні розлади у якості провідного патогенетичного компонента порушень функцій цього нерва та іннервованих ним м'яких м'язів [17]. Проте і серед дослідників, які підтримують судинну теорію, існують деякі розбіжності у розкритті механізму виникнення ішемії лицевого нерва, що викликає його дисфункцію. Одні автори вважають, що аноксія його нервових волокон є безпосередньою причиною блокади нервової провідності і морфологічних змін у мієліновій оболонці та аксоні (теорія первинної ішемії).

Інші вчені, не заперечуючи значення порушень кровообігу у патогенезі ПУЛН, вважають, що ішемія цього нерва виникає вторинно внаслідок його ендоневрального набряку у фаллопієвому каналі, який призводить до поступового здавлення і деформації нервових волокон (теорія вторинної ішемії). Існує і третя точка зору (що є, до речі, переважаючою), яка представлена теорією комбінованої первинної та вторинної ішемії. На думку її розробників, спочатку завжди виникає спазм судин, що живлять лицевий нерв, внаслідок чого відбувається набряк нерва, який і обумовлює його вторинну ішемію [12, 19, 27].

Однак важко не погодитись з думкою значної частини дослідників про те, що жодна з вказаних вище теорій не може розглядатись у якості універсальної. Вони, напевно, не виключають, а доповнюють одна одну, залежно від ґенезу захворювання. Якщо парези або паралічі мімічних м'язів, етіологія яких пов'язана з судинними порушеннями, скоріше за все дійсно обумовлюються спазмом живлячих лицевий нерв судин, тобто їх виникнення може бути пояснено з позиції теорії первинної ішемії, то у разі ПУЛН травматичного та інфекційного походження більш виправданою є теорія вторинної ішемії. В цьому випадку ішемія лицевого нерва, що призводить до порушення його функціонального стану, є результатом набряку ураженого стовбура, який виникає внаслідок судинних реакцій у відповідь на дегенеративні зміни у нерві, та наступного здавлення нерва кістковими структурами та новоутвореною рубцевою тканиною. Теорія ж комбінованої первинної та вторинної ішемії може бути використана для пояснення патогенезу ПУЛН, пов'язаних з переохолодженням.

Виходячи з судинної теорії, можна пояснити і найбільший відсоток уражень лицевого нерва саме у нижньому відділі фаллопієвого каналу, нижче відходження барабанної струни (за даними М.А. Фарбера та Ф.М. Фарбера – 60%), де існують найсприятливіші умови для виникнення ішемії, а також переважання серед хворих з ПУЛН жінок, для яких характерна більша лабільність вегетативно-судинної системи [27].

Вивчення літератури, присвяченої проблемам ПУЛН, свідчить про те, що ряд дослідників продовжують дотримуватись інфекційної теорії виникнення паралічів та парезів м'язів лица не-травматичного ґенезу [22]. Згідно з цією теорією, гостре ураження нерва є наслідком різноманітних інфекцій – як загальних, так і місцевих. На користь даної теорії свідчить той факт, що приблизно у 60% хворих з паралічем Белла в анамнезі відзначалась попередня інфекція. Досить часто ураження лицевого нерва зустрічаються при ангінах, отитах, синуситах, захворюваннях привушної залози, одонтогенних процесах, непоодинокі випадки таких уражень при туберкульозі, сифілісі, малярії, дифтерії. В етіології даного захворювання розглядається також роль різних вірусів, зокрема, герпесу, інфекційного мо-

нонуклеозу, коксакі, грипу, поліомієліту, коклюшу [8, 15, 16, 20, 31, 35, 38, 43, 44, 45].

Та все ж немало дослідників вважають аргументи на користь інфекційного походження ПУЛН недостатніми. Так, наприклад, в літературі можна знайти дані про обстеження хворих на хронічний гнійний епі- та мезотимпаніт, а також епідемічний паротит, при яких жодного разу не було встановлено ПУЛН. Це також дає підстави авторам твердити, що роль інфекції у виникненні паралічу Белла переоцінюється [27]. Більшість авторів схильні вважати, що інфекція лише сприяє розвитку гострих розладів регіонарного кровообігу, що призводить до набряку лицевого нерва і здавлювання його у вузькому ложі фаллопієвого каналу. В цьому переконує навіть те, що ПУЛН звичайно виникає не у розпал інфекційного захворювання, а після його закінчення.

Не можна обійти увагою і публікації, в яких вказується на роль аутоімунних та алергічних реакцій у розвитку ПУЛН [24]. Зокрема, варто згадати про розроблену F. McGovern, J. Estevez імунологічну концепцію патогенезу ПУЛН, суть якої полягає у тому, що початкова дегрануляція тучних клітин і звільнення вазоактивного аміну призводить до набряку лицевого нерва та здавлювання його у фаллопієвому каналі, в той же час продовжується процес дегрануляції активованих тучних клітин; звільнені медіатори сприяють ще більшому посиленню набряку нерва та подальшому його здавлюванню, наслідком чого є порушення провідності цього нерва [27].

Досить переконливою, на нашу думку, видається точка зору деяких дослідників про аутоімунний механізм ПУЛН, особливо, коли мова йде про їх затяжний перебіг. Вони виходять з того, що для нервової тканини, у зв'язку з особливостями її розвитку у онтогенезі, характерною є аутоалергічна активність, хоча у незмінній нервовій тканині вона невелика і в здоровому організмі не виявляється. Однак, під впливом травми, переохолодження, інфекції чи будь-якого іншого чинника, який призводить до деструктивних змін у тканинах та клітинах, антигенні властивості нервової тканини настільки змінюються, що тягнуть за собою виникнення аутоімунного процесу [27].

Деякі дослідники у розвитку ПУЛН певну роль відводять лімфогенному фактору [4]. Ця точка зору заснована на тому, що шийні лімфатичні вузли, що приймають лімфу від верхніх дихальних шляхів, мигдалин, скроневої кістки і ротової порожнини, є спільними і для симпатичних ганглів краніоцервікального відділу. Лімфатична система стовбура лицевого нерва пов'язана завдяки сітці лімфатичних судин з лімфатичними вузлами привушної та шийної ділянки. При включенні в патологічний процес привушних та шийних лімфовузлів, а отже, і лімфатичних протоків, відтік лімфи від тканин, що оточують лицевий нерв по його ходу, утруднюється, внаслід-

док чого виникають набряк лицевого нерва та здавлювання його стінками піраміди скроневої кістки. Крім того через існування досить тісних рефлекторних зв'язків між лімфатичною та кровоносною системами при порушенні циркуляції лімфи можливі судинні розлади рефлекторного характеру.

Розглядаючи питання етіології та патогенезу ПУЛН, варто згадати і теорію спадкової схильності, підставу для якої деякі автори вбачають у випадках сімейних паралічів та парезів м'язів, число яких коливається в межах 2-8% від загальної кількості хворих [25]. На думку прихильників цієї теорії, приклади сімейно-спадкових випадків ПУЛН дозволяють твердити про наявність генетично-детермінованих чинників їх розвитку. Серед них відзначаються такі, як вроджена вузькість фаллопієвого каналу та шилососкоподібного отвору, фіброз нерва у фаллопієвому каналі, порушення остеогенезу скроневої кістки, вроджена системна уразливість нерва, дисбаланс вегетативної нервової системи, аномалії судин, особливості імунної відповіді, спадкові ендокринні порушення тощо.

І все ж більшість дослідників схильні вбачати в структурно-генетичних особливостях не стільки причину, скільки фактор ризику виникнення ПУЛН. Так, особливості будови скроневої кістки, що формують дифузне або локальне звуження фаллопієвого каналу, вузькість шилососкоподібного отвору, чи судинні аномалії можуть значно збільшити можливість розвитку захворювання через створення за таких умов сприятливого ґрунту для ішемії лицевого нерва. Ця ж група факторів підвищує і ризик травмування лицевого нерва, особливо ятрогенного. Така небезпека значно зростає при аномальному зміщенні проходження цього нерва, вродженому його розщепленні на два або навіть на три вертикальних сегменти з окремим каналом для кожного з них, при недорозвиненості соскоподібного відростку та інших кісткових дисплазіях. Другу групу факторів ризику утворюють функціонально-динамічні або патофізіологічні зміни судинної системи, що створюють загальну та регіональну схильність до артеріальних і артеріолярних спазмів, стають тим фоном, який підсилює дію несприятливих чинників [3, 23,40].

Не можуть не викликати інтерес і питання причин розвитку хронічного патологічного процесу у лицевому нерві, механізмів виникнення його рецидивів та патогенезу такого поширеного, особливо у разі затяжного перебігу захворювання, ускладнення ПУЛН, як ВКММ. В цьому плані особливе значення набуває вчення Г.М. Крижанівського про детермінантні структури у патології нервової системи [7]. Виходячи з нього, при ПУЛН може сформуватись патологічна система, що індукується гіперактивними детерміна-

тними структурами в ЦНС, нейропатологічною основою яких є автономно працюючі популяції нейронів. Традиційна терапія, усуваючи проміжні та ефекторні ланки, здатна значно редукувати патологічну систему. Однак, при цьому детермінантна структура, хоча і втрачає свою керівну роль, але перетворюється на генератор збудження, що виявляється резистентним до лікувального впливу. Його наявність створює реальну можливість до затяжного перебігу захворювання з нерідкими ускладненнями та рецидивами.

Далеко неоднозначним продовжує залишатись і питання розвитку вторинної контрактури м'язів. До останнього часу найбільш розповсюдженою була рефлекторна теорія, відповідно до якої при неповноцінній регенерації нерва у ньому утворюються рубці, спайки, що становлять анатомічну основу виникнення куркової зони, викривляючої характер та цілеспрямованість імпульсів, що йдуть до м'язів. Припускається, що цей патологічний процес розгортається на фоні зміненої пропріоцептивної імпульсації з цієї ж мускулатури за умови дисфункції лімбіко-ретикулярного комплексу [1]. Однак, існує й інша точка зору на патогенез вторинної контрактури м'язів, яка базується на тому, що провідне місце у механізмі даного ускладнення займає патологічна перебудова самих м'язів, а дисфункція лімбіко-ретикулярного комплексу є вторинною [27].

Таким чином, аналіз наукових публікацій, в яких розглядаються питання етіології та патогенезу ПУЛН, дозволяє зробити висновок про те, що природа цього найпоширенішого нейростоматологічного захворювання є різною і не до кінця з'ясованою. Переважна більшість дослідників сходиться на думці про те, що її причинами можуть стати різноманітні травми, ушкодження нерва новоутвореннями, переохолодження, судинні захворювання, бактеріальні та вірусні інфекції, інтоксикації, ендокринні порушення, алергічні реакції, вроджена або набута слабкість імунної системи, аномалії будови скроневої кістки, зокрема, фаллопієвого каналу тощо. При цьому у патогенезі захворювання провідну роль відіграють порушення регіонарного кровообігу, ішемія, набряк та компресія нервового стовбура, розвиток під їх впливом процесів демієлінізації, аксональної дегенерації та сполучнотканинної реакції у зоні ураженого нерва.

## Література

1. Алифорова В.Ф. Патология черепных нервов / Алифорова В.Ф. – К. : Здоров'я, 1990. – 192 с.
2. Грицай Н.М. Нейростоматология / Н.М. Грицай, Н.О. Кобзиста. – К. : Здоров'я. – 2001. – 144 с.
3. Груша Я.О. Паралич лицевого нерва: топографические и патогенетические особенности поражения / Я.О. Груша, Ю.Ф. Иванченко // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т. 125, № 3. – С. 59-61.

4. Завалишин І.А. Лицевая невралгия / И.А. Завалишин, А.В. Переседова // Российский стоматологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 21-25.
5. Іваницька О.С. Комплексне обстеження хворих із хронічними периферійними ураженнями лицевого нерва як основа підвищення ефективності їх лікування / О.С. Іваницька, О.В. Рибалов, М.Г. Скікевич // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, вип. 1-2 (37-38). – С. 31-35.
6. Карлович Е.И. Нейрофизиологические критерии оценки и прогнозирования тяжести течения невралгии лицевого нерва у детей / Е.И. Карлович, А.В. Густав // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 11. – С. 4-7.
7. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Крыжановский Г.Н. – М.: Медицина, 1980. – 360 с.
8. Кулакова Л.А. Клиника, диагностика и лечение поражений лицевого нерва в практике оториноларинголога / Л.А. Кулакова, А.Н. Славский, Е.Г. Трякина // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 4. – С. 48-50.
9. Линьков В.И. Травматические и нетравматические заболевания лицевого нерва – современное состояние проблемы (обзор литературы) / В.И. Линьков, И.В. Пошивалов // Российская оториноларингология. – 2009. – № 3. – С. 113-139.
10. Максимова М.Ю. Невралгия лицевого нерва / М.Ю. Максимова, М.Н. Шарова, М.А. Домашенко [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 14. – С. 46-51.
11. Маркин С.П. Комплексное лечение больных с невралгией лицевого и невралгией тройничного нервов / С.П. Маркин // Методические рекомендации Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко. – М.: Медпратика-М., 2005. – 32 с.
12. Маркин С.П. Поражения лицевого нерва в практике врача / С.П. Маркин // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 38-42.
13. Мироненко Т.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения невралгии лицевого нерва / Т.В. Мироненко, В.Н. Коротнев // Лікарська справа. – 2002. – № 5-6. – С. 49-53.
14. Морозова И.С. Клиника, диагностика и микрохирургия поврежденного лицевого нерва / Морозова И.С. – СПб, 1994. – 19 с.
15. Морозова Т.М. Симпозиум: "Невралгия лицевого нерва и пролапсы у детей" / Т.М. Морозова, С.К. Евтушенко, О.С. Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 7. – С. 116-126.
16. Деконенко Е.П. Невриты лицевого нерва и их связь с вирусами герпеса / Е.П. Деконенко, И.Я. Леонтьева, И.Н. Мартыненко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 6. – С. 58 – 59.
17. Неврология лица / Под ред. В.А. Карлова. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
18. Неробеев А. Диагностика и лечение лицевых параличей / А. Неробеев, Д. Гришкан // Врач. – 2002. – № 12. – С. 32.
19. Никитенко Д.В. Изменения кровотока в магистральных сосудах головы и шеи у больных невралгиями лицевого нерва по данным ультразвуковой доплерографии / Д.В. Никитенко // Вісник проблем біології та медицини. – 1998. – № 18. – С. 110-113.
20. Окнин В. Паралич Белла и вирус простого герпеса: идентификация вирусной ДНК в эндоцефальной жидкости и мышце / В. Окнин // Русский медицинский журнал. – 1996. – Т. 4, № 12. – С. 15-17.
21. Походенько-Чудакова И.О. Акупунктура и миогимнастика как основные составляющие реабилитации больных с периферическим травматическим невритом лицевого нерва при ранних сроках обращения / И.О. Походенько-Чудакова // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 60-64.
22. Пузин М.Н. Невростоматологические заболевания / М.Н. Пузин. – М., 1997. – 308 с.
23. Степанченко А.В. Краниальные нервы в норме и при патологии / А.В. А.В. Степанченко, В.Е. Гречко, Э.М. Нейматов. – М., 2001. – 240 с.
24. Ткаченко Е.В. Изменения клеточного и гуморального иммунитета при неврите лицевого нерва / Е.В. Ткаченко // Врачебное дело. – 1984. – № 4. – С. 88-90.
25. Ткаченко Е.В. О наследственно-семейных формах поражения лицевого нерва / Е.В. Ткаченко // Врачебное дело. – 1988. – № 4. – С. 96-98.
26. Третьякова А.И. Алгоритм і стандарти діагностики невралгії лицевого нерва / А.И. Третьякова, Л.Л. Чеботарьова // Український вісник психоневрології. – 2003. – Т. 11, вип. 4 (37). – С. 32-35.
27. Фарбер М.А. Невралгии лицевого нерва / М.А. Фарбер, Ф.М. Фарбер. – Алма-Ата: Галым, 1991. – 168 с.
28. Чуприна Г.М. Неврит лицевого нерва: сучасні погляди на етіологію, патогенез, лікування / Г.М. Чуприна, Є.Х. Бабич // Лікарська справа. – 1998. – № 5. – С. 19-26.
29. Говорова Л.В. Характеристика гормонального статуса детей различного возраста при невралгиях лицевого нерва / Л.В. Говорова, Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 8-13.
30. Шовкова Н.Г. Вплив комбінованої дії лазерного опромінення та електростимуляції на відновлення мімічних м'язів при невралгії / Н.Г. Шовкова // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3 (39). – С. 55-58.
31. Шрамко А.Н. Острый туберкулезный средний отит, осложненный парезом лицевого нерва / А.Н. Шрамко // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2013. – № 2. – С. 75-80.
32. Яворская Е.С. Болевые и парестетические синдромы челюстно-лицевой области / Е.С. Яворская // Методическое пособие по невростоматологии. – Киев: Наукова думка, 2005. – 88 с.
33. Celik M. Electrophysiological investigation and prognosis in idiopathic facial palsy / M. Celik, H. Forta // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 1997. – Vol. 37, № 5. – P. 311-315.
34. Colella G. Iatrogenic lesions of the facial nerve during parotid surgery for pleomorphic adenoma / G. Colella, M.F. Stano, G.P. Tartaro // Minerva stomatol. – 1995. – Vol. 44, № 12. – P. 591-596.
35. Elliott C.K. Acute otitis media and facial paralysis in children / C.K. Elliott, G.N. Zalzal, W.R. Gottlieb // Annals of Otolaryngology and Laryngology. – 1996. – Vol. 105, № 1. – P. 58-62.
36. Flores A.J. Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair / A.J. Flores, C.J. Laverna, P.W. Owens // Am. J. Orthop. – 2000. – Vol. 29, № 3 – P. 167-173.
37. Gorig E. Electrophysiologic diagnosis of peripheral nerve lesions / E. Gorig, A. Struppler // Neurochirurgia (Stuttg.). – 1991. – Vol. 34, № 1. – P. 18-31.
38. Gormic D. Herpes – simplex virus as a cause of Bell's palsy / D. Gormic // Lancet. – 1992. – № 12. – P. 937-939.
39. Kawai M. On the Conservative Treatment of Bell's Palsy / M. Kawai, H. Inamura, Y. Koike // Acta Oto-Laryngologica. – 1988. – Vol. 446. – P.106-110.
40. Li P. Facial canal dehiscence: a report of 1465 stapes operation / P. Li, Y. Cao // Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. – 1996. – Vol. 105. – № 5. – P. 467-471.
41. Prass R.L. Iatrogenic facial nerve injury: the role of facial nerve monitoring / R.L. Prass // Otolaryng. Clin. North Amer. – 1996. – Vol. 29, № 2. – P. 265-275.
42. Pulec J.L. Iatrogenic facial palsy: the cost / J.L. Pulec // Ear Nose Throat J. – 1996. – Vol. 75, № 1. – P. 730-736.
43. Reactivation of Herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy / Y. Futura, S. Fukuda, E. Chida [et al.] // J. Med. Virol. – 1998. – № 54 – P. 162-166.
44. Sartoretti-Schefer S. Idiopathic, herpetic, and HIV-associated facial nerve palsies: abnormal MR enhancement patterns / S. Sartoretti-Schefer, W. Wichmann, A. Valavanis // Am J. Neuroradiol. – 1999. – № 15. – P. 479-485.
45. Yanagihara N. Facial nerve paralysis and its viral etiology / N. Yanagihara // Asian Med J. – 1998. – Vol. 41, № 2. – P. 72-76.

## Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА  
Рыбалов О.В., Аветиков Д.С., Иваницкая Е.С.

Ключевые слова: лицевой нерв, периферические поражения.

В статье проанализированы научные публикации, посвященные этиологии и патогенезу периферических поражений лицевого нерва. Интерес к данной проблеме вызван широким распространением и тяжестью клинических проявлений разных форм заболеваний лицевого нерва. Авторами рассматриваются различные концептуальные подходы к выяснению основных причин возникновения и механизмов патогенеза травматических и нетравматических поражений лицевого нерва.

## Summary

PRESENT-DAY VIEWS ON OCCURRENCE AND PROGRESSION OF PERIPHERAL AFFECTION OF FACIAL NERVE

Rybalov O.V., Avetikov D.S., Ivanitskaya Ye. S.

Key words: peripheral affection, facial nerve.

This article focuses on the analysis of publications devoted to etiology and pathogenesis of peripheral affection of facial nerve. Interest in this issue is caused by wide prevalence and intensity of clinical manifestations of various forms of facial nerve diseases. The authors study different forms of facial nerve affections and analyze different conception approaches to clear out the causes of the development and mechanisms pathogenesis of traumatic and non-traumatic affections of facial nerve.

УДК 616.314-77-06:616.98:578.825.11]-084

**Романова Ю.Г., Беда А.В.**

## **АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

Одесский национальный медицинский университет

Коммунальное учреждение «Одесская областная клиническая стоматологическая поликлиника»

*В статье проведен ретроспективный анализ литературных данных о современных взглядах на проблему хронической герпетической вирусной инфекции (ХГВИ). Определена актуальность поиска методов профилактики и лечения ХГВИ с использованием специфического противовирусного препарата общего действия и иммуномодулятора местного действия с учетом воздействия на основные патогенетические механизмы заболевания. Обосновывается цель исследований, направленных на разработку схемы профилактики возможных рецидивов у пациентов с носительством герпесвирусной инфекции в условиях планируемой дентальной имплантации.*

Ключевые слова: хроническая герпетическая вирусная инфекция, дентальная имплантация

*Статья посвящена проблеме профилактики возможных рецидивов у пациентов с носительством герпесвирусной инфекции в условиях планируемой дентальной имплантации и является частью НИР кафедры терапевтической стоматологии ОНМедУ на тему «Функциональный стан слизистой оболочки полости рта» (номер госрегистрации 0110U006659).*

Основой этиологии патологий слизистой оболочки полости рта (СОПР) являются внешние факторы (различные микроорганизмы, механические, физические, химические воздействия) и внутренние системные механизмы (реактивность организма, зависящая от возраста; генетические особенности; состояние иммунитета; сопутствующие заболевания). СОПР – среда, где достаточно ярко проявляются воздействия как внешних, так и внутренних причин в виде различных заболеваний.

Особое место среди поражений СОПР занимает герпетическая инфекция (ГИ), которую принято рассматривать как грозное заболевание, сопровождающееся нарушением ретикуло-эндотелиальной и нервной систем, отсутствием или угнетением специфических и неспецифических факторов иммунитета.

Термин «герпес» (от греч. herpo – ползти) известен врачам более 2000 лет. «Лихорадочный герпес» или «простуда» был описан врачом Геродотом в 100г. до нашей эры. Упоминания о нем встречаются в трактатах знаменитых врачей, отцов медицины – Гиппократ, Авиценна и Парацельса. Человеческая популяция издавна сосуществует с герпесвирусами, которые пантропны, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, ветряной оспы (опоясы-

вающего герпеса), цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов. Согласно данным серологического обследования около 90% всего населения планеты инфицировано одним или несколькими серотипами вируса простого герпеса.

На сегодняшний день проблема герпетического стоматита (ГС) актуальна для врачей многих специальностей – стоматологов, дерматологов, педиатров, терапевтов и семейных врачей, поскольку герпес – вирусная инфекция широко распространена в популяции, поражает людей любого возраста и имеет многообразные клинические формы. [5]

Возбудителем острого герпетического стоматита (ОГС) является ДНК-содержащий вирус простого герпеса (ВПГ) – тип 1. Вирус обнаруживается у 75-90% взрослого населения. Известно, что первичное инфицирование чаще происходит в возрасте 1-3 лет, когда в крови ребенка исчезает или уменьшается количество антител, полученных от матери, и организм становится восприимчивым к заражению вирусом. Чаще болеют дети в возрасте 1-6 лет. Вирус простого герпеса обладает незначительной индивидуальной интерферонотропной активностью, т.е. почти не стимулирует или в очень малой степени стимулирует выработку естественного интерферона. Отсюда нестойкость и недостаточность иммунитета, частые рецидивы заболевания. [3]

ГС поражают от 20 до 60 % населения планеты. Не может не вызывать тревогу тот факт,

что последние десятилетия обозначили четкую тенденцию роста ГИ в развитых странах у взрослого населения, а одним из клинических вариантов вторичной формы заболевания и является стоматит. Развитие манифестных форм ГИ чаще происходит на фоне дезадаптации иммунитета, а также различных коморбидных состояний, которые все чаще встречаются в патологии человека и являются одними из факторов, значительно усложняющих курацию пациентов с ГИ в связи с возможным взаимоотягчающим характером течения заболеваний. [8]

Системные герпесвирусные инфекции, способные на протяжении десятилетий поддерживать хроническую персистенцию в организме или протекать в латентной форме, при реактивации вызывают бурную продуктивную клиническую манифестацию, вплоть до развития менингоэнцефалита, кератита, гепатита, панкреатита или тиреоидита, нередко приводящих к летальному исходу, а при среднетяжелом или легком течении – хроническую рецидивирующую или бессимптомную хроническую инфекцию.

У подавляющего большинства населения планеты герпесвирусы находятся в состоянии так называемого «здорового» носительства. Скрываясь от иммунной системы в структурах спинного мозга (задние рога, дорсальные спинальные межпозвоночные ганглии) или головного мозга (базальные ядра), а также в ганглионарных тканях (тригеминальные ганглии, тазовое сплетение, солнечное сплетение и т.д.), они легко преодолевают гематоэнцефалический барьер, и практически недоступны для специфических противовирусных препаратов. [2]

В последние годы возросло влияние системной соматической патологии в связи с увеличением числа больных, страдающих хроническими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями и метаболическим синдромом. В стрессовых ситуациях, при оперативных вмешательствах, в частности стоматологических, происходит обострение системной хронической патологии (СХП) и прогрессирование заболеваний пародонта, в результате возрастают масштабы адентии. СХП при адентии уменьшает эффективность реконструктивных стоматологических операций и в ряде случаев является противопоказанием для дентальной имплантации вследствие увеличения вероятности обострения соматических заболеваний, развития послеоперационных осложнений, периимплантита, замедления заживления, вплоть до отторжения имплантатов. Именно поэтому перед стоматологом встает сложная задача, связанная с профилактикой и лечением полиморфной по этиопатогенезу СХП. Особенно трудно организовать вне условий специализированного стационара адекватное лечение аутоиммунных и эндокринных заболеваний из-за их фазного и ремитирующего характера течения, необходимостью постоянного контроля текущего состояния больного. [1]

На фоне СХП, особенно ярко выражена инвалидизирующая роль адентии: страдает желудочно-кишечный тракт и усвоение пищи, падает резистентность организма к стрессовым нагрузкам, инфекционным и неблагоприятным экологическим воздействиям, снижается качество жизни и работоспособность. Частичная полная адентия встречается в 40% у трудоспособного населения и в 90-95% среди людей преклонного возраста, являясь, как правило, следствием сочетания (СХП) и в существенной степени, несоблюдения правил гигиенического ухода за ротовой полостью. Современная СХП в большинстве случаев имеет полиморбидный характер, которая достигает 85%. Такая патология значительно усугубляет состояние больных и требует разработки специальных терапевтических подходов. Не смотря на то, что связь между такой полиморбидностью, развитием адентии и инволюционной патологией костной ткани хорошо установлена, эти вопросы до сих пор остаются на периферии внимания исследователей. [1]

Вопросы сохранения здоровья человека, его физической и профессиональной активности являются основной задачей медицины. В связи с этим приоритетным направлением ее развития является разработка комплексов мероприятий, направленных на активацию резервных и адаптивных возможностей организма для первичной профилактики и предупреждения рецидивов, в частности при таком распространенном стоматологическом заболевании, как хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) с явлениями воспалительно-деструктивного поражения слизистой оболочки полости рта. [9]

Разработка этиопатогенетических методов профилактики и лечения хронической герпетической вирусной инфекции (ХГВИ) представляет собой важную медико-социальную проблему. Учитывая, что обострения ХГВС сопровождаются наличием выраженного болевого синдрома и эрозивно-язвенных элементов (афт) в полости рта, нарушается полноценное питание, и резко снижается качество жизни пациентов, их профессиональная и социальная деятельность. [9] А планирование проведения зубной имплантации, в подобных условиях, вообще невозможно.

Не смотря на применение для лечения этого контингента больных современных медикаментозных средств, проблема их эффективной профилактики и лечения до сих пор не решена. Одной из причин сложившейся ситуации можно считать длительное применение антибактериальных препаратов, которые зачастую приводят к развитию дисбактериоза в полости рта, что значительно снижает неспецифическую резистентность и сопровождается развитием иммунного дисбаланса. [7]

Отмечается нарастание частоты обострений простого герпеса в условиях монотерапии мест-

ними средствами. Собственно это и послужило поводом для отказа от практики лечения исключительно наружными средствами, что в настоящий момент общепризнано и документально закреплено. Эффективность терапии простого герпеса зависит как от эффективности используемых специфических противовирусных препаратов, так и от конечного иммунокорригирующего эффекта. С одной стороны возникает необходимость исследования иммунного статуса пациентов, страдающих данным заболеванием, с другой – разработки новых схем комбинированного лечения с использованием различных специфических противовирусных препаратов и иммуномодуляторов (Харламова Ф.С. и соавт., 2005). [5]

При проведении дентальной имплантации врачи-стоматологи решают задачи восстановления дефектов зубного ряда и, соответственно, практически постоянно сталкиваются с проблемами патологии СОПР. В связи с этим возникает необходимость изучения взаимосвязи патогенеза заболеваний СОПР и возможности развития осложненного дентальной имплантации в условиях хронизации этих процессов, разработки соответствующих методов диагностики и терапии (Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., 2009; Козлова М.В., Панин А.М. и соавт., 2010). [5]

Быстрая и точная диагностика ХГВИ необходима для своевременного назначения антивирусной и иммуномодулирующей терапии, а также для прогнозирования течения заболевания. К сожалению, диагностические ошибки ведут к неправильному пониманию сути заболевания и препятствуют назначению этиопатогенетической терапии, что может ухудшать прогноз хирургических вмешательств, в том числе, дентальной имплантации (Робустова Т.Г., 2003; Головина Е.С. и соавт., 2010; Sabeti M. et al., 2003). Довольно сложно оценивать защитное или повреждающее действие отдельных звеньев иммунитета, так как иммунная система функционирует как единая сеть, а недостаточность или избыточность какого-либо звена компенсируется другими компонентами (Долгушин И.И., 2010; Несвижский Ю.В., 2010). Поэтому, иммунопатологические процессы чаще развиваются при нарушении механизмов компенсации в иммунной системе, в том числе, возникающих в результате персистенции и реактивации ГВИ (Зверев В.В., 2010; Slots J. et al, 2003, 2004; Sallberg

V., 2010). Однако, роль ГВИ, её взаимодействие с бактериальными и иммунопатологическими факторами заболеваний пародонта при разработке показаний для проведения дентальной имплантации часто не учитываются. [6]

Учитывая все вышеизложенное, достаточно актуальным является поиск методов профилактики и лечения ХГВИ с использованием специфического противовирусного препарата общего действия и иммуномодулятора местного действия с учетом воздействия на основные патогенетические механизмы заболевания. Поэтому цель наших исследований – разработка методики профилактики возможных рецидивов у пациентов с носительством герпесвирусной инфекции в условиях планируемой дентальной имплантации.

## Литература

1. Болотанова М.К. Эфферентные и неэфферентные методы подготовки больных с системной патологией к дентальным имплантациям : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14. / М.К. Болотанова. – Москва, 214. – С. 3
2. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноопухолитология [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rmj.ru/>
3. Неловко Т.В. Профилактика герпетического стоматита у детей дошкольного возраста / Т.В. Неловко, Р.Р. Мехтиева, Ю.Ю. Иващенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1 (приложение). – С. 252-255.
4. Болотанова М.К. Сочетание неспецифической и базовой традиционной предоперационной подготовки больных с системной хронической патологией повышает эффективность дентальной имплантации / М.К. Болотанова, А.А. Орлов, С.В. Мамаев, Е.И. Маевский // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://professororlov.ru/typography/>
5. Спиридонова С.А. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита : автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / С.А. Спиридонова. – Нижний, 2013. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dslib.net/stomatologia/>
6. Царева Т.В. Лечебно-диагностическая тактика при дентальной имплантации у пациентов-носителей вирусов семейства HERPESVIRIDAE : автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Т.В. Царева. – Москва, 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.referun.com/n/>
7. Харьбина Ю.С. Профилактическое применение дарсонвализации и антибактериальных препаратов при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите : автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Ю.С. Харьбина. – Москва, 2005. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.disscat.com/content/profilakticheskoe-primenenie-darsonvalizatsii-i-antibakterialnykh-preparatov-pri-khronicheskom-0#zz38ZghFHHJC>
8. Хламова О.Г. Клинико – терапевтический аспекты герпетического стоматита на фоне хронического тонзиллита : автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н. : спец. 14.01.14 «Стоматология» / О.Г. Хламова. – Саратов, 2014. – С. 1.
9. Яночкина Н.С. Комплексное применение магнитолазерной терапии и дентальной адгезивной пасты солкосерила для профилактики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита : автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н. : спец. 14.00.51 «Восстановительная медицина» / Н.С. Яночкина. – Москва, 2006. – С. 1

## Резерват

АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В УМОВАХ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Романова Ю.Г., Біда А.В.

Ключові слова: хронічна герпетична вірусна інфекція, дентальна імплантація

У статті проведено ретроспективний аналіз літературних даних щодо сучасних поглядів на проблему хронічної герпетичної вірусної інфекції (ХГВИ). Визначено актуальність пошуку методів профілактики і лікування ХГВИ з використанням специфічного противірусного препарату загальної дії і імунomodulatory місцевої дії з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання. Обґрунтовується мета досліджень, спрямованих на розробку схеми профілактики можливих рецидивів у пацієнтів, які є носіями герпесвірусної інфекції в умовах планованої дентальної імплантації.

## Summary

PREVENTION OF CHRONIC HERPES INFECTION IN DENTAL IMPLANTATION

Romanova Yu. G., Beda A.V.

Key words: chronic herpes virus infection, dental implantation

This article presents a retrospective analysis of literature data regarding present-day views on the issue of chronic herpes virus infection (CHVI). It is relevant to find out methods for prevention and treatment of CHVI by using specific systemic antiviral drugs in combination with topical immunomodulators in consideration of the effects on the main pathogenetic mechanisms of the disease. Objective of researches aimed to developing schemes to prevent possible recurrence in patients who HVI carriers during planned dental implantation have been substantiated.

УДК 617.52-008-07:616.8

**Шиленко Д.Р., Писаренко О.А.**

## ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ НЕЙРОМ'ЯЗЕВОГО ВПЛИВУ НА ЖУВАЛЬНУ СИСТЕМУ З УРАХУВАННЯМ ВІКУ ДИТИНИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*В роботі викладені основні моменти профілактики нейро-м'язових порушень щелепно-лицевої ділянки в дитячій стоматології. Підкреслені особливості психологічної підготовки пацієнта з урахуванням вікових емоційних змін дитини.*

Ключові слова: нейро-м'язові порушення, вікові емоційні зміни, біль, діти.

Функції жувальної системи контролюються нейро-м'язовою активністю. Необхідно зазначити, що в основному ця активність регулюється набутими навичками, отриманими в процесі дорослішання[9]. Така особливість забезпечує здатність постійної адаптації жувальної системи до мінливих умов, пов'язаних з ростом і розвитком щелеп і зубного ряду, а також з різними функціональними вимогами. Адаптація жувальної системи дозволяє виконувати жувальну функцію на різних етапах її розвитку, у разі втрати частини зубного ряду, при різних видах протезування, після проведення ортодонтичного або хірургічного лікування по косметичних або функціональних показаннях. Точний механізм цієї безперервної адаптації ще вимагає пояснення. Надбана модель жувальних рухів регулюється центральною нервовою системою (ЦНС) з варолієва моста, розташованого поблизу сенсомоторного комплексу трійчастого нерва. Ця ділянка отримує сигнали від кори головного мозку і периферичних рецепторів, які знаходяться в порожнині рота, навколо порожнини рота, в скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС), а також у жувальних і постуральних (забезпечують статорове положення) м'язах. Однак жувальний центр може функціонувати незалежно. Правильна організація і обробка всієї інформації, що надходить з усіх перерахованих джерел, забезпечують відповідні ритмічні жувальні рухи, які при необхідності можуть бути негайно модифіковані під час жування залежно від особливостей їжі. На відміну від ковтання, яке в основному регулюється безумовною рефлексорною активністю, характер жування є придбаним і остаточно формується до 10-12 років. Це фундаментальна відмінність може мати значний вплив на лікування. Наприклад, відхилення нижньої щелепи

убік або обмеження її рухливості при ковтанні в дитячому віці, багато в чому детерміноване безумовними рефлексми, може вплинути на формування і функціонування жувальної системи. Саме тому при стоматологічній реабілітації пацієнтів дитячого віку вкрай важливо дотримуватися принципів біомеханіки, оскільки згодом змінити сформований характер жування вкрай складно.

Вважається, що емоційний стрес здатний впливати на регуляцію жувальної активності допомогою підкіркових зон, лімбічної системи і ретикулярної формації. В експерименті [3]було підтверджено підвищення активності жувальних м'язів та виникнення оклюзійної парафункції у відповідь на психологічний стрес[12].

Оклюзійною парафункцією називають оклюзійну активність поза жувальною функцією, яка включає в себе бруксизм, смоктання пальця, кусання губ і ненормальне положення нижньої щелепи[4]. Перераховані види активності можуть призвести до патології жувальної системи, що виражаються в стертості зубів, болі в жувальних м'язах, дегенерації суглоба, зміщенні суглобового диска, головного болю і оклюзійній травмі.

Все більше доказів того, що оклюзійна парафункція є значною складовою дисфункції нижньої щелепи, пояснює необхідність своєчасного виявлення цієї патології, для чого потрібні ретельний збір анамнезу та розпитування батьків пацієнта[11]. На етапі розвитку дитини до 12 років виправити ситуацію, провівши необхідні профілактичні заходи досить легко. Однак слід зазначити що відмова від 3-4 місячного лікування в дитячому віці може призвести до складного лікування, іноді на протязі декількох років, в дорослому віці.

Деякі автори вивчали характер м'язової активності, викликаній відповідною нервовою регуляцією. Виявилось, що активність м'язів корелює з особливостями оклюзійних контактів під час жування. Незважаючи на недостатнє розуміння механізмів подібної взаємодії, можна припустити, що відповідна інформація з периферичних і центральних джерел поряд з діяльністю жувального центру, зазвичай забезпечують адаптацію до різноманітних контактів в більшості випадків. Гармонія жувальної системи зберігається за наявності достатньої адаптації. В іншому випадку розвиваються симптоми дисфункції нижньої щелепи. Найбільш часто зустрічаються такі ознаки дисфункції як біль і гіперчутливість при пальпації жувальних м'язів[13].

Гіперчутливість мускулатури є важливим симптомом дисфункції нижньої щелепи, який корелює з дисбалансом оклюзії. Однак подібні висновки слід робити з великою обережністю, оскільки подібна симптоматика в рівній мірі зустрічається як при наявності, так і при відсутності дисфункції нижньої щелепи. Крім того, той факт, що спазм жувальної мускулатури може призвести до оклюзійної дисбаланси, вказує на необхідність ретельного аналізу клінічної ситуації при підозрі на оклюзійну етіологію гіперчутливості м'язів.

Вважається, що в черепно-лицьовій ділянці активно функціонує система контролю «вхідних воріт», яка модулює сенсорну чутливість з боку шкіри перед виникненням больового відчуття. Периферичні імпульси потрапляють у ворота з допомогою відносно маленьких нервових волокон С-типу і великих - А-типу. Перші «відкривають» ворота і підвищують почуття болю, а другі «закривають» ворота і зменшують біль. «Вхідні ворота» болю можуть бути запрограмовані і перепрограмовані центрами, розташованими в ЦНС. Психологічний стрес призводить до перепрограмування синаптичних воріт, внаслідок чого знижується поріг больової чутливості[8]. Розуміння взаємозв'язку болю, психологічного стресу і дисфункції нижньої щелепи має велике значення для постановки діагнозу і лікування дисфункціональних синдромів[6].

Тип болю, асоційованою з патологією жувальної системи, може варіюватися. Крім того, дуже легко переплутати біль, що має відношення до стоматогнатичної системи, з болем з інших джерел. З цієї причини нерідко зустрічаються помилки, особливо в тих випадках, коли тип болю є єдиним діагностичним критерієм. На жаль дитина рідко може вказати точне джерело болю. Цей факт в поєднанні з відсутністю можливості швидкого знеболення конкретної ділянки призводить до відмови пацієнта від лікування та втрати так необхідного психічного контакту. Характер болю може варіюватися від тупого до спастичного, якщо джерелом його є м'язи, і від гострого до ріжучого при ураженні СНЩС. За поширенням біль може бути розлитий або локалізований. Більше того, нерідко біль іррадіює у

віддалені ділянки. Біль в області скроні може виникати в результаті парафункціональної активності передньої частини скроневого м'яза і імітувати так звану судинний головний біль. Спазм жувальних м'язів часто називають головним болем напруги, коли біль сконцентрована в скроневій, лобовій або потиличній ділянці[14]. Ще одним поширеним симптомом патології жувальної системи є біль в ділянці вуха, що змушує пацієнтів звертатися до отоларинголога, який, у свою чергу, направляє хворого до стоматолога. Даний тип болю частіше асоціюється з проблемами СНЩС або зі спазмом латерального крилоподібного м'яза. З іншого боку, біль у жувальних м'язах часто іррадіює в жувальні зуби верхньої і нижньої щелепи. Фактично здорові моляри можуть бути піддані ендодонтичному лікуванню або навіть видалені в результаті постановки неправильного діагнозу. Щоб уникнути цього, необхідно ретельно аналізувати тип болю, асоційованого з нижньощелепною дисфункцією, з урахуванням даних різних методів діагностики[15].

У деяких випадках дисфункції нижньої щелепи усунення оклюзійних перешкод, що утруднюють зісковзування з центрального співвідношення (ЦС) в центральну оклюзію (ЦО), призводить до значного поліпшення стану пацієнта. Проведення балансування полегшує перехід нижньої щелепи в ЦО, що забезпечує можливість адекватного нейром'язового програмування[16]. Адекватне балансування оклюзії у пацієнтів з нижньощелепною дисфункцією сприяє усуненню патологічної симптоматики і досягненню ремісії, що підтверджується нормалізацією м'язової активності. Інформація про оклюзійний контакт передається в мозок за допомогою пропріоцептивних рецепторів пародонтальної зв'язки контактуючих зубів і аферентних нейронів. У мозку отримані сигнали обробляються, і генерується відповідна нейром'язова реакція. В цілому м'язова реакція носить адаптаційний характер і забезпечує рівномірний рух нижньої щелепи[1]. Однак при наявності оклюзійних контактів, що перешкоджають руху нижньої щелепи, мозок моделює реакцію, що дозволяє обійти ушкоджуючі контакти і забезпечити адекватне жування. Якщо ступінь ухилення перевищує здатність нейром'язової системи, можуть виникнути симптоми нижньощелепної дисфункції. Звичайно, існує ймовірність збільшення рухливості перешкоджаючих зубів, що призводить до їх так званого реактивного репозиціонування (патологічної міграції)[17]. Таким чином, перешкоджання з боку зубів усувається і дисфункція нижньої щелепи не розвивається.

Така ситуація зустрічається досить часто в зубах, в яких не завершилось формування верхівки кореня. Таким чином реставрація зуба антагоніста, що не відповідає біомеханічним вимогам, призводить до розвитку ортодонтичної патології. Мінімальна корекція оклюзії дозволяє

полегшити стан пацієнтів з дисфункцією СНЩС.

Ще одним аргументом на користь проведення оклюзійної терапії нижньощелепної дисфункції вважають припущення про те, що аномальне оклюзійне співвідношення щелеп призводить до патологічного положенню суглобової голівки. З цієї причини деякі автори вважають за необхідне усувати зміщуючі контакти (оклюзійні перешкоди), оскільки вони не дозволяють нижній щелепі зайняти адаптоване положення. Зміна оклюзійної схеми може сприяти оптимальному розташуванню відростка в центральній оклюзії. Особливості оклюзії можуть посилювати дисфункцію нижньої щелепи, зокрема, якщо зміщуючі контакти перешкоджають досягненню центральної оклюзії. Це має більше значення при наявності ятрогенних перешкод, ніж сформованих у ході природних процесів[2]. Незалежно від причини перед призначенням оклюзійної терапії слід проводити найретельнішу діагностику та аналіз ситуації.

На прийомі дитячого лікаря-стоматолога дитина при необхідності отримує консультацію лікаря ортодонта і стоматолога-хірурга. Дані фахівці складають попередній загальний план лікування, визначають етіологічні чинники захворювання, обумовлюються строки виконання робіт. Безумовно, поставити точний діагноз, визначити механізм розвитку патології, що дасть змогу перервати його, можливо тільки за умови співпраці з маленьким пацієнтом і чіткої, з ним, взаємодії. Мотивація і психологічна підготовка дитини до лікування повинна враховувати вікові особливості психіки.

Авторитет учителя полегшує лікаря-стоматолога рішення задачі завоювання довіри[10]. Традиційний страх перед людьми і фізичним болем можна подолати за допомогою цілеспрямованої підготовки до лікування.

Діти віком від семи до дванадцяти років стають менш залежними від батьків[5]. У них з'являється почуття обов'язку. Дитина вміє, залежно від обставин, ховати почуття страху за показним героїзмом або зовнішнім спокоєм. Це робить можливим застосування місцевої анестезії.

Методологічне обґрунтування психологічної підготовки дитини передбачає використання ряду алгоритмів.

Як тільки дитина входить в кабінет, починається її безпосередня підготовка до лікування і закінчується тільки тоді, коли вона залишає кабінет. Головне значення тут має приватний вплив лікаря на дитину.

Навіювання - за допомогою слів і поведінки лікаря. Вплив мають не стільки слова, скільки їх емоційне забарвлення. В основному розмова має на меті, щоб дитина повністю зосередилась на лікареві, тим самим, відволікаючи його увагу від втручання. На маленьких дітей впливає головним чином заколисуючий, заспокійливої тон голосу лікаря або ж зміна тону і сили голосу. При поясненні і переконанні слід наводити лише

правдиві дані і аргументи, що повідомляються в такому вигляді, щоб дитина, у відповідності зі своїм віком і розумовими здібностями, могла правильно зрозуміти. Заяви "Як тобі не соромно, адже тобі нічого не зроблять" або "соромно так боятися, адже з тобою нічого не станеться" не містять жодних пояснень і тому не позбавляють дитину від страху і крім того соромлять її[7]. До страху тут ще приєднується почуття сорому, злоби і інші, які не покращують ставлення дитини до лікування і не зближують з лікарем.

Таким чином урахуванням психологічних особливостей дитини у різні вікові періоди можна досягти необхідного для постановки правильного діагнозу психологічного контакту, що дасть можливість попередити розвиток дисфункції в дитячому віці.

### Література

1. Баданин В.В. Нарушение окклюзии основной этиологический фактор в возникновении дисфункций височно-нижнечелюстного сустава / В.В. Баданин // Стоматология. – 2000. – Т. 79, № 1. – С. 39-41.
2. Булычева Е.А. Изучение функциональных нарушений жевательных мышц у больных с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) / Е.А. Булычева // Мат. 8 ежегодного научного форума Стоматология. – М., – 2006. – С. 189-191.
3. Булычева Е.А. Обоснование психосоматической природы расстройств височно-нижнечелюстного сустава, осложненных парафункциями жевательных мышц, и их комплексное лечение / Е.А. Булычева // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 6. – С. 58-61.
4. Гаврилов Е.И. Клинические формы парафункций жевательных мышц / Е.И. Гаврилов, В.Д. Пантелеев // Стоматология. – 1987. – Т. 66, № 4. – С. 40-42.
5. Головей Л.А. Практикум по возрастной психологии / Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. – СПб.: Питер, 2001. – 688 с.
6. Горожанкина Е.А. Некоторые аспекты коррекции психологического статуса пациентов с болевым синдромом височно-нижнечелюстного сустава / Е.А. Горожанкина, Б.П. Марков, Ф.М. Мамедов / Новое в стоматологии. – 2003. – Т. 109. – № 1. – С. 30-33.
7. Кондратенко В.Т. Девиантное поведение у подростков / В.Т. Кондратенко. – Минск: Беларусь, 1988. – 207 с.
8. Мамедов Ф.М. Качество жизни как критерий психологического статуса пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / Ф.М. Мамедов, Б.П. Марков, Е.А. Горожанкина // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 4. – С. 65-67.
9. Назаров В.М. Нейростоматология / В.М. Назаров, В.Д. Трошин, А.В. Степанченко. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – С. 187-196.
10. Обухова Л.Ф. Детская (возрастная) психология / Л.Ф. Обухова. – М.: Российское педагогическое агентство, 1996. – 374 с.
11. Пузин М.Н. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава / М.Н. Пузин, Л.Т. Мухлаев, В.М. Корнилов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 31-36.
12. Трезубов В.Н. Изучение нейромышечных нарушений у больных с расстройствами височно-нижнечелюстного сустава, осложненных парафункциями жевательных мышц / В.Н. Трезубов, Е.А. Булычева, О.В. Посохина / Институт стоматологии. – 2005. – Т. 29, № 4. – С. 85-89.
13. Турбина Л.Г. Клиника, диагностика и лечение лицевых болей / Л.Г. Турбина // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 34-38.
14. Шошина В.С. Клинико-генетический анализ функциональных поражений височно-нижнечелюстного сустава у детей / В.С. Шошина, Л.С. Персин, Е.Т. Лильин [и др.] // Стоматология. – 1991. – Т. 70, № 2. – С. 74-76.
15. Agro F. Temporomandibular joint assessment in anaesthetic practice / Agro F., Salvinelli F., Casale M. [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2003. P. 210
16. Emshoff R. Clinical factors affecting the outcome of occlusal splint therapy of temporomandibular joint disorders / R. Emshoff // J. Oral. Rehabil. – 2005. – № 33. – P. 393-401.
17. Glaros A.G. Effect of parafunctional clenching on temporomandibular disorder pain and proprioceptive awareness / A.G. Glaros, M. Forbes, J. Shanker [et al.] // Cranio. – 2000. – Vol. 18, № 3. – P. 198-204

**Реферат**

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕЙРОМЫШЕЧНОГО влияния на жевательной СИСТЕМУ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА РЕБЕНКА  
Шиленко Д.Р., Писаренко А.А.

Ключевые слова: нейро-мышечные нарушения, возрастние эмоциональные изменения, боль, дети.

В работе изложены основные моменты профилактики нейро-мышечных нарушений челюстно-лицевой области в детской стоматологии. Подчеркнуты особенности психологической подготовки пациента с учетом возрастных эмоциональных изменений ребенка.

**Summary**

PECULIARITIES OF CORRECTION OF NEURO-MASCULAR EFFECTS ON MASTICATORY SYSTEM IN CONSIDERATION OF AGE OF CHILDREN

Shylenko D.R., Pysarenko O.A.

Key words: children, neuro-muscular status, masticatory system, age.

The article highlights the prevention of neuro-muscular disorders of the maxillofacial area in children's dentistry. The underlined features of psychological preparation of the children patients with age-related emotional changes.