

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2009 Том XIV №2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## *Адреса редакції*

49044, м. Дніпропетровськ  
вул. Дзержинського, 9  
редакція журналу  
"Медичні перспективи"  
Дніпропетровська державна  
медична академія

## *Телефон/факс*

(056) 370-96-38

## *Телефон*

(0562) 31-22-78

## *E-mail*

[medpers@dma.dp.ua](mailto:medpers@dma.dp.ua)  
[www.dsma.dp.ua](http://www.dsma.dp.ua)

Засновник  
Дніпропетровська державна медична академія

Реєстраційне свідоцтво  
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.  
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради  
Дніпропетровської державної медичної академії  
(протокол № 10 від 28.05.2009р.)

Постановою президії ВАК України журнал  
"Медичні перспективи" включено до переліку  
видань, в яких можуть публікуватися основні  
результати дисертаційних робіт  
(Бюл. ВАК України №4, 1999р.)

Підписано до друку 17.06.2009р.  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Папір офсетний.  
Умовн. друк. арк 8,9  
Зам. № 200 Тираж 500 примірників.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

### *Головний редактор*

**Г.В. ДЗЯК**

### *Науковий редактор*

**О.В. ЛЮЛЬКО**

**Е.М. Білецька** (відповідальний редактор),  
**К.Д. Дука**, **В.М. Лехан** (куратор розділу  
"Профілактична медицина"), **О.Є. Лоскутов**,  
**О.В. Люлько** (заступник головного редактора),  
**І.С. Мащенко**, **Т.О. Перцева**, **Л.В. Усенко**  
(куратор розділу "Клінічна медицина")

### *Склад редакційної ради*

**В.В. Абрамов** (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**  
(Київ), **В.О. Бобров** (Київ), **І.М. Бондаренко**  
(Дніпропетровськ), **О.З. Бразалук**  
(Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**  
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),  
**Г.М. Кременчуцький** (Дніпропетровськ),  
**В.Й. Мамчур** (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**  
(Москва), **П.О. Неруш** (Дніпропетровськ), **Радд**  
**Полік** (Великобританія), **В.О. Потапов**  
(Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк** (Київ),  
**Ю.М. Степанов** (Дніпропетровськ),  
**І.М. Трахтенберг** (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),  
**Тоні Хью Меррі** (Великобританія),  
**М.Г. Шандала** (Москва),  
**Л.Р. Шостакович-Корецька** (Дніпропетровськ),  
**Х.-В. Шпрингорум** (Німеччина),  
**К. Штайнбрюк** (Німеччина),  
**Л.М. Юр'єва** (Дніпропетровськ)

*Літературні редактори* **Т.А. Крищенко**,  
**І.М. Клименко**

*Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет*  
**Л.М. Григорчук**

*Макетування та друкування*  
виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДДМА

#### ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Поета О.М., Мамчур В.Й.** Порівняльна характеристика імунотропної активності диклофенаку натрію, мелоксикаму та целекоксибу
- Родинський О.Г.** Механізми функціонування компонентів спинномозкових рефлекторних дуг за умов гіпертироксинемії
- Федоренко Ю.В.** Динаміка метаболічного і функціонального стану печінки за умов дії фтору на фоні біопротекторів
- Макаренко О.В.** Вибір знеболюючого засобу при експериментальному паркінсонізмі за умов леводопотерапії
- Шепетько М.В., Солов'єв А.І.** Парадоксальне поєднання ефектів ліпосом: посилення катехоламінової вазоконстрикції та гіпотензивна дія
- Опришко В.І.** Вплив комбінації трамадолу і дротаверину на структурно-функціональну організацію головного мозку
- Шпонька І.С., Потапов В.О., Медведєв М.В., Гончарова Г.С.** Місце імуногістохімічних методів у диференційній діагностиці гладком'язових пухлин матки
- Жильчук В.С., Безденіжних Н.О., Козловський В.О., Кудрявець Ю.Й.** Фармакологічна корекція кардіотоксичного впливу антрациклінових протипухлинних антибіотиків у хворих на рак молочної залози

#### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Перцева Т.О., Плеханова О.В.** Аналіз причин та структури загострення хронічного обструктивного захворювання легень
- Гриб В.А.** Характер ураження периферійних нервів у взаємозв'язку з функціональним станом гепатоцитів за даними С13-метацетинового дихального тесту у хворих на цукровий діабет 2 типу
- Хомазюк Т.А., Горач Н.В., Пшенянікова О.Л.** «Маскована» артеріальна гіпертензія у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням у період перименопаузи
- Абрагамович О.О., Файник А.Ф., Нечай О.В., Давимука М.І., Сороківський М.С., Яковина І.Я., Файник О.А.** Вплив небіволулу на вегетативну регуляцію ритму серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда
- Чухрієнко Н.Д., Козлова О.Є., Каплан П.Ю., Ніколаєнко Т.П., Сидоренко І.В., Паша Н.С.** Щодо проблеми впровадження діагностики пневмоцистозу: верифікація пневмоцистної пневмонії у хворого з онкогематологічною патологією
- Педаченко Є.Г., Єрошкін О.А.** Особливості клінічних проявів та клінічного перебігу рецидивів гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта
- Маргітїч С.В.** Дослідження показників велоергометрії у зв'язку з енергетичними рівнями рухового режиму хворих на бронхіальну астму

#### THEORETICAL MEDICINE

- 4 **Poeta O.M., Mamchur V.Io.** Comparative characteristics of immunotropic activity of natrium diclophenac, meloxicam and celecoxib
- 8 **Rodyns'kyi O.H.** Mechanisms of functioning of components of spinal reflector arches in conditions of hyperthyroxinemia
- 17 **Fedorenko Yu.F.** Dynamics of metabolic and functional state of the liver in conditions of fluorine action on a background of bioprotectors
- 22 **Makarenko O.V.** Choice of anesthetic agent in experimental parkinsonism under conditions of therapy with levodopa
- 29 **Shepet'ko M.V., Solovyov A.I.** Paradoxical association of liposome effects: strengthening of catecholamine vasoconstriction and hypotensive action
- 35 **Opryshko V.I.** Impact of tramadol and drotaverin combination on structural-functional organization of the brain
- 39 **Shpon'ka I.S., Potapov V.O., Medvedyev M.V., Honcharova H.S.** Role of immuno-histochemical methods in differential diagnostics of smooth-muscular uterine tumors
- 46 **Zhyl'chuk V.Ye., Bezdeyneyzhnykh N.O., Kozlov's'kyi V.O., Kudryavets' Yu.Yo.** Pharmacologic correction of cardiotoxic impact of antracycline antitumor antibiotics in patients with mammary gland tumors

#### CLINICAL MEDICINE

- 53 **Pertseva T.O., Pleykhanova O.V.** Analysis of cases and structure of chronic obstructive pulmonary diseases exacerbation
- 58 **Hryb V.A.** Character of peripheral nerves lesions linked with hepatocytes functional state by the data of C13 methacetin respiratory test in patients with diabetes mellitus 2 type
- 63 **Khomazyuk T.A., Horach N.V., Pshenyanikova O.L.** "Masked" arterial hypertension in women with excessive body mass and obesity in perimenopause period
- 67 **Abrahamovych O.O., Fainyk A.F., Nechay O.V., Davymuka M.I., Sorokivs'kyi M.S., Yakovyna I.Ya., Fainyk O.A.** Impact of nevigolol on vegetative regulation of cardiac rhythm in patients with Q-myocardium infarction
- 73 **Chukhriyenko N.D., Kozlova O.Ye., Kaplan P.Yu., Nikolayenko T.P., Sydorenko I.V., Pasha N.S.** Problem of pneumocystosis diagnostics introduction: verification of pneumocyst pneumonia in a patient with oncohematologic pathology
- 79 **Pedachenko Ye.H., Yeroshkin O.A.** Peculiarities of clinical manifestations and clinical course of relapses of intervertebral disks hernias in spinal lumbar area
- 83 **Marhitich S.V.** Investigation of veloergometry findings due to energetic levels of motion regimen of bronchial asthma patients

<b>Дитятковський В.О., Дука К.Д.</b> Проблемні питання специфічної алерговакцинації у дітей, хворих на поліноз, та шляхи їх вирішення	87	<b>Dydyatkovs'kyi V.O., Duka K.D.</b> Problem issues of specific allergen vaccination and ways of their tackling in children with pollinosis	
<b>Шайда О.О.</b> Стан когнітивних функцій у хворих при оперативних втручаннях на щитовидній залозі	92	<b>Shaيدا O.O.</b> State of cognitive functions in patients undergoing thyroidectomy	
<b>Кузьміна Н.В.</b> Ремодельовання екстракраніальних судин і функціональний стан судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу	96	<b>Kuzminova N.V.</b> Remodelling of extracranial vessels and functional state of vascular endothelium in hypertensive patients	
<b>Гайдук Т.А., Шостакович-Корецька Л.Р.</b> Артеріальна гіпертензія та предиктори метаболічного синдрому у дітей	103	<b>Haiduk T.A., Shostakovych-Korets'ka L.R.</b> Arterial hypertension and predictors of metabolic syndrome in children	
<b>Кондратьєв В.О., Єгоренко О.В., Огнянова В.О.</b> Клінічний перебіг негоспітальних пневмоній у дітей і ефективність антибактеріальної терапії	107	<b>Kondratiyev V.O., Yehorenko O.V., Ohnyanova V.O.</b> Clonical course of extrahospital pneumonias in children and efficacy of antibacterial therapy	
<b>Литвин Ю.П., Кушніренко А.Г., Гулай А.М.</b> Аналіз використання малоінвазивного металоостеосинтезу	111	<b>Lytvyn Yu.P., Kushnirenko A.H., Hulay A.M.</b> Analysis of minimally-invasive metalosteosynthesis use	
<b>Калмыков С.А.</b> Оцінка ефективності програми комплексної фізичної реабілітації для хворих на цукровий діабет II типу	114	<b>Kalmykov S.A.</b> Assessment of efficacy of a complex physical rehabilitation program set up for patients with diabetes mellitus II type	
<b>Філіпченко Л.Л., Іщенко Л.О.</b> Морфологія хронічного гастриту в осіб, що проживають у радононебезпечному регіоні	118	<b>Filipchenko L.L., Ishchenko L.O.</b> Morphology of chronic gastritis in persons living in radon-dangerous region	
<b>Канюра О.А.</b> Комплексний підхід до розвитку профілактики стоматологічних захворювань у дітей	121	<b>Kanyura O.A.</b> A complex approach to development of prophylaxis of dental diseases	
<b>Самойленко А.В., Бабенко В.М.</b> Лікування генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі інгаляційної глюкокортикостероїдної терапії	124	<b>Samoilenko A.S., Babenko V.M.</b> Generalized periodontitis treatment in bronchial asthma patients on the background of inhalation glucocorticoid therapy	
<b>Мірчук Б.М., Дєньга А.Е., Дєньга Е.М.</b> Вплив адаптогенних та остеотропних препаратів на біофізичні параметри ротової рідини та клітин букального епітелію при ортодонтичному лікуванні	128	<b>Mirchuk B.M., Deyn'ha A.E., Deyn'ha E.M.</b> Impact of adaptogenic and osteotropic agents on biophysical parameters of the oral fluid and buccal epithelium cells in orthodontic treatment	
<b>Шевченко В.Н.</b> Динаміка фізичного та статевого розвитку дівчат з інвертованим пубертатом	132	<b>Shevchenko V.N.</b> Dynamics of physical and sexual development of girls with inverted puberty	
<b>ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА</b>		<b>PREVENTIVE MEDICINE</b>	
<b>Надворний М.М., Ковальчук Л.Й.</b> Оцінка інформативності показників якості морської води	136	<b>Nadvornyi M.M., Kovalchuk L.Yo.</b> Assessment of informativity of findings of sea water quality	
<b>Левченко О.Є.</b> Вивчення впливу подразнюючої речовини морфоліду пеларгонової кислоти на репродуктивну функцію	140	<b>Levchenko O.Ye.</b> Study of impact of irritative substance of pelargononic acid morpholide on reproductive function	

УДК: 615.212:612.017

О.М. Поета,  
В.Й. Мамчур

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ, МЕЛОКСИКАМУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки  
(зав. - д.мед.н., проф. В.Й. Мамчур)

**Ключові слова:** імунотропна активність, НПЗЗ, миші, гуморальний та специфічний імунітет  
**Key words:** immunotropic activity, NSAIDs, mice, humoral and specific immunity

**Резюме.** Проведено експериментальне порівняльне дослідження імунотропної активності інгібиторів ЦОГ-2 мелоксикама, целекоксиба та диклофенаку натрія. Вивчені фактори, що беруть участь в специфічному імунітеті: проведена оцінка впливу препаратів на масу та кількість лімфоїдних органів, а також на гуморальний імунітет (визначення титра гемагглюлінів, гемолизинів та кількості антитілоутворюючих кліток селезінки у білих нелінійних мишей). Показано, що з відростанням селективності препаратів зменшується їх депримируюче вплив на гуморальний та специфічний імунітет. Однак при цьому збільшення дози НПВС призводить до посилення оказуваного ними імунодепресивного ефекта.

**Summary.** Experimental comparative investigation of immunotropic activity of COX-2 inhibitors – meloxicam, celecoxib and diclofenacii natrii was carried out. The factors taking part in the specific immunity were studied; an assessment of agents impact on the mass, number of cells in lymphoid organs, as well as their impact on humoral immunity (defining of hemagglutinines titre, hemolysines and number of antibody-forming cells in the spleen of white non-linear mice) was carried out. It was shown that along with the growth of selectivity of agents, their depriming impact on humoral and specific immunity falls. However, increase of NSAIDs dose leads to strengthening of immunodepressive effect, caused by NSAIDs.

Кожного дня у світі нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) приймають більш ніж 30 млн. пацієнтів, а щорічно понад 300 млн. людей. Лише 1/3 пацієнтів застосовують протизапальні засоби, придбані за рецептом; інші ж використовують безрецептурні лікарські форми НПЗЗ. Це призводить до широкого застосування цих препаратів для самолікування і робить проблему їх безпечності особливо актуальною [7,14,15]. Тому не припиняються дослідження у галузі пошуку нових, більш безпечних НПЗЗ, а також постмаркетинговий моніторинг побічних ефектів вже існуючих препаратів. Механізм дії цієї групи лікарських засобів реалізується за рахунок гальмування каскаду арахідонової кислоти шляхом інгібування ферменту ЦОГ (COX - cyclooxygenase); тим самим обмежується синтез простагландинів [13].

З позицій патогенезу запального процесу, особливостей механізму терапевтичної дії та

розвитку побічних ефектів НПЗЗ важливо те, що виділяють дві ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Відомо, що ЦОГ-2 відіграє ключову роль в утворенні так званих «прозапальних» простагландинів, тому з її інгібуванням пов'язана основна тріада терапевтичних ефектів НПЗЗ: знеболювальна, протизапальна та жарознижувальна дія [10,13,17]. Більшість же побічних ефектів НПЗЗ пов'язані з інгібуванням ЦОГ-1, що відповідає за утворення простагландинів, які підтримують цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, нирковий кровотік та функцію тромбоцитів [12].

Важливо відмітити, що особливо високий ризик розвитку побічних ефектів спостерігається в осіб похилого та старечого віку, які становлять більш ніж 60% користувачів НПЗЗ [15] та мають вікову дисфункцію імунної системи, що супроводжується розвитком ряду патологічних процесів (атеросклероз, діабет осіб похилого

віку, остеопороз, аутоімунні захворювання тощо) [3,4,5]. Також відомо, що багато лікарських засобів можуть проявляти ненавмисну імунотоксичність (unintendant immunotoxicity) – пошкоджуюча дія препарату на імунну систему не пов'язана з його основним ефектом, що може призвести до розвитку інфекційних ускладнень та зниження резистентності організму до пухлин [1].

Із літературних джерел відомо, що НПЗЗ можуть мати помірну імуносупресорну дію, яка проявляється при їх довготривалому використанні і носить «вторинний» характер: знижуючи проникність капілярів, НПЗЗ ускладнюють контакт імунокомпетентних клітин з антигеном, а також контакт антитіл із субстратом [6,11]. Наряду з цим, НПЗЗ можуть проявляти імуномодулюючу дію, яка пов'язана зі здатністю інгібувати ЦОГ, що каталізує початковий етап біосинтезу простагландинів, здатних пригнічувати функції дозрілих Т- і В-клітин, особливо кооперацію імунокомпетентних клітин [11].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу переважно селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму та високоселективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу на специфічний та гуморальний імунітет у порівнянні з неселективним інгібітором ЦОГ диклофенаком натрію.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Експерименти проведені на білих нелінійних статеводозрілих мишах (самцях та самицях), масою 18-24 г, котрі утримувалися на стандартному раціоні віварію ДДМА. Досліджувані препарати вводили протягом 10 діб.

Наші дослідження включали визначення впливу препаратів на масу та клітинність лімфоїдних органів, які є показниками специфічного імунітету. Тимус та селезінку виділяли на 7-й день після завершення введення препаратів, зважували та визначали коефіцієнт маси лімфоїдних органів і концентрацію мононуклеарних клітин [8].

Для оцінки рівня гуморальної імунної відповіді на 5 добу експерименту тварин імунізували одноразовим внутрішньоочеревинним введенням 3% суспензії еритроцитів барана у дозі  $2 \cdot 10^8$  еритроцитів на мишу, в об'ємі 0,2 мл фізіологічного розчину. Визначення кількості антитілоутворюючих клітин (АУК) селезінки за методом Ерне та Нордіна [8] базувалося на здатності антиеритроцитарних антитіл, що продукуються антитілоутворюючими клітинами

імунізованих тварин, руйнувати в присутності комплекменту еритроцити барана, які поміщали разом з клітинами селезінки до агарозного гелю. Визначення титру гемаглютининів та гемолізінів у сироватці крові імунізованих тварин проводили стандартним методом [8], результати представлені в одиницях –  $\log_2$  титра.

Дози досліджуваних препаратів розраховувались з використанням коефіцієнту, який визначав співвідношення між дозами лікарських засобів для людини і миші [2,3,8]. Диклофенак натрію вводили піддослідним тваринам внутрішньоочеревинно у дозах 6 і 30 мг/кг, мелоксикам та целекоксиб – внутрішньошлунково в дозах 1 і 5 мг/кг та 26 і 130 мг/кг відповідно. Контрольні групи тварин отримували відповідний розчинник (дистильовану воду та 0,9% фізіологічний розчин).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів параметричної статистики (t-критерію Стьюдента) [9].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналізом та узагальненням результатів проведених нами досліджень встановлено, що введення двох рівнів доз усіх обраних НПЗЗ викликало однонаправлені, достовірні зміни більшості досліджуваних показників специфічного та гуморального імунітету у порівнянні з контрольними тваринами. Під впливом досліджуваних препаратів паралельно із зниженням гуморальної ланки імунної системи відбувалося зменшення маси тимусу, кількості лімфоїдних клітин у тимусі, а також маси селезінки та кількості лімфоїдних клітин у селезінці (табл.1). Аналіз дії препаратів на титри циркулюючих антитіл у сироватці крові мишей показав найбільшу активність диклофенаку натрію, який у дозах 6 та 30 мг/кг виявляв інгібуючий вплив на титри гуморальних антитіл: 71,6% ( $p < 0,05$ ) та 85,3% ( $p < 0,05$ ) на титр гемолізінів, та 71,9% ( $p < 0,05$ ) і 81,7% ( $p < 0,05$ ) на титр гемаглютининів. Введення мелоксикаму зумовлювало зниження титрів гемаглютининів та гемолізінів на 22,7% ( $p < 0,05$ ) і 14,4% ( $p < 0,05$ ) у дозі 1мг/кг, та на 33,3% ( $p < 0,05$ ) та 30,9% ( $p < 0,05$ ) у дозі 5мг/кг. Целекоксиб викликав достовірно значуще пригнічення титру гемолізінів на 15,5% ( $p < 0,05$ ) лише в дозі 130 мг/кг (табл.2).

Результати дослідження впливу диклофенаку натрію, мелоксикаму та целекоксибу на кількість АУК селезінки імунізованих мишей відображені на рисунку.

Таблиця 1

**Дозозалежний вплив нестероїдних протизапальних лікарських засобів на показники маси та клітинності лімфоїдних органів у білих нелінійних мишей (M±m)**

Показники	Диклофенак, мг/кг			Мелоксикам, мг/кг			Целекоксиб, мг/кг		
	контроль	6	30	контроль	1	5	контроль	26	130
	n=10	n=8	n=7	n=10	n=9	n=8	n=10	n=8	n=8
Маса тимуса, мг	42,0±2,1	36,6±1,7	33,4±1,3*	38,0±3,0	35,3±1,6	34,1±1,7	40,4±2,7	36,5±1,9	34,6±1,7
Відносна маса тимуса, у.о.	2,0±0,1	1,7±0,1	1,5±0,1±*	1,5±0,1	1,5±0,1	1,4±0,1	1,9±0,1	1,6±0,1	1,5±0,1
Кількість лімфоїдних клітин у тимусі, 10 <sup>6</sup>	129,5±4,5	121,5±4,6	99,5±4,0*	151,6±4,6	158,5±7,9	130,9±3,4	122,8±7,9	109,4±6,0	105,6±7,4
Маса селезінки, мг	195,9±4,1	151,8±3,9*	132,9±2,3*	225,5±8,4	182,9±6,5*	172,0±8,9*	220,5±6,2	203,5±6,8	177,9±9,9*
Відносна маса селезінки, у.о.	9,1±0,3	7,4±0,3*	5,6±0,2*	8,4±1,3	7,9±0,3*	7,3±0,5*	8,7±0,8	7,2±0,6	6,5±0,9*
Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, 10 <sup>6</sup>	184,3±7,3	141,6±6,0*	104,8±3,9*	197,1±10,0	172,5±5,0*	160,5±8,1*	210,8±16,7	184,5±9,5	162,3±8,9*

Примітки: \* - вірогідно відрізняються при порівнянні з контрольною групою (p<0,05);

Отримані нами дані свідчать, що досліджувані препарати зменшують кількість АУК селезінки. Так, при 10-денному введенні диклофенаку натрію в дозах 6 та 30 мг/кг, з проведенням імунізації тварин на 5 день дослідження, кількість АУК селезінки зменшувалась у порівнянні з контролем на 66,3% (p<0,05) та 80% (p<0,05) відповідно. Під впливом мелоксикаму, у

дозах 1 та 5 мг/кг, також спостерігалось пригнічення імунної відповіді, при цьому кількість АУК селезінки знижувалась на 35,7 % (p<0,05) та 44,3% (p<0,05) відповідно. При введенні целекоксибу пригнічення антитілоутворення клітинами селезінки складало 25% (p<0,05) при введенні дози 26 мг/кг та 30,9% (p<0,05) при введенні дози 130 мг/кг.

Таблиця 2

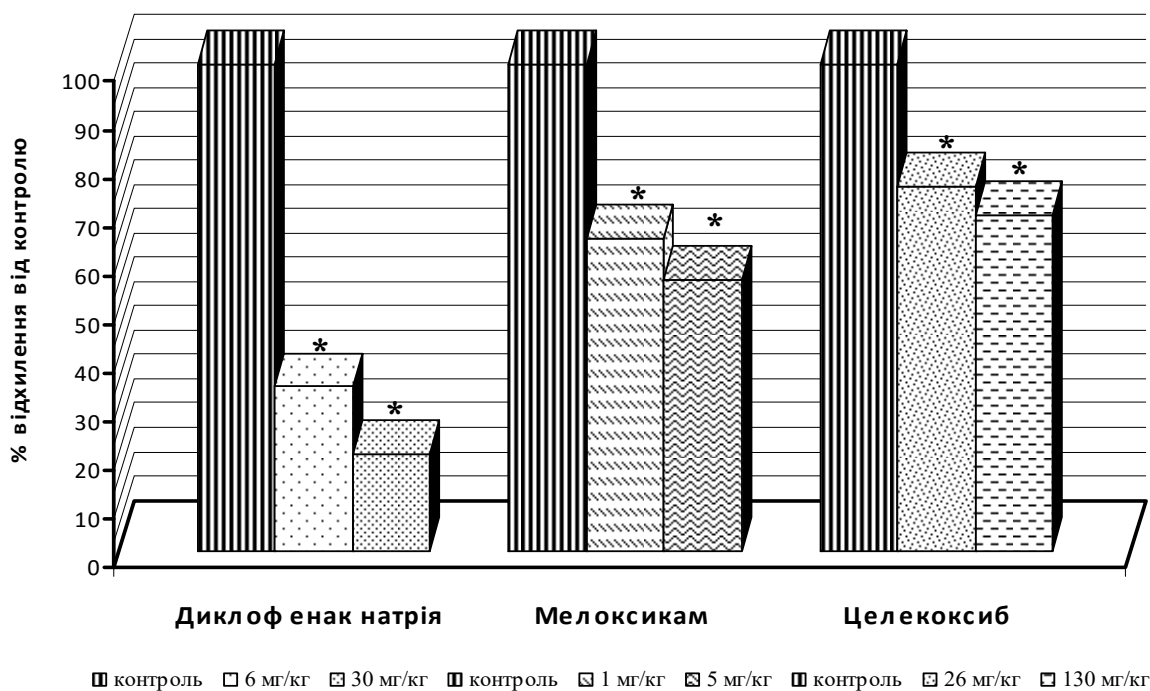
**Показники стану імунної відповіді у білих нелінійних мишей під впливом нестероїдних протизапальних лікарських засобів (M±m)**

Показник	Диклофенак, мг/кг			Мелоксикам, мг/кг			Целекоксиб, мг/кг		
	контроль	6	30	контроль	1	5	контроль	26	130
	n=9	n=8	n=6	n=10	n=8	n=9	n=10	n=9	n=8
Кількість лімфоїдних клітин в селезінці, 10 <sup>6</sup>	186,5±5,4	130,9±5,4*	93,6±2,8*	208,9±7,3	174,5±5,3*	165,3±6,7*	195,3±21,5	149,6±2,6*	141,8±5,2*
Концентрація АУК в селезінці, 10 <sup>6</sup>	288,4±10,3	408,4±23,5*	568,7±22,3*	242,4±10,5	304,3±10,9*	304,5±9,9*	275,7±30,6	334,7±5,9	355,2±12,7*
Кількість АУК в селезінці, 10 <sup>3</sup>	116,0±2,9	39,1±1,9*	23,1±0,9*	129,8±5,7	83,4±4,2*	72,3±4,5*	120,0±5,6	90,0±3,0*	82,9±3,7*
Титр гемолізнів, log <sub>2</sub>	9,5±0,7	2,7±0,4*	1,4±0,3*	8,4±0,3	7,2±0,5	5,8±0,5*	8,4±0,4	7,5±0,2	7,1±0,3*
Титр гемаглютининів, log <sub>2</sub>	8,2±0,2	2,3±0,4*	1,5±0,2*	7,5±0,3	5,8±0,5*	5,0±0,5*	8,0±0,3	7,4±0,2	7,1±0,3

Примітки: \* - вірогідно відрізняються при порівнянні з контрольною групою (p<0,05);

Результати проведеного нами дослідження підтверджують, що здатність пригнічувати гуморальний імунітет при тривалому застосуванні диклофенаку натрію, навіть у невеликих дозах, є одним з його небезпечних побічних ефектів. Однак при цьому нами встановлена імунодепресивна дія, стосовно досліджуваних ланок імунітету і у переважно- та високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 мелоксикаму та целекоксибу, які за багатьма показниками вважаються без-

печнішими для застосування в клінічній практиці порівняно з диклофенаком натрію та індометацином. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 є єдиною групою НПЗЗ, які можуть використовуватись для тривалої протизапальної терапії за неревматичними показаннями [16], що, однак, може призвести до пригнічення функцій імунної системи та зниження резистентності організму до патогенних чинників.



**Динаміка змін кількості АУК у селезінці під впливом нестероїдних протизапальних лікарських засобів у білих нелінійних мишей**

Примітка: \* - вірогідно відрізняються при порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ )

### ВИСНОВКИ

1. Зниження резистентності організму до патогенних чинників є одним із небезпечних побічних ефектів як неселективних, так і переважно- та високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 при їх тривалому застосуванні.

2. Здатність пригнічувати гуморальний та

специфічний імунітет при тривалому застосуванні НПЗЗ зростає із збільшенням їх дози.

3. Збільшення селективності НПЗЗ супроводжується ослабленням їх пригнічувального впливу на специфічний та гуморальний імунітет.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутенко Г.М. Иммунологические проблемы лекарственной терапии // Вісник фармакології та фармації – 2005. – №10. – С.2-5.  
 2. Бутенко Г.М., Терешіна О.П., Максимов Ю.М. Доклінічне вивчення імунотоксичної дії лікарських засобів: (методичні рекомендації) - К., 2000. - 19с.  
 3. Вікові, статеві та генетичні особливості впливу імунотропних препаратів в експерименті /

Бутенко Г., Родніченко А., Андріанова Л. та ін. // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – №2. – С.40-44.  
 4. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем / Бутенко Г.М., Коркушко О.В., Лабунец И.Ф. и др. // Журн. АМН України.-2002.-Т.8, №3.-С.457-471.  
 5. Вплив індукторів інтерферону на рівень гумо-

ральної імунної відповіді у мишей ліній BALB/C та C57/BL/6 різного віку / Родніченко А.Є., Андріанова Л.Ф., Пішель І.М. та ін. // Імунологія та алергологія. – 2007. – №4. – С.6-10.

6. Давтян Л. Противовоспалительные «универсалы» // Ліки України. – 2005. – №5. – С. 95-97.

7. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. - 122 с.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (методичні рекомендації) / Під ред. О.В.Стефанова – К.: Авіцена, 2001. - 528с.

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

10. Макаренко О.В., Мамчур В.Й. Інгібітори циклооксигенази – як зробити правильний вибір неопіоїдного анальгетика? // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – №8. – С.48-54.

11. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практ. руковод-

ство / Под.ред. Трещинского А.И., Усенко Л.В., Зупанца И.А. - К.: Морион, 2000. - 63с.

12. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике // Провизор. – 2004. – №12. – С.6-10.

13. Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов - селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 // Провизор. – 2005. – №2. – С. 37-42.

14. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах // Лечащий врач. – 2001. – №2. – С.48-51.

15. Щёкина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. НПВС - Проблемы безопасности // Провизор. – 2003. – №4. – С.8-12.

16. Harris R. Cyclooxygenase-2 (COX-2) and the inflammogenesis of cancer// Subcell Biochem. - 2007. - Vol.42. - P. 93-126.

17. Vane J.R. NSAID's. COX-2 inhibitions and the gut // Lancet - 1995.- Vol. 346. - P. 1105-1106.



УДК 616.441-008.61:612.833

**О.Г. Родинський**

### МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНУВАННЯ КОМПОНЕНТІВ СПИННОМОЗКОВИХ РЕФЛЕКТОРНИХ ДУГ ЗА УМОВ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра фізіології  
(зав. - д.мед.н. О.Г.Родинський)*

**Ключові слова:** спинний мозок, нейрони, аферентні та еферентні шляхи, нервово-м'язовий апарат, механізми функціонування, тиреоїдні гормони, гіпертироксинемія

**Key words:** spinal cord, neurons, afferent and efferent pathways, neuromuscular apparatus, functioning mechanisms, thyroid hormones, hyperthyroidism

**Резюме.** В обзорі рассмотрена роль підвищеного содержания в крові тиреоїдних гормонів в механізмах функціонування компонентів спинномозгових рефлекторних дуг. Сделан вывод, что тиреоїдні гормони существенно модифицируют функции двигательных систем спинного мозга посредством изменений в кинетике трансмембранных ионных процессов, модуляции возбудимости отдельных нейронов, нервных путей, структур нервно-мышечной системы, влияния на процессы дифференциации и роста указанных формирований, изменения их чувствительности к нейромедиаторам путем повышения интенсивности метаболизма или повышения чувствительности к данным веществам.

**Summary.** In the review the role of thyroid hormones (particular, in case of their increased content in the blood) in the mechanisms of functioning of the spinal reflex arcs components is submitted. The conclusion was made, that thyroid hormones appreciably modify functions of motor systems of the spinal cord by means of changes in kinetics of transmembrane ion processes, modulation of excitability of separate neurons, nerve pathways and structures of neuromuscular system, influence on processes of differentiation and growth of the mentioned-above formations, changes of their sensitivity to neuromediators by increasing of metabolism intensity or sensitivity to given substances.



Із клінічного та експериментального досвіду відомо, що за умов гіпертиреозів (ГТ) спостерігаються значні порушення функціонування нейромоторного апарату [13, 35, 53]. Механізми таких змін до цього часу залишаються вивченими вкрай недостатньо, дослідження носять фрагментарний характер і не відображають цілісної картини порушень функціонування центрального та периферичного нейромоторного апарату. Вважаємо за доцільне проаналізувати сучасні дані щодо стану змін функціонування нейромоторного апарату в умовах дії тиреоїдних гормонів у підвищених концентраціях на різні ланки рухової системи.

**Особливості впливу ГТ на нервово-м'язову систему.** Вже достатньо ранніми дослідженнями встановлено, що тиреоїдні гормони, особливо в підвищених концентраціях, суттєво впливають на нервово-м'язову передачу та функції скелетного м'язу [6, 19]. Постає природне запитання - чому виникають такі зміни? На жаль, однозначної відповіді на це запитання і досі немає. Є лише окремі дані, які ми наведемо далі. Перш за все, низкою досліджень встановлено, що за умов ГТ відбувається зміна біоелектричних властивостей нервово-м'язової системи [4, 6, 12, 14]. ГТ впливає, в першу чергу, на трансмембранні іонні процеси [23, 24]. Тиреоїдні гормони чинять виразну дію на  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -транспорт у скелетному м'язі. Наприклад, трийодтиронін впливає на транспорт  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  та концентрацію  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насосу та АТФ-аз в скелетному м'язі [24, 48]. Тиреоїдні гормони призводять до інтенсифікації процесу синтезу  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ -АТФ-ази на постсинаптичній мембрані [48].

Залишається відкритим питання - яким чином тиреоїдні гормони впливають на мембранний потенціал (МП), адже рівень МП є важливим регулятором збудливості м'язових волоконць? Існують різні дані відносно цього питання: одні дослідники стверджують, що тиреоїдні гормони збільшують [24, 41], другі - що зменшують [45], а треті - що тиреоїдні гормони зовсім не впливають на МП збудливої клітини [37].

Так який же механізм зміни рівня МП клітини під впливом тиреоїдних гормонів? С. Brodie зі співавторами (1988 р.) стверджують, що тиреоїдні гормони збільшують МП і це пов'язано зі збільшенням активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насосу, що призводить до підвищення входу  $\text{K}^+$  до клітини [23]. Подальшими дослідженнями ці ж вчені з'ясували, що в умовах дії тиреоїдних гормонів збільшується кількість ділянок  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насосу [24]. Тиреоїдним гормонам, разом із визначним місцем у координації роботи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насосів, від-

водиться також важливе місце у впливі на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази, яка, у свою чергу, регулює іонні струми, що, безумовно, також змінює рівень МП [48, 61]. Так, показана пряма кореляція між концентрацією  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази в скелетному м'язі та рівнем тироксину в організмі [40]. Також існують дані [61], що тиреоїдні гормони викликають збільшення чутливості скорочувального апарату м'язу до іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , що може бути причиною прямого впливу на споріднення скорочувальних рецепторних білків до активуючого скорочення  $\text{Ca}^{2+}$  або на швидкість циклу поперечних містків. L. Carossa та співавтори (1988 р.) [34] у своїх дослідях встановили, що в цих умовах відмічається підвищення швидкості скорочення м'язу в результаті підвищення чутливості скорочувального апарату до іонів  $\text{Ca}^{2+}$  за умов ГТ; цей процес, на думку автора, був прямо пов'язаний з рівнем тиреоїдних гормонів у крові. Таким чином, ще одним із механізмів підвищення збудливості м'язів при дії тиреоїдних гормонів, поряд із зміною МП, може бути підвищення чутливості м'язового апарату до іонів  $\text{Ca}^{2+}$  [63]. Таким чином, тиреоїдні гормони стимулюють біоелектричну активність м'язів через зміни трансмембранної кінетики іонних потоків [23, 30]. Але яким чином така переконаність може поєднуватися з відсутністю єдиної думки відносно зміни рівня МП під впливом тиреоїдних гормонів [24, 41, 45]?

Дослідники вказують, що тиреоїдні гормони негативно впливають на швидкість передачі збудження в нервово-м'язовому синапсі [6, 13, 45]. Це виражається у погіршенні процесів нервово-м'язової передачі, гальмуванні викиду медіатора пресинаптичним апаратом внаслідок змін енергетичних та іонних процесів у синапсі за умов ГТ [13, 45]. Але постає питання - чи не пов'язане це гальмування із дефіцитом медіатора внаслідок підвищеного його використання? Л.М. Гольбер, 1981р. [13] стверджує, що при підвищеній концентрації тиреоїдних гормонів спостерігається зменшення ефективності нервово-м'язової передачі за рахунок порушення діяльності холінергетичних систем. У той же час інші автори [6] говорять, що при ГТ відсутні зміни з боку цих систем.

Порушення нервово-м'язової передачі [13, 45] може бути також наслідком зміни характеру виділення медіатора. Немає також однозначної відповіді і на запитання - як змінюється характер виділення медіатора? Яка роль у цих процесах за умов ГТ у холінергетазі? Так, W.W. Hofmann, 1972 р. [45] у своїх дослідженнях встановив, що у тварин із гіпертиреозом амплітуда мініатюрних

потенціалів кінцевої платівки (МПКП) та МП м'язових волоконцець були суттєво зменшеними. Причому як при прямому, так і при непрямому подразненні більшість м'язових волоконцець залишалися незбудженими – як ми бачимо, дані результати різко контрастують з роботами, проаналізованими вище [45]. Дискусійними є дані, отримані цим же автором [44] відносно того, що за умов ГТ не спостерігається зміни тривалості та форми потенціалів дії (ПД) та ознак ритмічних розрядів моторних одиниць. У такому випадку як можна пояснити чисельні дані зі спостережень клініки, коли фіксуються досить грубі порушення рухової активності у хворих на ГТ [13,64]? У той же час Л.М.Гольбер та співавтори, 1981 р [13] знаходять прямі ознаки зміни характеру ПД скелетних м'язів за умов впливу підвищеної концентрації тиреоїдних гормонів. Вони встановили зменшення показників порогової сили подразнення, амплітуди ПД та його латентного періоду (ЛП) [13].

Ряд авторів у своїх дослідженнях відзначають, що тиреоїдні гормони модифікують активацію та інактивацію скорочення скелетного м'яза [19], а тироксин має здатність до збільшення швидкості роботи скелетного м'яза [38].

В аналізі змін збудливості нервово-м'язової системи за умов гіпертиреоїдних ГТ ми повинні також пам'ятати про ще одну із головних властивостей тиреоїдних гормонів – їх здатність суттєво стимулювати загальні метаболічні процеси [21,36].

**Вплив ГТ на проведення збудження по аферентних та еферентних нервових волокнах.** З багатьох досліджень відомо, що тиреоїдні гормони викликають досить суттєві зміни в біоелектричних властивостях збудливих тканин [3, 51]. Нервові волокна також відносяться до цих утворень, але, на жаль, існує дуже мало ґрунтовних та систематичних досліджень змін електрофізіологічних властивостей аферентних та еферентних волоконцець за умов ГТ. Безумовно, специфіка цих змін зумовлена загальними закономірностями впливу ГТ на збудливі утворення [2]. Але є ряд специфічних властивостей, характерних саме для нервових волоконцець.

У клінічних спостереженнях відмічено, що за умов ГТ виникає помітна затримка у проведенні збудження по нервових волокнах [20]. Для корекції цього стану використовують L-тироксин, який збільшує швидкість проведення збудження по цих волокнах до нормального рівня [20]. Також показано, що периферична провідна система більш стійка до тироксину, ніж центральні провідники [20].

Які ж механізми можуть бути причиною зміни біоелектричної активності нервових волоконцець? Відомо, що одним із таких механізмів є вплив тиреоїдних гормонів на процеси аксонного транспорту (АТ). Так, в експериментах на щурах [18] встановлено, що тироксин у малих дозах прискорює АТ. У цих дослідженнях [18] відзначається, що тироксин у великих дозах може загальмовувати АТ. Зміни, що виникають з боку системи проведення збудження в результаті впливу тиреоїдних гормонів, можуть бути викликані, на думку авторів [67], порушенням функціонування мікротрубочок, швидкість утворення яких збільшується під впливом тиреоїдних гормонів, і можливо, що такий ефект зумовлений модулюючою дією тиреоїдних гормонів, які визначають послідовність експресії відповідних генів [67]. Також було встановлено [6], що в умовах тиреотоксикозу відбувається збільшення розгалуження дистальних ділянок аксонів, але при цьому спостерігалось зменшення їх діаметру. Висувається припущення, що такі розлади виникають внаслідок порушення в умовах ГТ нейротрофічної регуляції, можливо, через АТ [6,18].

Таким чином, ми можемо стверджувати, що нервові волокна знаходяться у прямій залежності від впливу тиреоїдних гормонів як функціонально, так і морфологічно [3, 18, 32].

Одним із механізмів значної модифікації функціональної активності нервових волоконцець за умов ГТ може бути встановлена Р. Berlit та співавторами [22] у 1992 році така закономірність: тироксин здатен порушувати швидкість проведення по сенсорних нервах у 29% випадках спостережень, а у випадку проведення збудження по моторних нервах ці ж автори не відзначили порушень при впливі тиреоїдних гормонів. Слід зауважити, що і у випадку вивчення порушення функції нервових шляхів (як моторних, так і сенсорних) за умов ГТ ряд дослідників бачить причину подібних змін у порушенні загальних метаболічних процесів в організмі [4, 5, 27].

D.W.Sickles [62] у 1987 році у своїх дослідженнях встановив, що гормони щитовидної залози діють безпосередньо на моторні нервові волокна та їх мотонейрон (МН), викликаючи в цих МН вторинні зміни. Головним у подібних змінах є те, що ГТ вибірково збільшує окиснювальний обмін моторних модулів.

У хворих на ГТ, при гістологічному вивченні моторних та сенсорних волоконцець I та II типу [49, 56], були виявлені дегенеративні зміни цих волоконцець. Висувається припущення, що такі

зміни можуть бути зумовлені метаболічними порушеннями, а також модифікаціями в транспорті іонів через мембрану та підвищенням концентрації іонів  $\text{Na}^+$ , але і при цьому метаболічним порушенням відводиться основна роль.

Також не викликає сумніву, що зміни функціонування нервових волоконців, чи то сенсорних, чи то моторних, за умов ГТ зумовлені порушеннями іонних процесів, які виникають під впливом підвищених концентрацій тиреоїдних гормонів. I. Rubinstein та співавтори [60] у 1989 році в експериментах по формуванню моделі хронічного ГТ (8-11 діб) та дослідженню трансмембранної кінетики іонів встановили, що повільний внутрішній струм був збільшеним, також були виявлені зміни з боку МП, який викликав уповільнення внутрішнього струму, але, на жаль, наведені спостереження були проведені лише на міоцитах.

Таким чином, як і у випадку дослідження властивостей морфо-функціональних утворень нервово-м'язової системи, тиреоїдні гормони впливають на іонні процеси, які модулюють біоелектричні властивості аферентних та еферентних нервових волоконців. Так, наприклад, трийодтиронін ( $\text{T}_3$ ) має здатність збільшувати щільність потенціалзалежних  $\text{Na}^+$ -струмів [57]. Таким чином, тиреоїдні гормони прямо коригують діяльність мембран як нейронного апарату, так і нервових волоконців.

**Особливості впливу ГТ на сумарну викликану активність спинного мозку.** Спинний мозок (СМ) – складна система, яка бере участь у керуванні як руховими, так і вегетативними процесами. З практики ендокринологічної клініки відомо, що за умов ГТ фіксуються суттєві порушення рухових функцій, що має втілення в такому симптомокомплексі, як характерний для ГТ тремор, ураження м'язової системи, скарги хворих на загальну м'язову слабкість та підкошування ніг (базедична параплегія Шарко), різке підвищення збудливості симпатичної нервової системи у хворих на ГТ на початку і в середині захворювання, а потім переважання процесів гальмування в ЦНС. Такі процеси пов'язані, насамперед, із руховою системою і призводять до зміни інтенсивності спінальних рефлексів, появи патологічних рефлексів із нижніх та верхніх кінцівок, появи симптомів періодичного паралічу – і це лише деякі прояви порушень у функціонуванні ЦНС, які зустрічаються за умов ГТ [13, 42, 49, 56]. Тому вивчення цих процесів вимагає ретельного дослідження не лише клінічними методами, а й з використанням класичних нейрофізіологічних, електрофізіологічних методів.

Під дією тироксину відбувається різке підсилення моносинаптичного потенціалу, скорочення ЛП даної відповіді, що пов'язується зі збуджуючою дією тироксину на двонейронну рефлекторну дугу СМ [8,9,10,15]. Відбувається збільшення моносинаптичної відповіді на повторну стимуляцію аферентного входу; має місце підвищення збудливості МН, які складають так звану підпорогову кайму. Саме тому можна припустити, що у випадку дії тироксину виникає підвищення збудливості МН та їх розрядів. У нормі подразнення може викликати в більшості МН лише підпорогову деполяризацію мембрани і тільки в невеликій частині – ПД [8,9,10,15].

Вважається, що в центральних синапсах тироксин суттєво підвищує ефективність синаптичної передачі; показана позитивна роль тироксину в прискоренні регенерації нервової системи у випадку її пошкодження [8,9,17,27].

Не тільки тривале введення тироксину (протягом 2 тижнів), але й навіть кількаразова ін'єкція цього гормону може викликати суттєві зміни в перебігу сегментарних рефлексів [1,8,9,10,17], що має вираз у підвищенні збудливості, різкому збільшенні амплітуди моносинаптичного компонента рефлекторних розрядів. Припускається, що стійка деполяризація МН може розвиватися внаслідок зміни у функції натрій-калієвого насосу під впливом тиреоїдних гормонів [24,47].

Гормони щитовидної залози по-різному впливають на рефлекторну активність СМ. Так, вони можуть полегшувати або знімати гальмівні ефекти моносинаптичних рефлексів розгиначів [8,9,13,15]. Відомо, що тироліберин характеризується можливістю безпосередньо впливати на властивості збудливих тканин, зокрема, СМ [50,51,53]. Показано, що введення тироліберину або його аналогу RX 77368 збільшувало рефлекторні відповіді СМ в 1,5-2 рази [26]. Припускається, що тироліберин є або нейромедіатором, або ж модулятором у збуджуючих синапсах СМ, проте не здійснює прямого впливу на опіоїд-дергічну передачу в СМ [26].

Одним із головних результатів впливу тиреоїдних гормонів на нервову систему є зміна стану її збудливості. Так, E. Tauboll та співавтори [64] у своїх експериментах досліджували вплив трийодтироніну на збудливість мозку. Ними було встановлено тенденцію до скорочення латентності спайку. Цікаво, що гормони щитовидної залози викликають циркадне підсилення ритмічності мозкових структур, у тому числі СМ, завдяки наявності в цих структурах специфічних рецепторів до даних гормонів [65].

Тиреоїдні гормони, за даними дослідників [7, 8, 9, 16, 29], виразно впливають на систему

збудження. Вважається, що це відбувається, в першу чергу, через наявність рецепторів трийодтироніну на нейронах ядер та нервових провідниках. Такі утворення виявлені в СМ, у його задньому корінці та у структурах сідничного нерва [29]. Одним із механізмів зміни функцій утворень ЦНС за умов ГТ може бути активація функції  $\alpha$ -1-адренорецепторів [43]. Тиреоїдні гормони регулюють кількість адренорецепторів на мембрані нейронів мозку, не змінюючи їх здатності до зв'язування адреналіну [43].

Встановлено полегшуючий вплив норадренергічних нейронів СМ на його моносинаптичні відповіді, що реалізується через  $\alpha$ -1-адренорецептори. Також була зроблена спроба з'ясування ролі норадренергічних механізмів у змінах сегментарних рефлексів, які виникають внаслідок пошкодження сідничного нерву у тварин, яким вводили L-тироксин [17]. Встановлено, що під впливом тироксину ефективність синаптичних процесів у сегментарних рефлекторних дугах, зумовлених дією  $\beta$ -адренорецепторів, не змінюється [17]. Виявлена депресія моносинаптичного компонента рефлекторного розряду вентрального корінця, яка виникає, на думку цих авторів [17], завдяки інтенсивному синтезу адренорецепторів на структурах нейронів після перерізу сідничного нерва. Найімовірніше, дане явище виникає внаслідок дії тироксину на пошкоджені нейрони сегментарних рефлекторних дуг. У цих же дослідженнях показано підвищення чутливості пошкоджених нейронів до дії  $\alpha$ -2-адреноміметиків, яке можна пояснити надлишковим синтезом  $\alpha$ -2-адренорецепторів на структурах пошкоджених чутливих нейронів, що забезпечують інгібуючі процеси. Це, у свою чергу, діє на синаптичну передачу [8,9,68]. Висувається також припущення, що одним із найбільш імовірних механізмів інгібуючого впливу на ефективність синаптичної передачі за умов ГТ через пресинаптичні  $\alpha$ -2-адренорецептори є зміна кальцієвої провідності, зниження якої під дією  $\alpha$ -2-адреноміметиків призводить до зменшення викиду медіатора [68]. В експериментах із введенням щурам із ГТ фенотину - блокатору кальцієвих каналів, показано, що він зменшує амплітуду відновленого під впливом тироксину моносинаптичного компонента рефлекторного розряду вентрального корінця на боці операції з пошкодження сідничного нерва [17].

Таким чином, можна заключити, що гіпертиреоїдний статус невід'ємно пов'язаний з рівнем біосинтезу катехоламінів у мозку. Це

може бути одним із пояснень тих змін збудливості, які фіксуються за умов ГТ [36]. На підтвердження такої думки можна привести дані досліджень [36], котрі показали, що за умов ГТ спостерігається зменшення місць зв'язування  $\alpha$ -1-адренорецепторів та  $\alpha$ -2-адренорецепторів. Це виправлялося при введенні трийодтироніну, або тироксину. Тому існує гіпотеза, що тиреоїдні гормони, поряд із впливом на обмін норадреналіну, здатні регулювати кількість  $\alpha$ -1-адренорецепторів та  $\alpha$ -2-адренорецепторів на мембранах мозку [36].

Встановлено [59], що тиреоїдні гормони відіграють провідну роль у процесах мієлінізації в нервовій системі. Вони керують як процесами мієлінізації, так і «перемієлінізації», активно впливаючи на шванівські клітини та олігодендроцити аксонів СМ за умов демієлінізації. Описано процес відновлення мієлінової оболонки під дією тиреоїдних гормонів; встановлено пряму залежність між ступенем насичення організму тиреоїдними гормонами та товщиною нової мієлінової оболонки [5,27]. Але, поряд із даними про пряму залежність процесу мієлінізації нервових волоконець ЦНС [4,5,27], деякі автори у своїх дослідженнях досить впевнено відстоюють думку, що тиреоїдні гормони не мають ніякої регулюючої дії на продукцію мієліну [58].

Одним із головних механізмів змін біоелектричних властивостей нервової тканини за умов ГТ є вплив тиреоїдних гормонів на транспортні функції та активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$ , активність якої за умов ГТ значно підвищується [47].

Тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у функціонуванні ЦНС, і найбільш виражений вплив виявляється у період її дозрівання. Відсутність тиреоїдних гормонів на цьому етапі розвитку може призвести до чисельних морфологічних, біохімічних та електрофізіологічних змін [33,66]. Так, J.Legrant [52] показав вплив тиреоїдних гормонів на морфо-функціональні показники в розвитку переднього мозку, мозочка, периферичної нервової системи, а також на процеси росту нейронів, формування синапсів, мікротрубочок, розвиток астро- та дендроцитів, шванівських клітин та процеси мієлінізації. Показана важлива роль трийодтироніну та тетраіодтироніну у становленні енергетичного, білкового та нуклеотидного метаболізму. Дефіцит тиреоїдних гормонів у процесі розвитку організму призводить до різкого ушкодження нервової системи, і такий стан можна коригувати лише введенням в організм тиреоїдних гормонів [52].

Дія тиреоїдних гормонів відбувається, головним чином, за допомогою їх рецепторів на мембрані ядра клітини, а в електрофізіологічних експериментах показано, що за умов дефіциту тиреоїдних гормонів можна спостерігати уповільнення викликаних потенціалів звитки [33]. Дослідженнями А. Guadano-Ferraz та співавторів [39] показано, що тиреоїдним гормонам належить визначальна роль у розвитку первинних сенсорних шляхів. Також ГТ впливає на розвиток спинномозкових шляхів, і тиреоїдні гормони відіграють критичну роль у нормальному їх розвитку [39].

Тиреоїдні гормони суттєво впливають на процеси регенерації в нервовій системі при її пошкодженнях. Цей факт підтверджено низкою спостережень [17,27]. Наприклад, знайдено прискорення регенерації аксонів у ЦНС під впливом тиреоїдних гормонів [17,27]. Так, П.М.Мантуло та співавтори (1979) такий вплив тиреоїдних гормонів на нервову тканину пояснюють тим, що пошкодження аксонів призводить до втрати специфічності МН та повернення їх у більш ранній період онтогенезу, і тому, на думку авторів, вони стають більш чутливими до дії цих гормонів [11]. Зроблено припущення, що тиреоїдні гормони не тільки прискорюють ріст аксонів та процеси їх мієлінізації, а й активно впливають на синаптичні зв'язки МН у період хроматолітичних змін [11]. Тиреоїдні гормони здатні прискорювати процеси синтезу білків у нейрональних утвореннях в умовах, коли відбулося пошкодження аксонів [27]. Завдяки здатності тиреоїдних гормонів підсилювати метаболічні процеси в нейрональних утвореннях можливе прискорення процесів відновлення даних структур у випадку їх пошкодження. Відомо, що за умов пошкодження СМ відбуваються метаболічні зміни, які призводять до різкого погіршення функціональних можливостей спінальних рефлекторних центрів. І в цьому стані було помічено [21], що відбувається підвищення концентрації трийодтироніну. Це можна сприймати як компенсаторну реакцію організму, направлену на зменшення негативного ефекту пошкодження СМ.

У ряді дослідів [25] показано, що тироксин можна використовувати як засіб для відновлення функцій СМ у випадку його пошкодження. Характерно, що в цих дослідженнях після стискання СМ, протягом декількох днів проводилася його обробка трийодтироніном або тироксином, і в результаті таких корегуючих маніпуляцій функції СМ досить швидко відновлювалися [25].

**Особливості впливу ГТ на властивості окремих нейронів СМ.** СМ складається із багатьох нейрональних компонентів, кожен з яких відіграє свою важливу роль. На жаль, питання про особливості впливу тиреоїдних гормонів на функцію окремих нейронів, особливо СМ, багато в чому і тепер залишається без відповіді. Так, ще в 1972 році R.A. Davidoff та H.M. Ruskin [28] досліджували вплив тироксину на окремі нейрони при інтранейрональному введенні даного гормону. Було виявлено, що тироксин та трийодтиронін здатні викликати виразне збудження кіркових, гіпоталамічних та спинномозкових нейронів. У дослідах на нейронах СМ спостерігалось особливо виражене підсилення біоелектричних відповідей [7, 8, 9, 16, 28].

Відомо, що тироліберин здатен індукувати деполяризацію нейронів, причому така деполяризація збігається з суттєвим підвищенням частоти їх спонтанного розряду [55]. Виявлено, що тиреоїдні гормони здатні викликати значне зниження опору мембрани (10-20%), і цей ефект стійкий [55]. Даний ефект пов'язаний з підвищенням струму через мембрану для іонів натрію та кальцію, які мають більш позитивний рівноважний потенціал, ніж потенціал спокою [55]. Трийодтиронін теж має прямий ефект дії на мембрани нейронів, викликаючи як зміни рівня МП, так і зміни особливостей перебігу ПД цих клітин [31]. Показано зменшення опору мембрани під впливом цих гормонів. Висувається припущення, що такі зміни викликаються модифікаціями трансмембранної іонної кінетики, причому головна роль належить іонам кальцію [31].

Інтернейрони складають майже 97% від загальної кількості нейронів СМ, тому зацікавленість тим, як вони будуть функціонувати в умовах дії підвищеної концентрації тиреоїдних гормонів, має великий інтерес для науковців. Відомо, що трийодтиронін впливає на функціональний стан інтернейронів, що було доказано в експериментах на ЦНС, де спостерігали залежність даного типу нейронів від впливу цих гормонів [39].

Відносно особливостей функціонування мотонейронів СМ за умов дії тиреоїдних гормонів встановлено, що під впливом тироксину відбуваються зміни їх відповідей [2, 11]. Найбільш ґрунтовно вивчено вплив тироліберину на електрофізіологічні властивості МН СМ. Виявлено, що тироліберин прямо впливає на функціональний стан МН СМ [54] – при аплікації на поперекові МН він викликав їх деполяризацію,

яка виникала з великим латентним періодом і трималася протягом тривалого часу [54], супроводжуючись зниженням провідності мембрани МН, що суперечить даним Du Pont (1990 р.), який показав, що у випадку впливу трийодтироніну, навпаки, провідність мембрани збільшувалась [31]. Із сказаним вище співпадають факти, отримані G.Lacey та співавторами (1989 р.) [51], які також виявили деполаризаційний вплив тироліберину на мембрану МН жаби, але це не супроводжувалося змінами вхідного опору мембрани.

Встановлено підвищення амплітуди ПД МН за умов дії тироліберину [51]. Крім того, показано, що тироліберин здатен підвищувати амплітуду високопорогових ЗПСР, викликаних стимуляцією дорсальних корінців [51]. Вважається, що такі зміни виникають внаслідок виділення збуджуючого нейромедіатора із пресинаптичних нервових закінчень на МН за умов дії тироліберину [51]. Ці факти підтримують дані, згідно з якими тироліберин може підсилювати збуджуючу синаптичну передачу на МН [50]. Дещо раніше було встановлено [41], що тироліберин здатен стимулювати вхідний струм, який супроводжується зменшенням мембранної провідності. Показано [41], що тироліберин збуджує МН шляхом блокування калієвої провідності, яка має місце при МП. У дослідженнях Н-рефлексу СМ у людей при введенні тироліберину показана значна чутливість пулу МН до дії цього гормону. Значно підвищується Н-рефлекс [35]. Такий вплив на МН може реалізовуватися і через дофамінергічні структури [35].

Відомо, що МН у процесі свого розвитку знаходяться в прямій залежності від впливу тиреоїдних гормонів, які керують та коригують їх розвиток [42]. Тироксин впливає на кількість МН в СМ [42], визначає розмір пулу МН СМ. При гістологічному дослідженні МН СМ за умов ГТ виявлено зменшення їх соми та ядра; ця закономірність розповсюджується на всі спинномозкові МН [46]. I.Barakat-Walter та співавтори (2000 р.) [29] встановили, що гіпотиреоз викликає суттєве зменшення як числа, так і розмірів нейронів у СМ, крім того, цей стан викликає суттєві зміни в розташуванні аксонів та дендритів. Ці ж автори показали, що гіпотиреоїдний стан викликає суттєві зміни, особливо в розвитку сенсорних нейронів [29].

Зроблено висновок, що розвиток СМ, його заднього корінця та всього спинномозкового нейронного пулу залежить від впливу тиреоїдних гормонів [29]. На думку M.Dubois-Dolcq [32], ці гормони виступають як фактор росту в центральній та периферичній нервовій системі, стимулюючи диференціацію та ріст нейронів, олігодендроцитів. Таким чином, можна бачити, що як морфологічні властивості МН, так і особливості їх функціональної активності суттєво залежать від впливу тиреоїдних гормонів [42, 46].

Трийодтиронін здатен протягом тривалого часу (від 6 до 12 годин) стимулювати пасивний вихід іонів калію та натрію на збудливих мембранах. Крім того, під впливом цього гормону змінюється активність натрій-калієвої АТФ-ази, яка корелює із підвищенням швидкості потоків натрію та калію. Цікаво, що D.Pothhoff у 1997 році [57] при вивченні олігофренії, яка виникає внаслідок гіпотиреозу, зробив у своїх дослідженнях досить цікаві висновки, що такий стан може розвиватися внаслідок збільшення щільності натрієвих струмів у нейронах гіпокампа у новонароджених щурів під впливом дефіциту тиреоїдних гормонів. Причина таких змін пов'язана зі станом натрій-калієвої-АТФ-ази. Зроблено висновок, що тиреоїдні гормони змінюють нейронні швидкості проведення та впливають на інтенсивність реакцій ЦНС на зовнішні та внутрішні чинники [57].

Тиреоїдні гормони регулюють також кальцієві струми на мембрані нейронів шляхом впливу на відкриття та закриття цих каналів, можливо, діючи таким чином на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію і, відповідно, на кальцій-активовані калієві канали [30].

Таким чином, виходячи з матеріалів, які було проаналізовано, можна заключити, що тиреоїдні гормони суттєво впливають на властивості моторних систем СМ через механізми зміни в кінетиці трансмембранних нейронних процесів, модуляції процесів збудливості окремих нейронів, нервових шляхів, структури нервово-м'язової системи, регулювання процесів диференціювання та росту даних утворень, регуляцію зміни їх чутливості до нейромедіаторів шляхом модифікації інтенсивності метаболізму або підвищення чутливості до цих речовин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аномально підвищені відповіді спинного мозку, викликані дією тироксину, тироліберину або 4-амінопіридину / Неруш П.О., Макій Є.А., Краюш-

кіна І.А., Родинський О.Г. // Фізіол. журн. - 1998. - Т. 44, №3. - С. 47-48.(67).

2. Беженару І.С., Постолаке Д.П. Изучение осо-

бенностей электрической активности некоторых подкорковых образований мозга под действием тироксина // Физиология. ядер головного мозга. - Кишенев, 1970. - С. 24-35.

3. Вызванная активность афферентных и эфферентных волокон седалищного нерва у крыс в условиях экспериментального гипертиреоза / Е.А. Макий, П.А. Неруш, А.Г. Родинский, В.А. Мякушко // Нейрофизиология = Neurophysiology. - 2002. - Т.34, №1. - С. 51-59.

4. Гутман А.М. Биофизика внеклеточных токов мозга. - М.: Наука, 1980. - 184 с.

5. Исследование вегетативных и двигательных функций в условиях моделирования с помощью L-тироксина тиреотоксикоза / Неруш П.А., Макий Е.А., Родинский А.Г. и др. // Архив клинич. и эксперим. медицины. - 2000. - Т. 9, №1. - С. 138-139.(69).

6. Казаков В.М. Двигательная иннервация мышечных волокон при тиреотоксической миопатии // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. - 1991. - Т. 100, №6. - С. 75-81.

7. Макий Е.А., Неруш П.А., Родинский А.Г. Параметры потенциала дорсальной поверхности спинного мозга крыс при экспериментальном гипертиреозе // Нейрофизиология = Neurophysiology. - 2001. - Т.33, № 4. - С. 279-285.

8. Макий Е.А., Родинский А.Г. Влияние длительной афферентной активации на сегментарные рефлекторные ответы у белых крыс и модификация этих эффектов тироксином и 4-аминопиридином // Нейрофизиология = Neurophysiology. - 2004. - Т.36, №3. - С. 214-221.

9. Макий Е.А., Родинський О.Г., Гузь Л.В. Характер моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку білих щурів за умов системної дії тироксину та 4-амінопіридину // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2004. - №2. - С. 16-20.

10. Мантуло П.М., Макий Е.А., Сердюченко И.Я. Моносинаптические рефлекторные реакции после тиреоидэктомии или введения аурантина у животных с перерезанным седалищным нервом // Физиол. журн. - 1982. - Т. 28, №2. - С. 145-149.(60)

11. Мантуло П.М., Макий Е.А., Сердюченко И.Я. Сегментарные рефлекторные реакции спинного мозга крыс после перерезки седалищного нерва и введения тироксина // Физиол. журн. - 1979. - Т. 25, №5. - С. 492-496.(59)

12. Неруш П.О., Макий Е.А., Родинський О.Г. Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу // Фізіологічний журнал. - 2001. - Т.47, №5. - С. 12-17.

13. Патогенез двигательных расстройств при тиреотоксикозе / Гольбер Л.М., Гайдина Г.А., Игнатков В.Я., Алиев М.Н. / Под ред. Гольбера Л.М. -М.: Медицина, 1980. - 208 с.

14. Родинський О.Г. Аналіз активності холінорецепторів скелетного м'яза в умовах експериментального гіпертиреозу // Одеський медичний журнал. - 2001. - Т.68, №6. - С. 33-35.

15. Родинський О.Г. Збудження та гальмування в моносинаптичних рефлекторних дугах білих щурів за

умов спінальної суперрефлексії // Фізіологічний журнал. - 2006. - Т.52, №1. - С. 94-100.

16. Родинський О.Г. Особливості потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку за умов спінальної суперрефлексії різного генезу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2005. - №1. - С. 24-29.

17. Сердюченко И.Я., Коропова Г.Е., Щербина М.Б. Особенности сегментарных рефлексов после повреждения седалищного нерва у тироксинизированных крыс // Нейрофизиология. - 1992. - Т. 24, №6. - С. 653-659.

18. Фролькис В.В., Танин С.А., Марцинко В.И. Влияние гормонов на скорость аксонного транспорта в вентральных корешках спинного мозга крыс // Нейрофизиология. - 1990. - №4. - С. 459-464.

19. Хамитов Х.С., Богданов Э.И. Влияние тироксина на скелетные мышцы с наследственно детерминированной миодистрофией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1996. - №5. - С. 640-649.

20. A central nerve conduction study in hypothyroidism: before and after thyroxine replacement / Lai C.L., Lin R.T., Tai C.T. et al. // Kaohsiung J.Med.Sci.-1998.-Vol.14, N 12.-P.743-750.

21. Bauman W.A., Spungen A.M. Metabolic changes in persons after spinal cord injury // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. -2000.-Vol.11, N1.- P.109-140.

22. Berlit P., Mahlberg U., Usadel K.H. Zur Frage der Polyneuropathie bei Hyperthyreose - neun klinisch-neurophysiologische Studie // Schweiz.Arch.Neurol. Psychiat.-1992. -N1.-P.81-90.

23. Brodie C., Sampson S.R. Characterization of thyroid hormone effects on Na channel synthesis in cultured skeletal myotubes: role of Ca<sup>2+</sup> myotubes // Endocrinology.-1989. - N 2.-P.842- 849.

24. Brodie C., Sampson S.R. Characterization of thyroid hormone effects on membrane potential and Na-K pump in cultured rat skeletal myotubes // Neuromuscular Function. -Amsterdam etc, 1989.-P.585.

25. Changes in thyroid hormones, thyroid stimulating hormone and cortisol in acute spinal cord injury / Tator C.H. Bugaresti J.M., Silverberg J.D. et al. // Paraplegia.-1992.-Vol.30, N6.-P.401-409.

26. Clarke K.A., Djouhri L. TRH analogue antagonizes stimulus evoked inhibition of ventrobasal thalamic transmission in the anaesthetized rat // J.Physiol.-1991.-P.370.

27. Cook R.A., Kiernan J.A. Effect of triiodothyronine on protein synthesis in regenerating peripheral neurons // Exp.Neurol.-1976.-Vol.52, N3.-P.515-524.

28. Davidoff Robert A., Ruskin Howard M. The effects of microelectrophoretically applied thyroid hormone on single cat central nervous system neurons // Neurology.-1972.-Vol.1, N5-P.467-472.

29. Differential effect of thyroid hormone deficiency on the growth of calretinin-expressing neurons in rat spinal cord and dorsal root ganglia / Barakat-Walter I., Kraftsik R., Kuntzer T. et al. // J.Comp.Neurol.-2000.-Vol.426, N4.-P.519-533.

30. Du Pont J.S. Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) affects the calcium current in GH3 cells // Ann. endocrinol.-1989.-N2.-P.154.

31. Du Pont J.S. Triiodthyronine affects the electrical properties of GH3 cells // *Acta Endocrinol.*-1990.-Vol.123, N1.-P.51-60.
32. Dubois-Dalcq M., Murray K. Why are growth factors important in oligodendrocyte physiology? // *Pathol.Biol.(Paris)*.-2000.-Vol.48, N1.-P.80-86.(141)
33. Dulange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage // *Postgrad.Med.J.*-2001.-Vol.77, N9.-P.217-220.
34. Effects of thyroid and parathyroid hormones on muscular activity / Carocchia L., Williams D.A., Wrigth A. et al. // *Proc.Austral.Physiol.and Pharmacol.Soc.*-1988. - P.19-71.
35. Effects of TRH-T on spinal motoneurons in man / Raffaele Rocco, Cosenito Emanuele, Anicito Maria B. et al. // *Neuro Report.*-1992. N11.-P.1017-1018.
36. Effect of thyroid status on brain catecholamine biosynthesis in adult rats: assessment by a steady-state method / Harris P.E., Dieguez C., Lewis B.M., Hall R. et al. // *J.Endocrinol.*-1986. - N3.-P.383-389.
37. Effects of triiodthyronine on resting membrane potential of primary cultured rat submandibular gland cells / Brant H.J., Eng S.P. Klein L.E. et al. // *Cell Biol.Int.Repts.*-1988. - N 12.-P.1027-1036.
38. Effects des hormones thyroïdiennes sur /les modifications des muscles squelettiques sur des rats suspendus / Guezennec C.Y., Bigard A.X., Merino D. et al. // *Arch.int.physiol. et biochim.*-1990. -N3.- P.260.
39. Expression of type 3-iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems / Guadano-Ferraz A., Escamez M.J., Rausell E. et al. // *J.Neurosci.*-1999.-Vol.19, N 9.-P.3430-3439.
40. Everts M.E. Effects of thyroid hormones on contractility and cation transport in skeletal muscle // *Acta Physiol.Scand.*-1996.-Vol.156, N 3.-P.325-333.
41. Fisher N.D., Nistri A. An unusual K<sup>+</sup> conductance of rat motoneurons in vitro is blocked by thyrotrophin-releasing hormone (TRH) // *J.Physiol.*-1991.-Vol.434. - P.27.
42. Goldberg J.F., Pollack E.D. Neuronal overload in the developing anuran lateral motor column in response to limb removal and thyroid hormone // *J.Comp.Neurol.*-1989.-Vol.283, N 4.-P.578-586.
43. Groß G. Effect of thyroid hormones on  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the rat cerebral cortex // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*-1981. - N 1.-P.45-50.
44. Hofman M.H., Michler A., Mayer D.L. Thyroxine influences neuronal connectivity in the adult frog brain // *Brain Res.*-1989. - N1-2.-P.389-391.
45. Hofmann W.W., Denis E.H. Effect of thyroid hormone at the neuromuscular junction // *Amer. J. Physiol.*-1972. - N 2.-P.283-287.
46. Hypothyroidism in the rat results in decreased soleus motoneuron soma size / Bakels R., Nijenhuis M., Mast L. et al. // *Neurosci.Lett.*-1998.-Vol.254, N 3.-P.149-152.
47. Inhibition of cerebrospinal fluid formation by omeprazole / Lindvall-Axelsson M., Nilsson C., Owman C. et al. // *Exp.Neurol.*-1992.-Vol.115, N 3.-P.394-399.
48. Ismail-Beigi Faramarz, Gick Gregory G., Edelman Isidore S. Thyroid hormone regulation of Na, K-ATPase // *Horm., Thermogenesis, and Obesity: Proc. 18th Steenbock Symp., Madison, Wisc. - New-York, 1989. - P.269-278.*
49. Kaminsky P., Klein M., Duc M. La myopathie hypothyroïdienne. Approche physiopathologique // *Clin. Endocrinol.* -1992. - N4.-P.125-132.
50. Lacey G., Nistri A. THR enhances excitatory synaptic transmission on frog motoneurons in vitro // *J.Physiol.*-1988.-Vol.406. - P.151.
51. Lacey G., Nistri A., Rhys-Mitlang E. Large enhancement of excitatory postsynaptic potentials and currents by thyrotrophin-releasing hormone (TRH) in frog spinal motoneurons // *Brain Res.*-1989. - N 2.-P.80-88.
52. Legrand Jacques. Hormones thyroïdiennes of maturation du système nerveux // *J.Physiol.*-1982.-Vol.5, N7.-P.78.
53. Nakane K., Kameyama Y. Effects of TRH-treatment on the motor behavior of infant Rolling mice Nagoya with genetic ataxia (tg<sup>rol</sup>) // *Teratology.*-1980. - N1.-P.20-21.
54. Nistri A. Electrophysiological studies of the mechanism of action of TRH on rat spinal motoneurons // *Pharmacol.Res.*-1990. - N 2.-P.363.
55. Osmanovic S.S. Excitatory action of thyrotrophin-releasing hormone on rat locus coeruleus neurons in vitro // *Period.Biol.*-1991.-Vol.93, N 2.-P.301-302.
56. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism / Misiunas A., Niepomniszcze H., Revera B. et al. // *Thyroid.*-1995.-Vol.5, N4.-P.283-286.
57. Potthoff O., Dietzel I.D. Thyroid hormone regulates Na<sup>+</sup> currents in cultured hippocampal neurons from postnatal rats // *Proc.Roy.Soc.London.B.*-1997. - N 138.-P.367-373.
58. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and receptor to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) / Baas D., Pruffer K., Ittel M.E. et al. // *Glia.*-2000.-Vol.31, N 1.-P.59-68.
59. Rogister B., Ben-Hur T., Dubois-Dalcq M. From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes // *Mol.Cell.Neurosci.*-1999.-Vol.14, N 4-5.-P.287-300.
60. Rubinstein I., Binah O. Thyroid hormone modulates membrane currents in guinea-pig ventricular myocytes // *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*-1999.-Vol.340, N 6.-P.705-711.
61. Sampson S.R., Bannett R.R., Shainberg A. Effects of thyroxine on transmembrane resting potentials of skeletal muscle cells in culture // *J.Neurosci.Res.*-1982.-Vol.8, N 4.-P.595-601.
62. Sickles D.W., Oblak T.G., Scholer J. Hyperthyroidism selectively increases oxidative metabolism of slowoxidative motor units // *Exp.Neurol.*-1987.-Vol.97, N 2.-P.90-105.
63. Simonides Warner S., van Hardeveld Cornelis. The postnatal development of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport activity in skeletal muscle of the rat is critically dependent on thyroid hormone // *Endocrinology.*-1989. - N 3.-P.1145-1153.
64. Tauboll E., Lindstrom S., Stokke K.T. Triiodothyronine and brain excitability // *Epilepsia.*-1990.-Vol.3, N 6.-P.713-717.



65. The expression pattern of the orphan nuclear receptor RORbeta in the developing and adult rat nervous system suggests a role in the processing of sensory information and in circadian rhythm / Schaeren-Wiemers N., Andre E., Kapfhammer J.P. et al. // Eur.J.Neurosci.-1997.-Vol.9, N 12.-P.2687-2701.

66. Thompson C.C., Potter G.B. Thyroid hormone action in neural development // Cereb.Cortex.-2000.-Vol.10, N 10.-P.939-45.

67. Thyroid hormone effects on neuronal differentiation during brain development: [Pap.] 4 th Thyroid Sump. Brain and Thyroid Graz / Nunez J., Couchie D., Aniello F. et al. // Acta. Med. Austr.-1992. – N 1.-P.36-39.

68. Thyroid hormone regulation of  $\beta$ -adrenergic receptor number / Williams Z.T., Zefkawite R.S., Watanabe A.M. et al. // J.Biol.Chem.-1977. N 8.-P.2787-2789.



УДК 616.36 – 008.61:615.279:543.272.455

**Ю.В. Федоренко**

## **ДИНАМІКА МЕТАБОЛІЧНОГО І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ДІЇ ФТОРУ НА ФОНІ БІОПРОТЕКТОРІВ**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
кафедра нормальної фізіології  
(зав. – член-кор. АМН України, д.мед.н, проф. М.Р. Гжегоцький)*

**Ключові слова:** фтор, пектин, кальцій, тріовіт, сироватка крові, печінка, активність ферментів, антиоксидантний захист

**Key words:** fluorine, pectin, calcium, triovit, blood serum, liver, enzymatic activity, antioxidant protection

**Резюме.** Пероральное поступление фтора вызывает окислительный стресс, снижение концентрации кальция, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Протекторная роль пектина не выявлена, пектин и кальций улучшают показатели функции печени при ведущей роли кальция. Комплекс пектина, кальция и триовита проявляет синергическое действие, активизирует метаболические процессы, обеспечивают коррекцию нарушений функционального состояния печени и может быть применен для адаптивной профилактики гомеостаза и синдромов экологической дезадаптации при действии фтора.

**Summary.** Peroral entrance of fluorine causes oxidative stress, decrease of calcium concentration, increase of transaminases and alkaline phosphatase in the blood serum. Protective role of pectin was not determined; pectin and calcium improve indexes of the liver functioning at the leading role of calcium. Pectin, calcium and triovit complex displays synergic action, activates metabolic processes, provides correction of the liver functional state abnormalities, and may be applied for adaptive prophylaxis of homeostasis and syndromes of ecological disadaptation at the fluorine action.

Фтор належить до умовно есенційних мікроелементів, і фізіологічне його значення для людини полягає у пластичній функції, стимуляції розвитку кісткової, хрящової тканини, участі у багатьох важливих біохімічних процесах, процесах імуногенезу, кровотворення [8]. Фтор надходить в організм людини, яка не має професійного контакту, в основному з водою, передусім у природних біогеохімічних регіонах з підвищеним вмістом фтору, та їжею. Інтенсивне використання фтору у промисловості з середини ХІХ століття сприяло розвитку зон техногенного забруднення об'єктів навколишнього середо-

вища фторвмісними промисловими відходами, що відповідно призводить до підвищеного надходження фтору в організм людини. Додатковим джерелом фтору можуть бути зубні паста, гелі, лаки для лікування карієсу зубів, побутові аерозолі, фармацевтичні препарати для лікування остеопорозу. Особливістю фтору, як мікроелементу, є те, що він має вузький діапазон між безпечною і токсичною дією. Безпечними рівнями надходження фтору в організм вважаються для дітей (в залежності від віку) від 0,1 до 0,25 мг на добу, для дорослих – 4 мг на добу [1]. Відомо, що вище безпечного рівня фтор є

поліферментною отрутою, викликає різноманітні метаболічні і функціональні зрушення в організмі, уражує всі органи і системи. Негативна дія фтору може підсилюватися дефіцитом кальцію, фосфору, білків, вітамінів та залежить від концентрації у воді інших макро- і мікроелементів, зокрема кальцію, бромю, солей важких металів [9, 16,17]. Поряд із цим вивчено протекторний вплив кальцію, який покращував стан кісткової системи, знижував токсичний вплив фтору. Збагачення раціону вітамінами А,Е,С при фторидній інтоксикації сприяло нормалізації фосфорно-кальцієвого обміну, фосфоліпідного складу мембран мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму печінки, покращувало процеси синтезу білка [4,14,15].

Метою нашої роботи було вивчення динаміки показників метаболічного і функціонального стану печінки (як основного органу метаболізму і детоксикації) за умов тривалого надходження фтору на фоні послідовного застосування біологічних протекторів – пектину, кальцію, тріовіту.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження проводилися на білих щурах лінії Wistar масою тіла 170-200 г. У I серії досліджували показники при дії NaF (далі фтор), у II серії – при дії фтору на фоні додавання до раціону пектину, у III – на фоні додавання пектину і кальцію, у IV – на фоні комплексу пектину, кальцію і тріовіту. Лабораторні тварини утримувалися за стандартних умов віварію з

вільним доступом до питної води та щоденним внутрішньошлунковим введенням натще через зонд водних розчинів NaF у дозі 10 мг/кг маси тіла. Яблучний пектин додавали до їжі тварин із розрахунку 1 г/кг маси тіла, кальцій – 225 мг/кг маси тіла (у вигляді офіціального глюконату кальцію), препарат “Тріовіт” (виробництва KRKA, Slovenia) – 1 капсула на кг маси тіла (вітамін С – 100 мг, вітамін Е – 40 мг, β – каротин – 10 мг, селен – 50 мг). Пектин і кальцій додавали у 2 різні порції їжі, а тріовіт – разом із кальцієм. У тканині печінки і сироватці крові тварин на 15 і 30 доби дослідів (I і II серії) і на 30 добу (III і IV серії) визначали рівень дієнових кон’югатів (ДК) [2], тіобарбітурової кислоти активні продукти (ТБК – АП) [10], активність супероксиддисмутази (СОД) [6], каталази (КТЛ) [5], індекс загальної антиоксидантної активності I<sub>АОА</sub> [3], у сироватці крові – активність трансаміназ АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), концентрацію сечовини і кальцію, використовуючи набори Біо-Ла-Тест “Лахема”. Концентрацію фтору у сечі визначали потенціометричним методом на іонометрі лабораторному М-160. Інтегральну оцінку та контроль корекції антиоксидантного стану організму проводили за значенням коефіцієнтів, отриманих за співвідношенням показників антиоксидантного захисту та інтенсивності процесів ліпопероксидації K<sub>1</sub> і K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> ст. – (K<sub>3</sub> ст. – стандартизований за I<sub>АОА</sub>) [7, 11].

$$K_1 = \frac{СОД}{МДА} ; \quad K_2 = \frac{СОД}{МДА} \times КТЛ ,$$

$$K_3 = \left( \frac{СОД_d}{СОД_k} \times \frac{КТЛ_d}{КТЛ_k} \right) : \left( \frac{ДК_d}{ДК_k} \times \frac{МДА_d}{МДА_k} \right) ,$$

$$K_{3cm} = \left( \frac{СОД_d}{СОД_k} \times \frac{КТЛ_d}{КТЛ_k} \times \frac{I_{АОА(d)}}{I_{АОА(k)}} \right) : \left( \frac{ДК_d}{ДК_k} \times \frac{МДА_d}{МДА_k} \right) ,$$

де – СОД – активність супероксиддисмутази, КТЛ – активність каталази, ДК – вміст дієнових кон’югатів, МДА – вміст малонового діальдегіду (resp. ТБК – активних продуктів), I<sub>АОА</sub> – значення індексу загальної антиоксидантної активності, індекс d – показник досліджуваної групи, індекс k – контрольної групи. Значення K<sub>1</sub> і K<sub>2</sub> порівнювали відповідно в інтактних і дослідних тварин. Контрольна величина K<sub>3</sub> і K<sub>3ст</sub> дорівнює близько 1, що одночасно характеризує стан і рівновагу в системі перексидне окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ).

Статистичне опрацювання здійснювали методом найменших квадратів з визначенням ступеня вірогідності за t- критерієм Стьюдента (програма Microsoft Excel 90).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Тривале надходження фтору в організм лабораторних тварин призвело до вірогідних змін

всіх досліджуваних показників вже на 15 добу досліді, проте максимальні ефекти спостерігалися на 30 добу досліді (табл.1). Фтор викликав метаболічні зміни в тканині печінки, що виявилися в дисбалансі між показниками ліпопероксидації й антиоксидантної активності тканини печінки (раніше нами було показано, що

практично аналогічний дисбаланс спостерігався і в крові [12]), причому знизився антиоксидантний захист і не ферментної його компоненти, про що свідчить значення  $I_{AOA}$ . У загальному функціональний стан системи ПОЛ-АОЗ печінки знизився практично у три рази ( $K_{3\text{ ст.}} = 0,31$ ) (табл. 2.). Відомо, що одним із механізмів дії фтору є зв'язування кальцію в сироватці крові з утворенням нерозчиненого фториду кальцію, а також посилене надходження кальцію в клітини,

де він вступає в сполуку з білком кальмодуліном. Внаслідок цього змінюється інтенсивність клітинного метаболізму [13]. Ураження клітин печінки засвідчує підвищення активності ферментів АлАТ і АсАТ та зниження активності лужної фосфатази у сироватці крові. Екскреція фтору з сечею підвищилася вже на 7 добу дослідів, зростала до 30 доби і перевищувала контрольні рівні у 20 разів.

Таблиця 1

**Зміни параметрів функціонального стану печінки білих щурів ( $M \pm m$ ) на 30 добу дослідів за умов щоденного впливу фтору без додавання біопротекторів та на фоні комплексу пектину, кальцію і тріовіту (I і IV серії дослідів)**

Показники	I серія (без біопротекторів)		IV серія (пектин + кальцій + тріовіт)	
	контроль	NaF	контроль	NaF
<b>Вміст у тканині печінки:</b>				
ТБК-АП, мкмоль/мл	1194,2±47,2	1692,3±42,0*	1195,0±22,9	1107,3±71,4
$I_{AOA}$ , відн. од.	2,1±0,03	1,37±0,08*	2,40±0,12	2,13±0,18
ДК, од Е/мл	12,33±0,76	23,0±0,71*	13,10±0,35	13,6±0,55
СОД, од.акт./мл·хв	691,1±30,2	1210,5±78,1*	773,1±29,0	715,5±35,5
Каталаза, мкмоль $H_2O_2$ /мл·год	87,1±2,9	62,5±5,4	103,1±6,0	96,9±4,15
<b>У сироватці крові:</b>				
АлАТ, ммоль/л·год	1,56 ± 0,09	2,81 ± 0,11*	1,55 ± 0,08	1,73 ± 0,10
АсАТ, ммоль/л·год	2,62 ± 0,16	3,07 ± 0,20*	2,69 ± 0,13	2 60, ± 0,13 4 61, ± 0,08*
ЛФ, ммоль/л·год	4,38 ± 0,12	7,41 ± 0,26*	3,94 ± 0,15	0,08*
Кальцій, ммоль/л	2,36 ± 0,07	2,14 ± 0,04*	2,77 ± 0,05	2,41± 0,05*
Фтор, мкмоль/л	55,8±5,2	1120,4±136,8*	40,5±3,2	131,5±0,2*

Примітка: \*- вірогідно відносно контролю.

Додавання пектину до раціону тварин не покращило перебіг метаболічних процесів у системі ПОЛ-АОЗ печінки, лише незначно знизився приріст концентрації ДК і ТБК-АП у крові на 15 добу дослідів. На 30 добу дослідів стан окисного стресу, викликаного дією фтору, залишився на

рівні показників без додавання пектину. Отже, пектин є неефективним для корекції антиоксидантного захисту. Протекторна роль пектину практично не виявлялася при дії фтору і за іншими досліджуваними показниками.

Таблиця 2

**Динаміка значень інтегральних коефіцієнтів, що характеризують стан системи ПОЛ-АОЗ тканини печінки за умов дії фтору на 30 добу дослідів при послідовному додаванні біопротекторів**

	$K_{1к}$	$K_{1л}$	$K_{2к}$	$K_{2л}$	$K_3$	$K_{1ст}$
Фтор	0,58	0,71	50,5	44,4	0,47	0,31
Фтор + пектин	0,59	0,70	56,2	65,6	0,60	0,35
Фтор + пектин + кальцій	0,60	0,55	64,3	53,1	0,75	0,51
Фтор + пектини + кальцій + тріовіт	0,65	0,65	67,0	63,0	0,90	0,90

Додавання пектину і кальцію до раціону тварин позитивно вплинуло на показники ПОЛ-АОЗ, передусім у тканині печінки. На 30 добу досліду рівень ТБК-АП і ДК знаходився в межах контролю, але антиоксидантна функція тканини печінки була ще зниженою. Активність СОД пригнічувалася на 15,7%, активність каталази знаходилася на рівні контролю У крові рівень ДК залишився високим (167,4%), а ТБК-АП перевищували контрольні величини на 27,8%. Можна було б очікувати підвищення активності антиоксидантного захисту з приростом продуктів ПОЛ. Але зрівноважити баланс післядії фтору антиоксидантна система ще не в змозі. Це підтверджують значення інтегральних коефіцієнтів (див. табл.2), які вже зросли на фоні додавання пектину і кальцію, порівняно з попередніми величинами, але ще не досягли рівня контролю. Передусім це стосується  $K_3$  і  $K_{3 \text{ ст.}}$ , які, на нашу думку, більш об'єктивно відображають стан окисного стресу і, відповідно, метаболічні зрушення у тканині печінки. Поряд із цим антиоксидантна функція печінки є дещо вищою, ніж у крові. Це уявляється закономірним, оскільки активність СОД є вищою у тканині печінки, ніж у крові, до того ж антиоксидантна функція печінки може також впливати на активацію перебігу метаболічних процесів. Пектин і кальцій сприяли зниженню активності ферментів у сироватці крові. Порівняно з додаванням до раціону лише пектину активність АЛАТ знизилася в 1,4 рази, АсАТ – в 1,2 рази. Активність ЛФ залишалася підвищеною, але лише на 13,8% порівняно з контролем. Отже, пектин і кальцій позитивно впливають на метаболічні процеси в тканині печінки.

Показовою є позитивна роль кальцію при дії фтору за показником концентрації кальцію у сироватці крові. Додавання кальцію до раціону контрольної групи тварин сприяло підвищенню його концентрації в сироватці крові цих тварин до 2,78 ммоль/л, що є дещо вищим, ніж у групі тварин, які не отримували додатково кальцій. У цей час у тварин, що отримували і фтор, і пектин з кальцієм, концентрація кальцію наближалася до значень групи тварин, котрі кальцію не отримували, і становила  $2,44 \pm 0,0$  ммоль/л. Отже, це є наочною ілюстрацією, коли, з одного боку, відмічається нормальний рівень кальцію у сироватці крові при дії фтору на фоні корекції, а з іншого – цей рівень є вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі, що отримувала кальцій. Така обставина й свідчить про те, що кальцій достатньо добре захищає організм від дії фтору і є домінуючим коригувальним чинником у

комплексі “пектин + кальцій”, та водночас свідчить, що зміни, викликані дією фтору, ще залишаються. Екскреція фтору з сечею на фоні споживання кальцію і пектину знизилася практично у 3,6 раза.

Отже, можна припустити, що покращання гомеостатичних реакцій функціонального стану печінки і, відповідно, перебігу адаптаційно-компенсаторних процесів в організмі відбулося не лише внаслідок фізіологічної дії самого кальцію на організм, але й завдяки можливому утворенню в організмі частки фториду кальцію, який є у 6 разів менш токсичним, ніж фторид натрію. До того ж, важкорозчинний фторид кальцію запобігає всмоктуванню і надходженню у кров іонів фтору, що підтверджується зменшенням екскреції фтору з сечею. Підсилює ефект кальцію додавання пектину. Пектин, імовірно, виводить із організму утворену важкорозчинену сполуку фториду кальцію. Оскільки комплекс пектину і кальцію не виявив оптимального коригувального ефекту і передусім не усував повністю дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ, до цього комплексу був доданий “Тріовіт”, який виконує антиоксидантну функцію завдяки всім чотирьом своїм складникам.

Додавання тріовіту сприяло нормалізації рівня продуктів ПОЛ-АОЗ у тканині печінки, інтегральні коефіцієнти практично наблизилися до контролю. Поряд із цим, рівень ДК у крові залишився ще підвищеним на 58%. При цьому позитивним слід вважати і підвищену активність СОД на 23% щодо контролю. Активність АсАТ і ЛФ залишається підвищеною на 11,6% та 17% відповідно. Якщо простежити кратність перевищення концентрації фтору в сечі в динаміці при послідовному додаванні біопротекторів (стосовно відповідних контрольних груп), то отримаємо наступний ряд: на 15 добу – 16,5 (без біопротекторів) > 16,0 (з пектином) > 10,3 (з пектином і кальцієм) > 3,2 (комплекс пектину, кальцію і тріовіту), на 30 добу досліду – 20,1 > 19,3 > 11,6 > 3,2 відповідно.

Таким чином, комплекс тріовіту, пектину і кальцію за більшістю показників знижує силу дії фтору, нормалізує антиоксидантний стан печінки, підвищує метаболічні процеси і функціональний стан, сприяє підвищенню адаптаційних резервів організму.

### ВИСНОВКИ

1. Пероральне надходження NaF в організм білих щурів у дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 30 днів призводить до окисного стресу, зниження концентрації кальцію, підвищення активності

АлАТ, АсАТ і лужної фосфатази в сироватці крові.

2. Метаболічні зміни, що призводять до порушення дисбалансу між показниками ліпопероксидації й антиоксидантної активності тканини печінки при дії фтору полягають у підвищенні рівня дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів та зниженні активності каталази і супероксиддисмутази.

3. При дії фтору застосування пектину з метою біопрофілактики є неефективним. Ефективність підсилюється комплексом пектину і кальцію. Основна роль у покращенні метаболічних процесів належить кальцію.

4. Застосування комплексу пектину, кальцію і тріовіту сприяло підвищенню активності антиоксидантного захисту, що підтверджується наближенням інтегральних коефіцієнтів до рівня контролю, нормалізації концентрації кальцію у сироватці крові, зниженню екскреції фтору в сечі.

5. Комплекс пектину, кальцію і тріовіту виявляє синергічну дію, активує метаболічні процеси, забезпечує корекцію порушень функціонального стану печінки і може застосовуватися для адаптивної біопрофілактики або корекції порушень гомеостазу та синдромів екологічної дезадаптації, викликаной тривалим надходженням фтору.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние фтора при комплексном поступлении в организм / В. И. Циприян, Г. А. Степаненко, Н. Т. Музычук, И. И. Швайко // Гигиена и санитария. – 1991. – №5. – С. 62-65.

2. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гиперперекисей липидов в плазме // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.

3. Индекс антиокислительной активности биологического материала / В. Б. Мартынюк, С. М. Ковальчук, М. Ф. Тимочко, Е. Н. Панасюк // Лабораторное дело. – 1999. – №3. – С. 19-22.

4. Кацнельсон Б. А., Дегтярева Т. Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. – Екатеринбург: 1999. – 107 с.

5. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

6. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутаза, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – №2. – С. 88-91.

7. Метод інтегральної оцінки антиоксидантного захисту при дії ксенобіотиків: Інформ. лист №28 / Гжегоцький М. Р., Федоренко Ю. В., Терлецька О. І., Ковальчук С. М. – К., 2004. – 4 с.

8. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

9. Нейко Є.М., Рудько Г.І., Смоляр Н.І. Медико-геоекологічний аналіз стану довкілля як інструмент

оцінки та контролю здоров'я населення. – Івано-Франківськ; Львів: 2001. – 350 с.

10. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности сврбоднорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

11. Федоренко Ю.В. Метаболічний і функціональний стан печінки у процесі корекції негативного впливу свинцю // Медичні перспективи. – Т. XIII, №2. – С. 104-108.

12. Федоренко Ю.В. Функціональні та метаболічні порушення за умов надходження в організм фториду натрію // Гігієна населених місць. – К. – 2007. – Вип. 49. – С. 70-76.

13. Цебржинский О.И. Биохимические механизмы токсичности фторид-иона // Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены: Материалы наук.- практ. конф. – Полтава, 1993. – С. 95-98.

14. Ekambaram P., Paul V. Calcium preventing locomotor behavioral and dental toxicities of fluoride by decreasing serum fluoride level in rats // Environmental Toxicol. Pharm. – 2001. – Vol. 9, N4. – P. 141-146.

15. Gavino V.S., Csallany A.S. Superoxide dismutase in mouse brain, liver and heart in presence and absence of dietary vitamin E // Enzyme. – 1983. – Vol. 30, N3. – P. 162-165.

16. Pierog B., Soha M. Pozytywne i negatywne oddzialywanie fluoru na organizm czlowieka. Zrodla fluoru w Srodowisku // Medycyna Pracy. – 2000. – Vol. 51, N1. – P. 75-78.

17. Whitford G.M. Acute and chronic fluoride toxicity // J. Dental Research. – 1992. – Vol. 71. – P. 1249-1254.



УДК: 616.858-092.9:615.038

О.В. Макаренко

## ВИБІР ЗНЕБОЛЮЮЧОГО ЗАСОБУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРКІНСОНІЗМІ ЗА УМОВ ЛЕВОДОПОТЕРАПІЇ

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра фармакології та фармакоелектроніки  
(зав. - д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)

**Ключові слова:** знеболення, паркінсонічний синдром, катаlepsія, тремор, анальгетики, леводопа, супероксиддисмутаза, малоновий діальдегід

**Key words:** analgesia, Parkinson's syndrome, catalepsy, tremor, analgetics, levodopa, SOD, MDA

**Резюме:** Проблема обезболювання и особенности фармакологической активности различных анальгетиков в условиях патологии ЦНС являются очень актуальной проблемой. Так, больные симптоматическим паркинсонизмом, которые находятся на постоянном лечении, например, леводопой, должны иметь выбор наиболее безопасных и эффективных анальгетиков на фоне заместительной терапии. Нами в эксперименте установлено, что среди ненаркотических анальгетиков (диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, паракоксиб и парацетамол) целесообразнее использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы II типа (ЦОГ-2) в качестве обезболивающих средств в условиях некоторых клинических форм (акинетико-ригидной или тремора) паркинсонизма. Также в условиях медикаментозного паркинсонизма по показателям изменения поведения (в тесте «открытое поле»), мышечного тонуса и нейрохимического баланса свободнорадикальных процессов в структурах мозга наиболее безопасными и эффективными являются композиции леводопы с целекоксибом и паракоксибом.

**Summary:** The problems of analgesia and peculiarities of pharmacological activity of different analgetics in the conditions of central nervous system pathology are very actually now. So, patients with symptomatic parkinsonism which are on permanent treatment (for example, levodopa therapy) must have a choice of the most safe and effective analgetics on a background of replacement treatment. In the experiment it was established, that among unnarcotic analgesics (diclofenac-sodium, nimesulide, meloxicam, celecoxibe, parecoxibe and paracetamol) it is more expedient to use selective inhibitors of cyclooxygenase II type (COX-2) as analgetic remedies in conditions of some clinical forms of Parkinson's syndrome (acinetico-rigid or tremor). Also in conditions of medicinal parkinsonism by the indexes of behavioral changes (in the «opened field» test), muscles tone and neurochemical balance of free-radical processes in the brain structures, compositions of levodopa with celecoxibe and parecoxibe are the most safe and effective.

Хвороба Паркінсона (ХП) традиційно вважається захворюванням, котре переважно вражає моторну сферу. Класичні рухові прояви ХП – гіпокінезія, ригідність, тремор спокою – викликаються дегенерацією дофамінергічних нейронів компактної частини чорної субстанції та, як результат, - дефіцитом дофаміну у стріатумі [7].

Встановлено, що при ХП найбільш виражений вплив на якість життя пацієнтів виявляють депресія, порушення сну, втома та біль. Необхідність корекції цих проявів, насамперед, терапії больових синдромів у хворих на паркінсонізм ставить лікаря-невролога перед проблемою вибору найбільш ефективного та безпечного анальгетика, оскільки сучасний фармацевтичний ринок України представлений досить потужним арсеналом знеболюючих безрецеп-

турних засобів. До того ж при призначенні беззаспокійливого препарату одним з основних чинників, який визначає ефективність знеболюючої терапії, є базовий фармакотерапевтичний профіль лікування ХП [1].

Метою нашої роботи був фармакологічний аналіз результатів власних досліджень щодо знеболюючої активності деяких анальгетичних засобів, що призначались сумісно з леводопой, за умов експериментального паркінсонізму.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведені на 208 білих безпородних щурах масою 270-310 г та 144 білих мишах масою 21-23 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДДМА [6]. Тварин вибірково розділили на 8 дослідних груп (по 10 тварин у кожній групі): I група - контроль; II

група - леводопа (Л) у дозі 50 мг/кг; III група – Л 50 мг/кг + диклофенак натрію 10 мг/кг; IV група - Л 50 мг/кг + німесулід 40 мг/кг; V група - Л 50 мг/кг + мелоксикам 1,5 мг/кг; VI - група Л 50 мг/кг + целекоксиб 50 мг/кг; VII – група Л 50 мг/кг + парекоксиб 0,8 мг/кг та VIII група Л 50 мг/кг + парацетамол 150 мг/кг. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста щура та на моделі «оцтовокислих» корчів у мишей, викликаних внутрішньочеревино введенням 0,6% розчину оцтової кислоти [2]. Крім того, реєструвалися показники антипаркінсонічної дії при зміні нейросинаптичної передачі по типу каталепсії та тремору [5], параметри орієнтовно-дослідницької активності в тесті «відкрите поле», показники міорелаксації та зміни вільно-радикального балансу у структурах мозку у тварин із «дофаміною» патологією [4]. Дані експериментальних досліджень оброблялись з використанням комп'ютерної техніки (Intel Pentium IV, програма Excel 2000) з розра-

хунком середніх та сигнальних відхилень та *t*-критерію Стьюдента [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метою першого етапу нашого дослідження було встановлення потенційної знеболюючої активності антипаркінсонічного засобу та його комбінацій з анальгетиками в інтактних тварин. Зокрема, нами вивчалась здатність досліджуваних комбінацій впливати на формування периферичного та центрального компоненту ноцицептивної відповіді.

У результаті аналізу отриманих результатів нами встановлено, що всі досліджувані комбінації здатні зменшувати кількість корчів, викликаних 0,6% розчином оцтової кислоти. Максимальна знеболююча дія спостерігалась під впливом Л+целекоксиб та Л+німесулід: у цих групах порівняно з показниками групи контролю кількість корчів зменшувалась у 4,24 раза ( $p<0,05$ ) та 4,00 раза ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

### Знеболююча активність леводопи та її комбінацій з анальгетиками на моделі «оцтові» корчі у мишей ( $n=10$ )

Дослідні комбінації	Доза, мг/кг	Кількість корчів (M±m)	Анальгетична активність, %
Контроль (фіз. розчин)	0,1 мл/10 г	46,66±4,27	-
Леводопа (Л)	50	20,33±1,64	56,42*
Л + диклофенак натрію	50 : 10	13,33±0,98	71,43*
Л + німесулід	50 : 40	11,66±1,02	75,01*
Л + мелоксикам	50 : 10	13,66±0,88	70,72*
Л + целекоксиб	50 : 50	13,66±1,60	70,72*
Л + парекоксиб	50 : 0,8	11,00±1,82	76,42*
Л + парацетамол	50 : 150	16,16±1,60	65,36*

Примітка: \* -  $p<0,05$  - порівнянні з показниками групи контролю

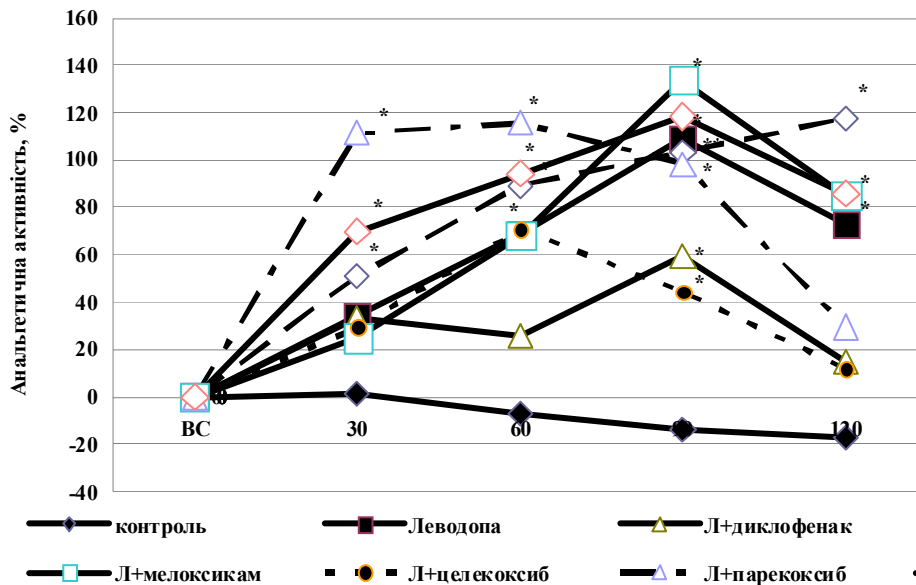
Методикою електроподразнення кореня хвоста щурів нами показано, що пік анальгетичної активності спостерігався або на 60-й хвилині (гр. VI та гр. VII), або для більшості груп - на 90-й хвилині досліду (рис. 1). Зазначено, що анальгетичний ефект леводопи розвивався поступово, з максимумом прояву на 90-й хвилині, де складав 109,28% ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками вихідного стану. У гр. II та гр. VI беззаспокійлива дія комбінацій характеризувалась середнім рівнем ефективності. Так, у комбінації Л + мелоксикам максимальна анальгетична активність спостерігалась на 90-й хвилині та складала 133,99% ( $p<0,05$ ) щодо показників вихідного

стану; однак вже до 120-ї хвилини експерименту болетамуючий вплив ослаблявся в 1,26 раза у порівнянні з показниками 90-ї хвилини. Варто зазначити, що для комбінації Л + парекоксиб антиноцицептивна дія починала розвиватись вже з 30-ї хвилини (111,39% ( $p<0,05$ )), максимальна проявлялася на 60-й хвилині (115,54% ( $p<0,05$ )) та несуттєво знизилась до 90-ї хвилини (98,44% ( $p<0,05$ )) порівняно з показниками вихідного стану.

Заслуговують на увагу результати, які характеризують ноцицептивну відповідь у лабораторних тварин за умов змін нейросинаптичної передачі по типу каталепсії та тремору. Показ-

ники больового порогу у щурів до застосування препаратів коливались в межах від  $1,98 \pm 0,04$  (гр. V) до  $2,36 \pm 0,22$  В (гр. IV). Внутрішньошлункове

введення практично всіх досліджуваних засобів сприяло розвитку гіпоалгезії, починаючи вже з 30-ї хвилини експерименту (рис. 2).

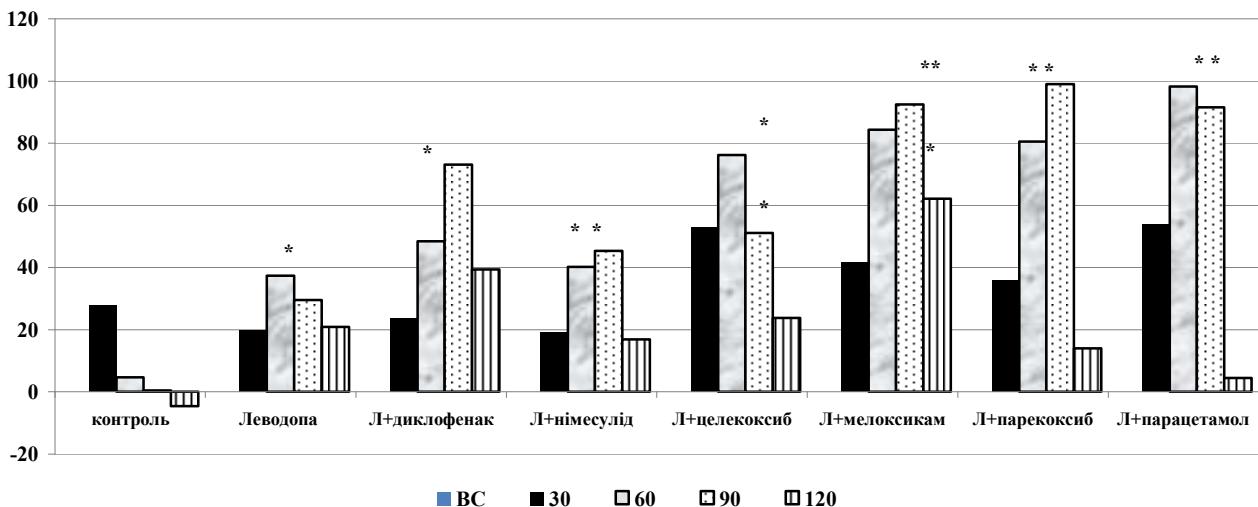


**Рис. 1.** Динаміка зміни знеболюючого потенціалу при електророздрозненні кореня хвоста щурів під впливом леводопи та комбінацій леводопи з анальгетиками ( $n=10$ )

Примітка: \*  $p < 0,05$  – у порівнянні з показниками вихідного стану

Встановлено, що деякі досліджувані комбінації досягали піку розвитку знеболюючих властивостей на 60-й хвилині експерименту. Так, використання комбінацій Л + целекосиб та Л + парацетамол викликало підвищення показників порогу ноцицепції на 76,99% і 97,34% відповідно у порівнянні з показниками групи контролю.

Показано, що інші досліджувані комбінації проявили максимальну болезаспокійливу дію на 90-й хвилині експерименту: за умов каталептогенного стану показники больового порогу у порівнянні з групою контролю підвищувалися у 1,8 раза для гр. III, у 1,59 раза для гр. IV, у 1,77 раза для гр. V та у 1,90 раза для гр. VII.



**Рис. 2.** Динаміка зміни знеболюючого потенціалу при електророздрозненні кореня хвоста щурів під впливом дослідних комбінацій за умов пригнічення дофамінергічної передачі ( $n=8$ )

Примітка: \*  $p < 0,05$  – у порівнянні з показниками вихідного стану



Заслужують на увагу зміни щодо проявів ригідності та стану каталепсії під впливом досліджуваних комбінацій (табл. 2). Так, тільки під впливом комбінацій Л з селективними інгібіторами ЦОГ-2 (целекоксибом та парекоксибом) прояви каталепсії через 30 хвилин не реєструвались взагалі, а через 120 хвилин спостерігались лише у 25% - 50% тварин цих дослідних груп, причому характеризувались низькою оцінкою (від 1,66 до 3,0 бала при максимально можливих 6 балах).

При цьому зовсім протилежні зміни каталепсії спостерігались під впливом комбінації Л з диклофенаком, парацетамолом та метамізолом: поряд із високими показниками знеболюючої активності, ці комбінації майже не зменшували прояви каталепсії у щурів. Зокрема, в гр. III

каталепсія спостерігалась у 75% тварин та оцінювалась у 4,0 бала; в гр. VIII – у 75% - 87,5% тварин та оцінювалась у 4,66-3,28 бала; в гр. IX – у 62,5% - 87,5% тварин та оцінювалась у 4,0 бала. У групі контролю стан каталепсії на 90 – 120 хвилині оцінювався у 5,25 - 5,5 бала та спостерігався майже у 100% тварин.

Показано, що активація холінергічної системи, викликана підшкірним введенням ареколіну (25 мг/кг), у всіх мишей проявлялася тремором різного рівня вираженості (табл. 3). Так, у групі контролю тремор спостерігався у 100% тварин та оцінювався максимально - в 3 бали. Під впливом леводопи інтенсивність тремору складала 1,33 бала, що є позитивним терапевтичним показником.

Таблиця 2

**Показники каталептогенного стану під впливом дослідних комбінацій (n=8)**

Дослідні комбінації	Показники	Час, хвилини			
		30 (M±m)	60 (M±m)	90 (M±m)	120 (M±m)
Гр. I	% тварин з каталепсією	50%	100%	100%	100%
	бали	3,0	3,25	5,25	5,5
Гр. II	% тварин з каталепсією	25%	25%	62,5%	37,5%
	бали	2,5	3,0	2,4	2,33
Гр. III	% тварин з каталепсією	50%	75%	75%	75%
	бали	1,75	2,33	4,0	4,0
Гр. IV	% тварин з каталепсією	75%	75%	62,5%	62,5%
	бали	2,5	3,33	4,4	2,6
Гр. V	% тварин з каталепсією	25%	50%	75%	87,5%
	бали	2,0	1,75	2,5	2,85
Гр. VI	% тварин з каталепсією	-	37,5%	50%	50%
	бали	-	1,66	3,0	2,25
Гр. VII	% тварин з каталепсією	25%	37,5%	62,5%	50%
	бали	2,0	2,66	2,4	2,0
Гр. VIII	% тварин з каталепсією	50%	75%	75%	87,5%
	бали	2,75	4,5	4,66	3,28

Аналізом результатів антитреморної дії досліджуваних комбінацій встановлено, що всі вони сприяли зниженню частоти проявів та змінам характеристик тремору. Так, позитивною дією було скорочення тривалості щодо відповідних показників групи контролю (для гр. II в 1,44 раза; для гр. IV та VII - у 1,87 та у 2,02 раза відповідно).

Така ж тенденція щодо характеристик тремору спостерігалася і для інших досліджуваних комбінацій (табл. 3). Ми вважаємо, що першочергової уваги заслуговують результати вивчення впливу комбінацій Л із селективними інгібіторами ЦОГ-2, а саме – целекоксибом та парекоксибом: так, тривалість тремору у вказаних групах реєструвалася в середньому на 3,78 хви-

лини коротшою порівняно з показниками групи II (леводопи). Показано, що знеболнюючий потенціал досліджуваних комбінацій за умов активації холінергічної системи мав дещо іншу тенденцію (табл. 3). Так, максимальний антиноцицептивний

потенціал за даних умов експерименту спостерігався вже на 30 хвилині, однак послабшав наприкінці першої години спостережень та реєструвався на рівні показників вихідного стану на 90-й хвилині експерименту.

Таблиця 3

**Динаміка показників больового порогу та оцінка проявів тремору при активації ацетилхолінергічної передачі під впливом сумісного використання леводопи та анальгетиків (n = 8)**

Дослідні комбінації	Доза, мг/кг	Оцінка тремору в балах	Час реагування на термодразнення, сек.			
			вихідний стан (BC) (M±m)	через 30 хвилин (M±m)	через 60 хвилин (M±m)	через 90 хвилин (M±m)
Гр. I	0,1мл/10,0 г	3,0	20,30±2,68	38,21*± 1,56	23,71±2,37	24,10±2,85
Гр. II	50	1,33	16,70±0,78	27,36*±2,95	29,13*±3,77	17,48±1,59
Гр. III	50 : 10	1,66	20,05±1,79	47,83*±6,22	30,68*±2,42	22,46±2,62
Гр. IV	50 : 40	1,83	20,25±2,04	57,00*±9,85	27,48±3,11	22,16±2,02
Гр. V	50 : 10	1,5	17,33±1,20	35,50*±2,57	37,16*±1,81	21,50±1,97
Гр. VI	50 : 50	1,16	22,33±4,17	46,66*±4,89	38,50*±3,14	24,83±3,26
Гр. VII	50 : 0,8	1,16	22,00±2,16	55,66*±4,56	36,00*±5,65	37,33*±4,70
Гр. VIII	50 : 150	2,0	19,66±3,06	46,83*±6,39	29,50±6,44	25,33±5,49

Примітка: \* - p<0,05 - порівнянні з показниками групи контролю

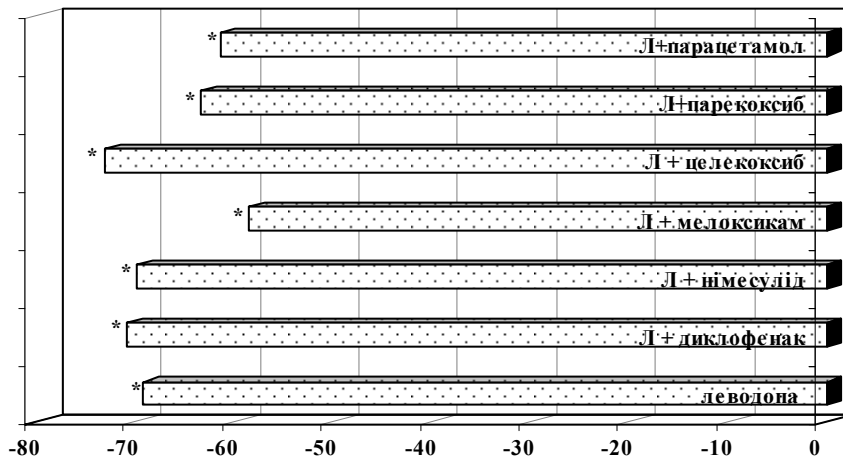
Наступним етапом наших досліджень було встановлення впливу ненаркотичних анальгетиків на феноменологічні прояви експериментального паркінсонічного синдрому («дофамінової патології») за умов отримання леводопи. Оцінним показником модельованої патології служив м'язовий тонус. Так, у вихідному стані час, протягом якого щури висіли на спеціальному дроті (завдяки кількісній критерій м'язової сили) складав від 9,83±0,74 сек (гр. IV) до 12,33±2,31 сек (гр. II). Протягом 20 днів тваринам вводили галоперидол в дозі 0,5 мг/кг; при цьому спостерігалось посилення м'язового тону у середньому на 46,32% (p<0,05). За умов 10-денного отримання дослідних комбінацій встановлено зниження м'язової сили на 69,18% (p<0,05), на 70,80% (p<0,05), на 69,73% (p<0,05) та на 72,98% (p<0,05) для групи II, III, IV та VI відповідно у порівнянні з контролем (рис. 3).

У тесті «відкрите поле» на 20-й день дослідження спостерігалось зниження рухової активності (кількість перетнутих квадратів) та зменшення кількості стійок; емоційний стан характеризувався як седативний. Наприкінці експерименту (30-й день введення галоперидолу 0,5 мг/кг) більш позитивна динаміка змін безумовно-рефлекторної активності в групі, котра отримувала (останні 10 днів) леводопу та леводопу в комбінації з цеlexоксидом та парексидом, де показники рухово-емоційної активності реєструвалися на рівні вихідного стану.

Відомо, що основним патогенетичним механізмом загибелі клітинних елементів ЦНС при хворобі Паркінсона є вільнорадикальний (генерація активних форм кисню, ліпопероксидація). Нейрони високочутливі до атаки вільних радикалів, проте активація ПОЛ є наслідком генетично зумовлених порушень метаболізму. Тому

при моделюванні паркінсонічного синдрому («дофамінової патології») ми вважали доцільним дослідження нейрохімічних показників вільнорадикального окиснення у структурах головного

мозку (кора, стовбур та мозочок) під впливом досліджуваних комбінацій леводопи з НПЗП (табл. 4).



**Рис. 3.** Зміни показників міорелаксації під впливом дослідних комбінацій (n=8)

Примітка: \* (p<0,05) по відношенню до контролю

Результати наших досліджень показують, що під впливом леводопи рівень активності супероксиддисмутази (СОД) зростав у порівнянні з показниками контрольної групи як у корі, так і в стовбурі та мозочку (+154,78% (p<0,05); +81,69% (p>0,05); +286,45% (p<0,05) відповідно). При

цьому рівень малонового діальдегіду (МДА) в корі та стовбурі практично не відрізнявся від показників групи контролю, але в мозочку був на 68,37% (p<0,05) вищим у порівнянні з показниками гр. I.

Таблиця 4

**Нейрохімічні зміни у структурах мозку під впливом леводопи у комбінації з анальгетиками за умов «дофамінової патології» (n = 8)**

Дослідні групи	СОД, акт. умов. од./ мг білка, (M±m)			МДА, нмоль / мг білка, (M±m)		
	кора	стовбур	мозочок	кора	стовбур	мозочок
Контроль (чиста «ДП»)	0,261± 0,099	0,213± 0,056	0,096± 0,026	0,748± 0,096	0,939± 0,239	0,701 ±0,112
Леводопа (Л)	0,665*± 0,138	0,387± 0,096	0,371*± 0,097	1,078± 0,141	0,952± 0,129	1,180*± 0,064
Л + Диклоф. натрія	0,419± 0,134	0,168± 0,062	0,152± 0,046	1,065± 0,115	1,830*± 0,209	1,523*± 0,145
Л + Німесулід	0,326± 0,129	0,264± 0,056	0,434*± 0,078	1,051*± 0,083	1,482± 0,231	0,919± 0,100
Л + Мелоксикам	0,372± 0,134	0,289± 0,063	0,224*± 0,021	0,986*± 0,121	0,862± 0,117	0,842± 0,122
Л + Целекоксиб	0,681*± 0,109	0,384± 0,095	0,345*± 0,086	0,908± 0,276	0,746± 0,134	0,773± 0,136
Л + Парекоксиб	0,490± 0,118	0,632*± 0,107	0,540± 0,150	0,538± 0,069	0,804± 0,073	0,858± 0,310
Л + Парацетамол	0,598*± 0,101	0,249± 0,065	0,184± 0,072	0,396*± 0,053	1,034± 0,092	0,918± 0,097

Примітка: \* - p<0,05 - порівнянні з показниками групи контроль

Ми вважаємо, що найбільш важливими та показовими були дані щодо змін вільнорадикальних процесів, а саме - показників СОД та МДА у структурах мозку на фоні отримання Л з мелоксикамом, целекоксибом, парекоксибом.

Найвищий показник антиоксидантного захисту відмічений під впливом сумісного введення леводопи з целекоксибом: рееструвалося збільшення вказаного параметра на 161,26% ( $p < 0,05$ ) в корі, на 80,28% ( $p > 0,05$ ) в стовбурі та на 259,37% ( $p < 0,05$ ) в мозочку. Співставні зміни фіксувались після призначення композиції леводопи з парекоксибом: збільшення на 87,73% ( $p > 0,05$ ) в корі, на 196,71% ( $p < 0,05$ ) в стовбурі та на 562,50% ( $p < 0,05$ ) в мозочку у порівнянні з показниками групи контролю.

Крім того, зазначено, що найбільше накопичення МДА (+117,26% ( $p < 0,05$ )) відмічено під впливом комбінації гр. III. Найменший рівень МДА спостерігався в гр. VI: в корі  $0,908 \pm 0,276$  нмоль/мг, що відповідає збільшенню лише на 21,39% ( $p > 0,05$ ); в стовбурі  $0,746 \pm 0,134$  нмоль/мг (-20,55% ( $p > 0,05$ )), та в мозочку  $0,773 \pm 0,136$  нмоль/мг (+10,27% ( $p > 0,05$ )) у порівнянні з показниками групи контролю.

## ВИСНОВКИ

1. Всі досліджувані нами анальгетичні засоби (диклофенак, німесулід, мелоксикам, целекоксиб, парекоксиб та парацетамол) при сумісному використанні з антипаркінсонічним засобом - леводопою зберігають болетамуючу дію в інтактних тварин та за умов експериментальних моделей паркінсонізму.

2. Застосування целекоксибу та парекоксибу на фоні леводопотерапії сприяє не тільки збереженню достатнього знеболюючого потенціалу цих засобів, а й зменшенню проявів паркінсонічного синдрому (каталепсії та тремору). Однак при призначенні парацетамолу за даних умов експерименту зберігається антиноцицептивний ефект анальгетика, але нівелюється антипаркінсонічна дія леводопи.

3. За умов «дофамінової патології» (медикаментозного паркінсонізму) більш безпечними є композиції Л з целекоксибом та парекоксибом, що підтверджується показниками нейрохімічних змін (СОД та МДА) вільнорадикального окиснення в корі, стовбурі та мозочку.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Викторов А.П., Матвеева Е.В., Мальцев В.И. Принципиальные подходы к оценке соотношения риск - польза при выборе лекарственного средства // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - №3 (04). – С. 60-66.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (методичні рекомендації). – за ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – С.300 – 301.

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

4. Макаренко О.В., Мамчур В.Й. Зміни рухово-дослідної поведінки тварин під впливом НПЗП та леводопи в умовах симптоматичного (медикаментоз-

ного) паркінсонізму // Вісник Вінницького національного університету. – 2007. – Т. 11, № 2/1. – С. 508-512.

5. Макаренко О.В., Мамчур В.Й. Сучасний погляд на доклінічне вивчення антипаркінсонічних засобів // Ліки. – 2007. - № 3-4. – С. 3-11.

6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдинова – К: Авіцена, 2002. – 155 с.

7. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.



**М.В. Шепетько,  
А.І. Соловійов**

## **ПАРАДОКСАЛЬНЕ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТІВ ЛІПОСОМ: ПОСИЛЕННЯ КАТЕХОЛАМІНОВОЇ ВАЗОКОНСТРИКЦІЇ ТА ГІПОТЕНЗИВНА ДІЯ**

ДУ «Інститут фармакології та токсикології» АМНУ  
м. Київ

**Ключові слова:** ліпосоми,  
фосфоліпіди, адренорецептори,  
адреноміметики,  
адреноблокатори, модуляція  
ефекту

**Key words:** liposomes,  
phospholipids, adrenoceptors,  
adrenergic agonist, and antagonists,  
modulation of effects

**Резюме.** Известно, что липосомы оказывают антигипертензивный эффект. В то же время, адренорецепторы являются липидозависимыми структурами. В данном исследовании рассматривается изменение сосудистой реактивности при помощи фосфолипидов. Мы изучали спонтанную активность воротной вены крысы в ответ на введение адренергических агонистов и антагонистов различной рецепторной направленности в присутствии и отсутствии фосфатидилхолиновых липосом (100 мкг/мл). Показано, что реакции воротной вены крыс на комбинированное введение фосфатидилхолиновых липосом и адренергически активных веществ имеют ряд особенностей, заключающихся в повышении величины максимальной реакции для альфа-адреномиметиков и для бета-адреноблокаторов. Наиболее значительное влияние липосомы продемонстрировали в отношении эффектов фенилэфрина и адреналина и для блокатора бета-адренорецепторов пропранолола. Величина их максимальной реакции увеличилась на  $71,34 \pm 10,7\%$ ,  $70,85 \pm 12,2\%$  и  $99,5 \pm 28,3\%$ . Таким образом, фосфатидилхолиновые липосомы усиливают ответы воротной вены на агонистов альфа-адренорецепторов и антагонистов бета-адренорецепторов. Весьма вероятно, что, вопреки их способности усиливать действие катехоламинов, с вазоконстрикторным действием, липосомы оказывают антигипертензивный эффект благодаря механизму, схожему с симпатомиметической активностью бета-блокаторов. Данное явление можно использовать в клинической фармакологии для разработки методов преодоления толерантности к бета-блокаторам.

**Summary.** It is well known that liposomes exert hypotensive action. The aim of this study was to clarify whether phosphatidylcholine liposomes are able to exert influence on vascular adrenoceptor responses. In this work spontaneous contractile activity of rat portal vein treated with different alpha- and beta-adrenoceptors agonists and antagonists, with and without phosphatidylcholine liposomes (100 mkg/ml) was studied. The most substantial effect was demonstrated by liposomes as for phenylephrine and adrenalin-epinephrine and for a blocker of beta-adrenoceptors-propranolol. Maximal response of  $\beta$ -adrenoceptors increased by  $71,34 \pm 10,7\%$ ,  $70,85 \pm 12,2\%$  and  $99,5 \pm 28,3\%$  respectively. Thus, phosphatidylcholine liposomes enhance alpha-agonist-induced responses, as well as reaction for beta-antagonist in rat portal vein. It is likely that, despite their ability to enhance catecholamines action, which general vasoconstriction action, liposomes possess hypotensive effect due to mechanism similar to intrinsic sympathomimetic activity of beta-adrenoceptor blocking drugs. A given phenomenon may be used in clinical pharmacology for development of methods of overcoming of tolerance to beta-blockers.

Відомо, що фосфоліпідні везикули (ліпосоми) найчастіше використовують як носій для транспорту біологічно активних молекул до органів та клітин- мішеней. Але одна з важливих влас-

тивостей ліпосомального носія полягає в тому, що ліпосоми самі по собі не є біологічно інертним матеріалом. Множинні самостійні ефекти ліпосом комбінуються з ефектами лі-

карської речовини, що виражається в посиленні або послабленні останніх.

Відносно ефектів ліпосом складається дещо парадоксальна ситуація. З одного боку, численні літературні джерела указують на антигіпертензивний ефект ліпосом [2, 14] і, зокрема, препарату ліпін [5]. З іншого боку, ряд дослідників у своїх роботах демонструють, що ліпосоми посилюють дію катехоламінів [1, 3, 4], основним ефектом яких є вазоконстрикція, що дещо суперечить антигіпертензивній дії. Разом із цим, відомо, що під впливом бета-адреноблокаторів, безперечно ефективних при артеріальній гіпертензії, також відбувається підвищення рівня катехоламінів [10, 17].

Метою даної роботи було виявлення здатності фосфоліпідних ліпосом модулювати адренергічні реакції у гладких м'язах судинної стінки, а також уточнити уявлення про роль фосфоліпідів у функціонуванні адренергічних рецепторів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

*Методика реєстрації скоротливої активності.* Досліди виконані на ізольованих препаратах ворітних вен (n=16) дорослих шурів-самців лінії Вістар вагою 250-300 г. Ворітна вена щура є адекватною моделлю резистивних судин і підходить як тест-об'єкт для вивчення адренорецепторів [18]. Застосована методика реєстрації скоротливої активності що була детально описана в роботі [7]. Реєстрували реакції ворітної вени на фенілефрин, клонідин та адреналін (агоністи альфа(1)-, альфа(2)-, альфа(1,2)-адренорецепторів, відповідно), празозин, (антагоністи альфа(1)-адренорецепторів), а також на добутамін (агоністи бета(1)-адренорецепторів), атенолол, бутоксамін та пропранолол (антагоністи бета(1)-, бета(2)-, та бета(1,2)-адренорецепторів) в присутності ліпосом (100 мкг/мл) та їх відсутності у буферному розчині.

Для побудови кривих доза-ефект використовувався ряд послідовних концентрацій ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$  моль/л) для кожного з агоністів і антагоністів. Тривалість експозиції для кожної з концентрацій становила 3-5 хв.

*Методика отримання ліпосом.* Незаповнені фосфатидилхолінові ліпосоми були отримані шляхом висушування 10 % спиртового розчину лецитину на вакуумному випаровувачі з подальшим додаванням ізотонічного розчину NaCl та обробкою отриманої суспензії на ультразвуковому дезінтеграторі при частоті 22 КГц протягом 3 хв. Концентрація ліпосом у розчині (на основі розчину Кребса), що перфузував, становила 100 мкг/мл.

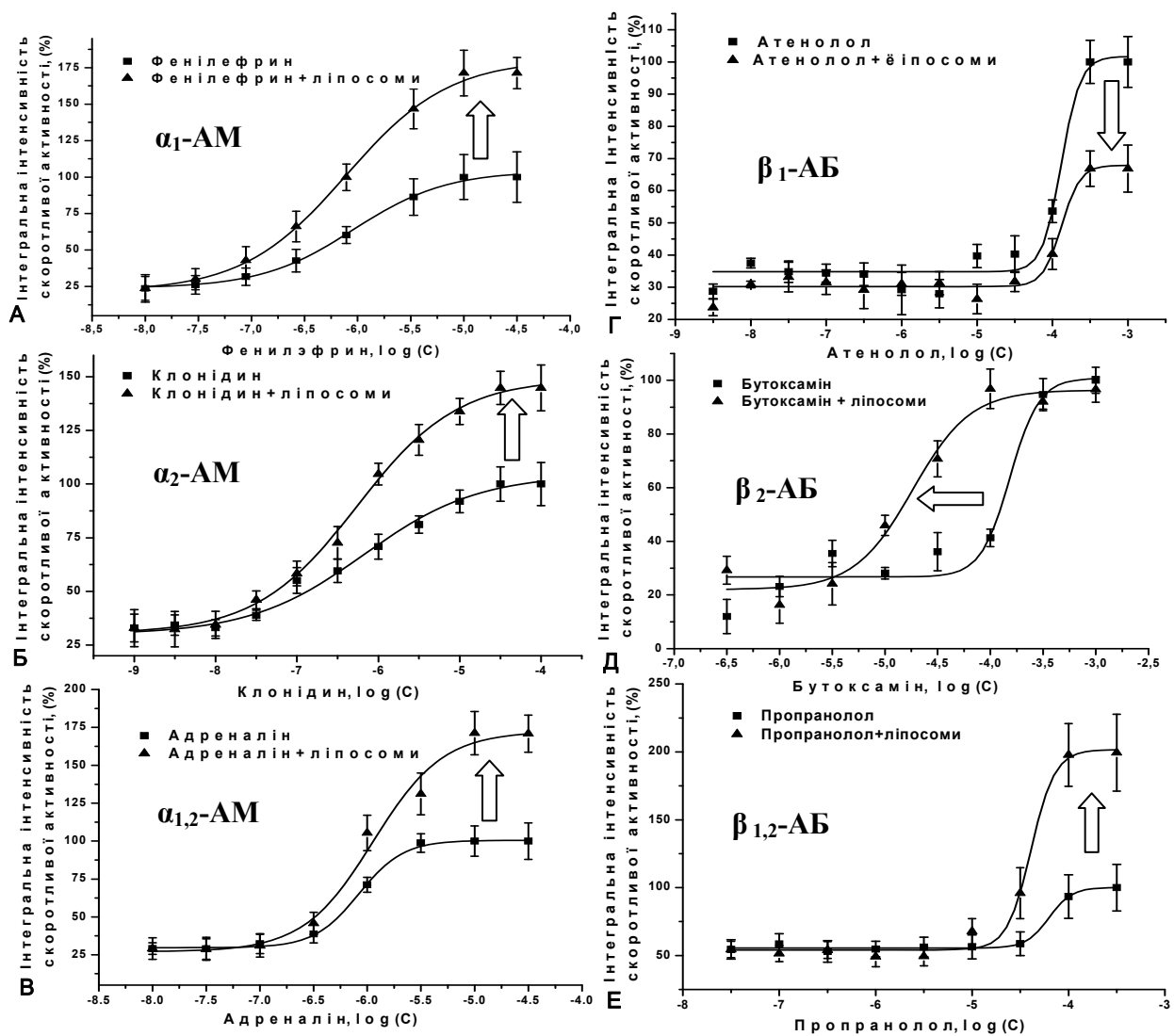
*Розрахунки.* Індивідуальні відповіді ізольованих ворітних вен на фармакологічні впливи при різних концентраціях оцінювали шляхом порівняння «інтегральної інтенсивності скоротливої активності» (ПА), за методикою, що описана в [12, 13]. Даний показник був використаний у зв'язку з варіабельністю частоти та амплітуди спонтанних скорочень ворітної вени. ПА є зведеним показником, що включає частоту, амплітуду та величину базального тону, чисельно дорівнює площі під кривою «сила скорочення (F) – час (t)» і відображає роботу, що виконана м'язом. ПА в присутності ліпосом порівнювали з рівнем активності у відсутності ліпосом шляхом побудови кривих залежності ПА (%) від концентрації речовини ( $\log M$ ).

*Реактиви.* У дослідах використовували фенілефрин, клонідин, адреналін, атенолол, бутоксамін, празозин та пропранолол (всі перераховані вище реактиви фірми Sigma, США), добутамін ("Гріндекс", Латвія), лецитин ("Біолек", Україна).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При спробі побудувати криву доза-ефект для зростаючих концентрацій ліпосом (від 20 до 1280 мкг/мл) нами було виявлено, що ліпосоми на спонтанну активність ворітної вени впливають не дозозалежним, а пороговим чином. Після досягнення порогової концентрації в 100 мкг/мл подальшої зміни ефекту не відбувалося. Дана концентрація ліпосом була обрана як робоча для всіх наступних дослідів. Реакції ворітної вени на адренергічні агоністи та антагоністи, що була оброблена ліпосомами, відрізнялися від ефектів інтактних тканин низкою особливостей, специфічних для кожного з типів сполук. Результати дослідження впливу ліпосом на ефекти адреноміметиків та блокаторів надані на рисунку 1.

При порівнянні дії ліпосом за величиною максимальної відповіді ( $E_{max}$ ), найбільша їх активність відмічена по відношенню до ефектів альфа(1)-АМ фенілефрину (збільшення на  $71,34 \pm 10,7\%$ ) та неселективного альфа(1,2)-АМ адреналіну (збільшення на  $70,85 \pm 12,2\%$ ), і дещо менша активність для альфа-(2)-АМ клонідину (збільшення на  $44,80 \pm 4,7\%$ ). Також значні зміни величини максимальної реакції відмічено при комбінованій дії ліпосом та бета(1)-АБ атенололу (2-кратне зниження  $E_{max}$ ), (Рис 2). За даним критерієм ліпосоми не виявили активності по відношенню до бета(2)-АБ і достовірно підвищили значення  $E_{max}$  для пропранололу (збільшення удвічі) (рис 2).



**Рис.1. Вплив ліпосом (100 мкг/мл) на залежність доза-ефект для адренергічних агоністів та антагоністів різної рецепторної спрямованості на гладком'язових клітинах v. Portae (n=6; p<0,05 для кожного з дослідів)**

Примітки: стрілкою показаний напрямок зміщення кривої доза-ефект після введення ліпосом. Позначення: АМ – адреноміметик; АБ – адреноблокатор

Порівнюючи напрямок зсуву кривих доза-ефект, необхідно відмітити, що дія ліпосом на ефекти агоністів всіх типів альфа-АР проявлялася зміщенням кривої доза-ефект вліво (рис. 1). Найбільш значний зсув кривої доза-ефект вліво відбувався для ефектів бета(2)-АБ (рис. 1 Д), причому величина  $E_{max}$ , достовірно не змінювалася (рис. 1).

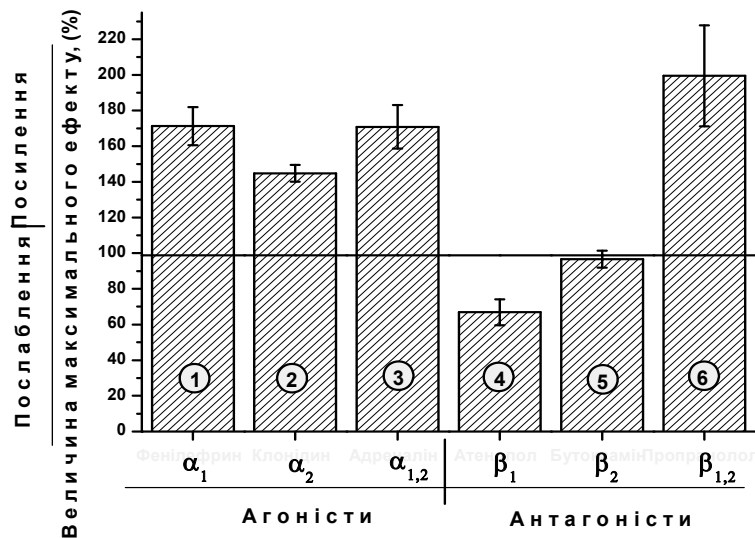
Таким чином, при аналізі дії ліпосом по відношенню до адренергічно активних сполук можна помітити певну систему в змінах. Найбільш очевидними змінами, що відбуваються під впливом ліпосом, є: посилення відповідей альфа-АМ (на підставі зниження  $EC_{50}$  та збільшення їх  $E_{max}$ ), а також посилення відповідей для неселективного блокатора бета-адренорецепторів.

Для визначення походження модулюючого ефекту нами була проведена наступна серія дослідів, у яких дане явище було відтворено в умовах блокади АР. Вивчення характеристик агоністу, виміряних у присутності антагоністу, широко застосовується для класифікації (рецепторної спрямованості дії речовини).

Установлено, що агоніст альфа-АР фенілефрин стимулює спонтанну скоротливу активність ворітної вени дозозалежним чином з  $EC_{50}$   $1,84 \times 10^{-6} \pm 2,81 \times 10^{-7}$  моль/л. У присутності  $1,27 \times 10^{-4}$  ( $ED_{50}$ ) антагоністу бета-адренорецепторів атенололу,  $EC_{50}$  для фенілефрину збільшилася до  $1,25 \times 10^{-6} \pm 2,77 \times 10^{-7}$  (рис. 3 Б). Додавання ліпосом не викликало достовірних змін (рис. 3 Б), характерних для ефекту фені-

ефрину під впливом ліпосом у відсутності бета-блокатора (рис. 3 А). Тому можна констатувати відсутність зсуву кривої доза-ефект для альфа-

агоністу фенілефрину під дією ліпосом в умовах блокади бета-адренорецепторів.

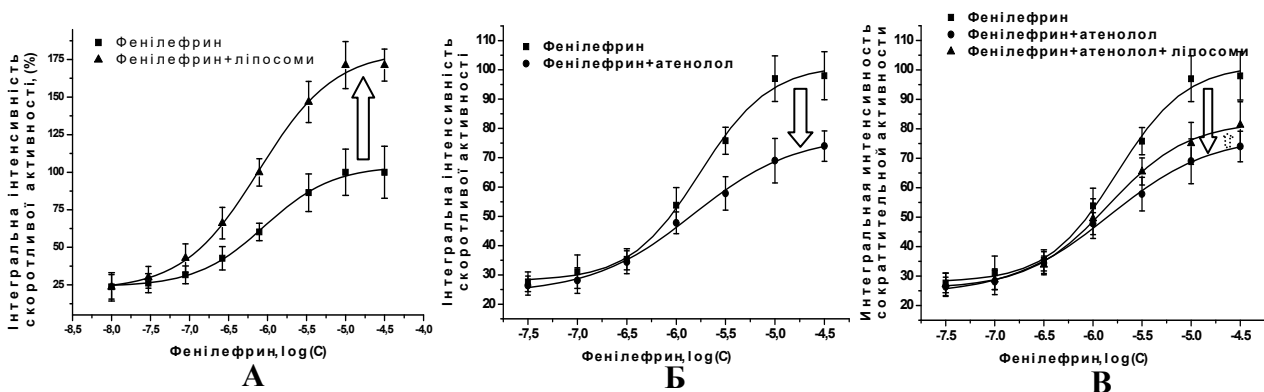


**Рис. 2.** Зміни величини максимальної реакції під впливом ліпосом (100 мкг/мл) для адренергічних агоністів та антагоністів різної рецепторної спрямованості. Значення вище за 100 вказують на посилення реакції, нижче – на послаблення. (n=6; p<0,05 в кожному з дослідів). Позначення: 1- фенілефрин; 2- клонідин; 3- адреналін; 4- атенолол; 5- бутоксамін; 6- пропранолол

На відміну від попереднього досліду, ми спостерігали зсув кривої доза-ефект для агоністу бета-АР в умовах блокади альфа-АР. Так, агоніст бета-АР добутамін викликав посилення спонтанної скоротливої активності ворітної вени дозозалежним чином з  $EC_{50}$   $4,36 \times 10^{-5} \pm 1,85 \times 10^{-6}$  моль/л.

У присутності  $1,41 \times 10^{-5} \pm 1,71 \times 10^{-6}$  ( $EC_{50}$ ) блокатору альфа-АР празозину  $EC_{50}$  фенілефрину зменшувалася до  $5,34 \times 10^{-5} \pm 1,65 \times 10^{-6}$ .

Додавання ліпосом викликало збільшення  $EC_{50}$  фенілефрину до  $4,76 \times 10^{-5} \pm 1,15 \times 10^{-6}$ . Тобто можна заключити, що зсув кривої доза-ефект для добутаміну, що відбувається під впливом ліпосом (Рис. 4 А), не блокується антагоністом альфа-АР (Рис. 3 В). Одночасно також спостерігалися відповідні зміни величини максимальної реакції.



**Рис. 3.** Залежність доза – ефект для фенілефрину (А) , на фоні атенололу у відсутності (Б), у присутності ліпосом (В) на гладком'язових клітинах v. Portae (n=6; p>0,05 для кожного з дослідів)



Точки прикладення модифікуючого ефекту фосфоліпідів залишаються недостатньо вивченими. У літературі ми знайшли кілька можливих пояснень отриманому явищу: а) вплив на посилення вивільнення катехоламінів; б) вплив на up-/down-регуляцію адренорецепторів; в) вплив на конформацію активного центру ре-

цептора; г) алостерична модуляція рецепторів; д) збільшення ефективності ліганда; е) зміна внутрішньої симпатоміметичної активності. Перераховані можливі механізми більш детально були розглянуті в роботі [6]. Більш детально хотілося б зупинитись на механізмах, що, можливо, поєднують наші спостереження.

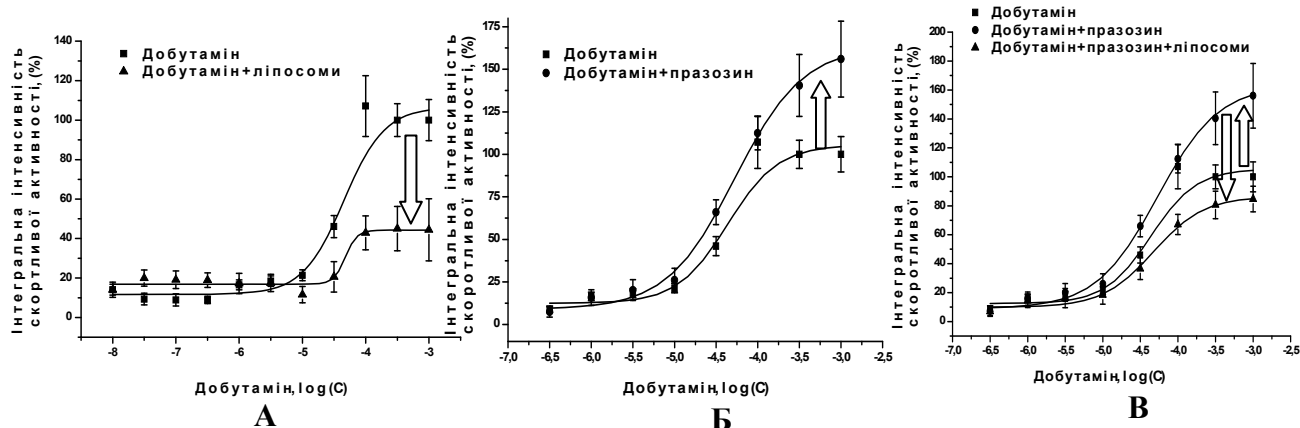


Рис. 4. Залежність доза – ефект для добутаміну (А), на фоні празозину у відсутності ліпосом (Б), у присутності ліпосом (В) на гладком’язових клітинах *v. Portae* (n=6; p>0,05 для кожного з дослідів)

Збільшення відповіді тканини на адреналіноподібні речовини може відбуватися в результаті посилення вивільнення запасів ендогенних катехоламінів. Відомо, що секреторні гранули медиатора під впливом нервового імпульсу вивільняються шляхом екзоцитозу із синаптичних пухирців [11]. Збудження закінчень адренергічних аксонів приводить до злиття мембрани деяких везикул із пресинаптичною мембраною аксону, після чого місце злиття розчиняється, вміст везикули вивільняється в синаптичну щілину [15]. Ліпосоми можуть сприяти злиттю синаптичних пухирців з пресинаптичною мембраною і цим збільшувати вивільнення медиатора. Але в такому випадку логічно очікувати, що ліпосоми самостійно будуть спричиняти адреналіноподібний ефект.

З іншого боку, відомо, що down-регуляція адренорецепторів відбувається у секвеструючих везикулах, що відокремлюють їх від поверхні плазматичної мембрани. Тому також цілком імовірно, що ліпосоми сприяють злиттю мембрани подібних везикул з постсинаптичною мембраною, після чого вміст везикули – на цей раз рецептор – з’являється на поверхні мембрани. Ресенситизація (up-регуляція) проявляється паралельним зміщенням кривої доза-ефект вліво [8], (як у випадку з бета(2)-АБ). Тобто, ліпосоми

можуть забезпечувати злиття секвеструючих везикул із мембраною, тим самим збільшуючи число активних рецепторів.

Встановлено, що ряд альфа-АБ та майже всі бета-АБ володіють постсинаптичною адреноміметичною дією, яка зберігається при спустошенні депо катехоламінів та може бути поясненою тільки наявністю у адреноблокаторів прямого катехоламіноподібного впливу на адренорецептори клітин виконавчих органів. Вищеподане явище позначається терміном «внутрішня симпатоміметична активність» (ВСА). ВСА – здатність блокаторів не тільки блокувати адренорецептори, але і частково стимулювати їх. Установлено, що така активність може бути спрямована на певний підтип адренорецепторів (селективна ВСА) або ж на обидва підтипи адренорецепторів (неселективна ВСА). Доречно зауважити, що завдяки ВСА пояснюється антигіпертензивний ефект бета-блокаторів [9, 17]. Не виключено, що 2-кратне підвищення величини максимальної реакції для бета-блокатора пропранололу та одночасне збільшення сили дії альфа-адреноміметиків під впливом фосфоліпідів, що продемонстровано в даному дослідженні, відбувається за рахунок зміни ВСА.

Значення даного спостереження украй клінічно важливе, оскільки не виключено, що за

допомогою ліпосом відбувається посилення скорочення гладких м'язів судин для базового рівня катехоламінів крові, що запускає компенсаторні механізми, які приводять до зменшення артеріального тиску (як результат рефлексу на підвищення кров'яного тиску з барорецепторів дуги аорти та каротидного синусу). І, якщо на системному рівні таке явище може бути пояснене рефлекторними впливами, то на рівні ізольованої судини цей механізм ще потребує встановлення. Однак, незалежно від механізму, дане явище можна використовувати у клінічній фармакології для розробки методів подолання толерантності до бета-блокаторів. До того ж, адреналінсенсibiliзуюча дія ліпосом змушує припускати в них антидепресивний ефект. Також дані, отримані в дослідженні, необхідно врахувати при розробці ліпосомальних форм адренергічно активних препаратів, оскільки ефекти носія можуть суттєво позначитися на активності доставляємої речовини, що доставляється.

### ВИСНОВКИ

1. Фосфоліпіди беруть участь у модифікації активності адренорецепторних систем, що необ-

хідно враховувати при розробці ліпосомальних форм адренергічно активних препаратів.

2. Комбіноване введення фосфатидилхолінових ліпосом та адренергічно активних сполук виражається посиленням відповідей ворітної вени щурів на агоністів альфа-адренорецепторів, а також антагоністів бета-адренорецепторів.

3. Модулюючий ефект для агоністів-альфа-адренорецепторів, що відбувається під впливом ліпосом, блокується антагоністом бета-адренорецепторів.

4. Модулюючий ефект для агоністів-бета-адренорецепторів, що відбувається під впливом ліпосом, не блокується антагоністом альфа-адренорецепторів.

5. Антигіпертензивний ефект ліпосом, очевидно, пов'язаний саме з їх здатністю посилювати дію катехоламінів. За схожим механізмом діють блокатори бета-адренорецепторів, які сприяють викиду катехоламінів, але за рахунок рефлексу з барорецепторів аорти та каротидного синуса викликають зниження ЧСС і, як наслідок, знижують кров'яний тиск.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние норадреналина заключенного в липосомы, на кардиогемодинамические показатели в условиях блокады адренергических рецепторов / А. В. Стефанов, А. В. Дмитриева, В. К. Лишко и др. // Докл. АН СССР. – 1983. – Т. 268, №5. – С.1270–1273.

2. Изменения сократительной сосудистой функции при артериальной гипертензии и их коррекция при помощи фосфатидилхолиновых липосом / А. И. Соловьев, С. М. Тишкин, А. С. Хромов и др. // Физиол. журн. – 2002. – Т.48, №6. – С.11–18.

3. Применение липосомальной формы адреналина для коррекции гипоксии нагрузки / В. Р. Тютюник, В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйленко и др. // Физ. культура: наука и практика. – 1984. – №2. – С. 42–45.

4. Стефанов А. В. Об особенностях действия НА заключенного в липосомы, на системное артериальное давление / А. В. Стефанов, М. И. Гуревич, А. В. Дмитриева и др. // Физиол. журн. – 1980. – Т.26, № 1. – С.20–26.

5. Ткачук О.И. Экспериментальне обґрунтування гіпотензивної дії ліпіну // Вісник фармації. – 1998. – №2(18). – С.119–120.

6. Шепетько М. В. Модулююча дія екзогенних фосфоліпідів на ефекти адренотропних сполук // Матеріали II Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини "Дискусійні питання діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб". – К., 2008. – 243–250с.

7. Шепетько М. В., Соловьев А.І. Фосфатидилхолінові липосоми підсилюють альфа-адренергічні

відповіді спонтанно-активної ворітної вени // Ліки.- 2007. – №5–6. – с.110–116.

8. Benediktsdottir V. E., Curvers J., Gudbjarnason S. Time course of alterations in phospholipid fatty acids and number of beta-adrenoceptors in the rat heart during adrenergic stimulation in vivo // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – Vol.31. – P.1105–1115.

9. Hamilton T.C., Chapman V. Intrinsic sympathomimetic activity of beta-adrenoceptor blocking drugs at cardiac and vascular beta-adrenoceptors // Life Sci. – 1978. – Vol.23 N 8. – P.813–819.

10. Koganei H., Kimura T., Satoh S. Effects of beta adrenoceptor agonists and antagonists on adrenal catecholamine release in response to splanchnic nerve stimulation in anesthetized dogs: role of beta-1 and beta-2 adrenoceptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol.273 N 3. – P.1337. – 1344.

11. Lucy J.A. The fusion of biological membranes // Nature. –1970. –Vol.227, N 5260. –P.815–817.

12. Phillip M. Neomycin inhibition of hormon-stimulated smooth muscle contractions in myometrial tissue // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1994. – Vol.205. – P.245–250.

13. Phillip M., Basa A. The effects of ruthenium red an inhibitor of calcium-induced release on basic myometrial contractions // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol.221. – P.656–661.

14. Phospholipid vesicles (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic aorta from spontaneously hypertensive rats / A.I.

Soloviev, A.V. Stefanov, O.V. Bazilyuk et al. // J. Hypertens. 1993. – Vol.11, N6. – P.623–627.

15. Smith A. D. Cellular control of the uptake, storage and release of noradrenaline in sympathetic nerves // Biochem. Soc. Symp. – 1972. – Vol.36. –P.103–131.

16. Sugawara K., Takami N., Maemura S. Beta-adrenoceptor blocking agents release catecholamines from rat adrenal medulla // Eur. J. Pharmacol. – 1980. – Vol.62 N 4. – P.287–295.

17. Van Zwieten P. A. From alpha and beta to I1: an overview of sympathetic receptors involved in blood pressure control targets for drug treatment Pieter Van Zwieten // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1996. – Vol.27. – P.S5–S10.

18. Vidal-Beretervide K., Castaneda L. The isolated rat portal vein as a model for studying beta-adrenoceptor agonists and antagonists // J. Auton. Pharmacol. – 1988. – Vol.8, N 3. – P 173–180.



УДК 615.217-5:615.038:616.8-009.624

*В.І. Опришко*

## **ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ТРАМАДОЛУ І ДРОТАВЕРИНУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоелектрофізіології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)*

**Ключові слова:** трамадол, дротаверин, міжцентральні відносини, збудливість

**Key words:** tramadol, drotaverinum, intercentral interactions, excitability

**Резюме.** В опытах на кроликах с имплантированными в различные отделы мозга электродами установлена структурно-функциональная картина действия трамадола и дротаверина. Показано, что комбинированный препарат вызывает торможение ноцицептивных структур мозга более выраженное, чем его ингредиенты. Снижалась возбудимость ретикулярной формации и ее кондиционирующее влияние на дорзальный гиппокамп, дорзомедиальную миндалину и неокортекс. Уменьшалась возбудимость центрального серого вещества.

**Summary.** In experiences on rabbits with the electrodes implanted in various parts of the brain, the structurally functional pattern of tramadol and drotaverinum action is established. It is shown, that the combined drug invokes inhibition of the nociceptive brain frames more expressively than its ingredients. Excitability of the reticular formation (RF) and its conditioning influence on dorsal hippocampus (DH), dorso-medial amigdalla (DMA) and on the neocortex was decreasing. Excitability of the central grey substance dropped.

Проблема болю та аналгезії зберігає актуальність і в ХХІ сторіччі. Незважаючи на значний прогрес в цій галузі, широкий фармакодинамічний спектр й залучення різноманітних систем в процес медикаментозної аналгезії, в цілому ряді випадків обставини не дають можливості радикального усунення болю [13,14,12]. Одним із найбільш розповсюджених анальгетиків є трамадол. Трамадол має подвійний механізм дії: він є агоністом опіатних мю-рецепторів, а також активує неопіодні протибольові системи (норадренергічну та серотонінергічну), у зв'язку з чим пригнічує передачу больових імпульсів на спинальному рівні. Аналгезія з'являється вже через 10-15 хвилин після введення препарату і

досягає максимуму на 60-й хвилині у щурів та мишей. Вона триває 2-4 години як при термічному, так і при електробольовому подразненні [4]. За даними досліджень залежності та звикання, трамадол можна віднести до групи сильних знеболюючих засобів з невеликим наркогенним потенціалом [11,9]. Позитивні властивості трамадолу не виключають повністю спільних для наркотичних анальгетиків недоліків, і в першу чергу - здатність викликати звикання та пристрасть. У зв'язку з цим має значення пошук препаратів, комбінація з якими дозволила б зменшити дозу трамадолу.

Для лікування больового синдрому більш сильної інтенсивності, в тому числі пов'язаного

зі спазмом гладеньких м'язів різної локалізації, необхідно розробити спеціальні комбінації лікарських засобів.

З цією метою нами запропоновано комбінований засіб трамадолу з сильним спазмолітиком дротаверином. Раціональне застосування нової комбінації вимагає вивчення її дії, в тому числі, особливості втручання в баланс ноци- та антиноцицептивної системи і функціональний стан мозкових структур, що відповідають за ці процеси.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Досліди було проведено на 15 кроликах із хронічно імплантованими в структури головного мозку електродами. Тварини утримувалися в стандартних умовах віварію [10]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [3].

Збудливість мозкових утворень визначали за співвідношенням первинних компонентів відповідних поведінкових реакцій, що розвивалися при пороговій електричній стимуляції цих структур, й супроводжуваних їх змін біоелектричної активності (розряди післядії для фронтальної кори, дорзального гіпокампу й дорзомедіальної мигдалини, реакція активації для ретикулярної формації й центральної сірої речовини) [2,8,7]. Інтрацентральні взаємовідносини структур головного мозку виявляли по

зміненню порогу збудливості однієї структури після попереднього кондиціонуючого підпорогового (сила току на 15-20% нижче порогової) подразнення іншої [1,5]. Досліди проводилися на тваринах, які знаходилися в умовах вільної поведінки. Функціональна перебудова головного мозку при введенні препаратів визначала характер цілісних реакцій організму та, перш за все, рівень знеболення, рухову активність, емоційне реагування, пам'ять.

Досліджувані препарати вводилися внутрішньоочеревинно. Трамадол ("Здоров'я народу", Україна) вивчали в дозі 20 мг/кг, дротаверин (КМП, Україна) в дозі 10 мг/кг.

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [6].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати дослідів надані в таблиці 1, 2, на рисунку 1.

У вихідному стані поріг збудливості дорзального гіпокампу (ДГ) при його електричному подразненні складав 120±10,33 мкА, дорзомедіального мигдалика (ДММ) - 190±6,3 мкА, ретикулярної формації середнього мозку - 102±4,2 мкА, фронтальної кори (ФК) - 95±3,37 мкА, центральної сірої речовини периакведуктальної зони (ЦСР) - 185±3,1 мкА.

*Таблиця 1*

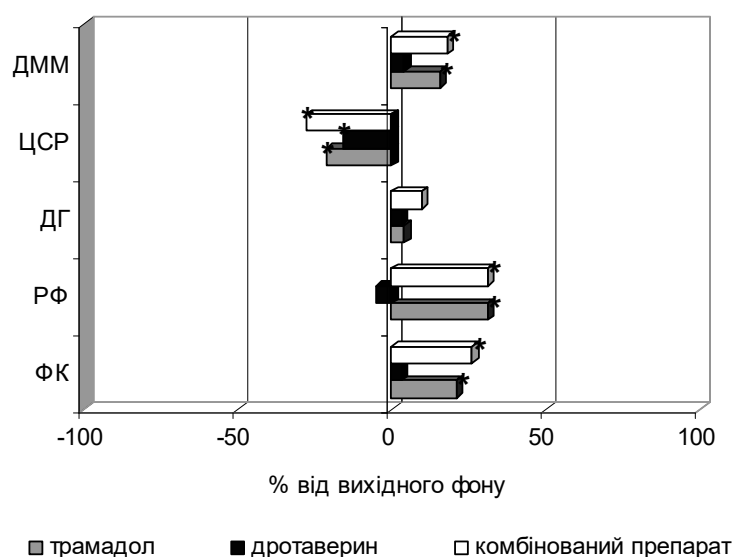
**Вплив комбінованого препарату, трамадолу і дротаверину на поріг збудливості структур головного мозку у кролів**

Препарати	Стат. показник	ФК	РФ	ДГ	ЦСР	ДММ
Вихідний стан	М	95,5	102,0	120,5	185	190
	m	3,37	4,2	10,33	3,1	6,3
Трамадол (20 мг/кг)	М	115	140,5	125	146,1	220
	m	5,4	4,2	9,3	4,8	4,5
Дротаверин (10 мг/кг)	М	98,5	97	124	150,7	198
	m	10,4	7,8	6,3	5,2	7,8
Комбінований препарат (30 мг/кг)	М	120	134	132	133,6	224
	m	3,64	3,7	6,82	4,2	5,8

Примітка: \*- p<0,05 (відмінності достовірні у порівнянні з вихідним станом), „+” – підвищення, „-” – пониження

Встановлено, що комбінований препарат при введенні інтактним кролям зменшував збудливість усіх піддослідних структур у різному ступені. Найбільш сильний депримуєчий ефект при цьому виявлявся по відношенню до РФ (на 31,37%, (P<0,05)), менш пригнічувалась ФК (на

26,3%, (P<0,05)). Спостерігалось зниження рівня збудливості ДММ на 18,9 % (P<0,05) та пригнічення ЦСР – на 27,8 % (P<0,05). У впливі на ДГ намітилася тільки тенденція до пригнічуючого ефекту.



### Зміни збудливості структур головного мозку у кролів при введенні комбінованого препарату, що містить трамадол й дротаверин

Примітка: ФК – фронтальна кора; РФ – ретикулярна формація; ДГ – дорзальний гіпокамп; ДММ – дорзомедіальна мигдаліна; ЦСР – центральна сіра речовина. Збудливість структур головного мозку кролика дана в процентах до початкового стану, котрий прийнятий за 100%, \* - відмінність вірогідна (P<0,05)

Препарат порівняння, інгредієнт суміші, трамадол, після одноразового внутрішньоочеревинного введення діяв однонаправлено. Він також викликав депримуєчий ефект по відношенню до ноцицептивних структур, знижуючи рівень збудливості фронтальної зони кори (на 21,05%, (P<0,05)), ДММ (на 15,8%, (P<0,05)),

пригнічував активуючу структуру мозку – РФ (на 31,37%, (P<0,05)). Він слабкіше від комбінованого засобу пригнічував ЦСР на 17,5% (P<0,05). Інший інгредієнт комбінації – дротаверин викликав зниження збудливості ЦСР, не змінюючи вірогідно збудливість інших структур головного мозку кролів.

Таблиця 2

### Вплив комбінованого препарату, трамадолу та дротаверину на характер інтрацентральных відносин між структурами головного мозку у кролів

Кондиціонуюче подразнення	Структури головного мозку							
	ретикулярна формація (РФ)			фронтальна кора (ФК)	дорзомедіальна мигдаліна (ДММ)	дорзальний гіпокамп		
Тестуюче подразнення Стан тварини	ФК	ДММ	ДГ	ДГ	РФ	ФК	РФ	ФК
Початковий стан	+17,91*	-9	-12,08	-22*	-28,6*	-9	+16,9*	-2,24
Трамадол (20 мг/кг)	-10,95**	-30,3**	+16,25*	-8,75*	-13*	-9,77	-15,16*	-4,23
Початковий стан	+18,49	-10,1	-18,3*	-23,06*	-22,8*	-17,98*	-14,8	-2,78
Дротаверин (10 мг/кг)	+17,3	-7,0	-19,6	-21,2*	-20,17*	-16,04*	-6,89	+5,1
Початковий стан	+22,6*	-37,3*	-27,54*	-15,85	-13,78*	-9,62	-10,22	-1,42
Комбінований препарат (30мг/кг)	-13,07**	-28,62*	-12,37**	0	-15,65*	-0,38	-17,83*	-5

Примітка: зміни дані в процентах від початкових величин збудливості; (+) – активуючий вплив однієї структури на рівень збудливості іншої; (-) – гальмівний вплив однієї структури на рівень збудливості іншої. \* - відмінності вірогідні (p<0,05) при порівнянні зі збудливістю до нанесення кондиціонуючого подразнення, \*\* - відмінності вірогідні у порівнянні з початковим станом

При вивченні міжцентральных взаємовідносин було встановлено, що в початковому стані між усіма структурами спостерігалось взаємне реципркне гальмування, за виключенням відносин між РФ середнього мозку й ФК. Попередня підпорогова стимуляція мезенцефалічної РФ викликала зниження порога збудливості ФК. Неокортекс, у свою чергу, спричиняв гальмівний вплив на ФК. Результати наведені в таблиці 2.

Аналізуючи в наших умовах експерименту зміни у характері інтрацентральных взаємовідносин після введення комбінації препарату трамадолу з дротаверином, визначали послаблення активуючого впливу РФ на ФК (в 2,7 раза) й усунення кортикофугального гальмівного впливу ФК на дорзальний гіпокамп (ДГ). При цьому зменшувався депримууючий вплив мезенцефалічної РФ на ДГ (у 2,23 раза).

Введення трамадолу як монопрепарату послаблювало гальмівний контроль РФ середнього мозку на ДММ й ДГ, зменшувало пригнічуючий вплив ФК на ДГ (в 1,8 раза), а також активуючий вплив РФ на ФК (у 2,3 раза). Трамадол діяв як індиферентна речовина по відношенню до взаємодії між ДГ й ФК, ДММ та ФК. Дротаверин не впливав на внутрішньоцентральні відносини між структурами головного мозку.

Ефективну дію комбінації трамадолу та дротаверину можна пояснити, виходячи з механізму їх анальгетичної дії. Трамадол, як наркотичний анальгетик, впливає на опіатні рецептори антиноцицептивної системи, викликаючи її стимуляцію та пригнічуючи больову імпульсацію сегментарних відділів ЦНС та тонус ноцицептивної системи. В наших експериментах було встановлено, що трамадол викликав зниження збудливості РФ, ФК, ДММ та ЦСР, істотно не впливаючи на ДГ. Така картина збудливості є наслідком характерних міжцентральных взаємовідносин, а саме гальмування РФ призводить до послаблення активності неокортексу та ДММ. Зниження збудливості околородопровідної сірої речовини можна пояснити з точки зору мозаїчності її структури, яка включає нейрони

різної модальності, зв'язані як з ноци-, так і з антиноцицептивною перцепцією. Дію дротаверину можна розглядати у двох аспектах. Могутній спазмолітичний ефект, характерний для дротаверину, є джерелом антиноцицептивної дії при болях вісцерального характеру, у генезі яких основну роль грає спастичне скорочення гладенької мускулатури. Послаблення ноцицептивної імпульсації призводить до змін співвідношення балансу системи болю та антиболю, тобто до анальгетичної дії. Можливо, це знаходить своє відображення у зміні стану окремих структур головного мозку. Зокрема, в наших дослідях воно відбувалося у зниженні збудливості ЦСР. Комплексне застосування дротаверину з трамадом призвело до посилення зсувів, що констатувалося при призначенні монопрепаратів. У цих умовах найбільш значущих змін зазнавала збудливість, динаміка якої свідчить про синергізм дії трамадолу та дротаверину. Більш глибокий аналіз впливу дослідженої нами комбінації на ЦНС простежується при вивченні взаємодії різних структур, тобто міжцентральных відносин. Комплексний препарат здійснював істотний вплив на міжцентральні взаємовідносини РФ та неокортексу, РФ та гіпокампу, РФ та мигдалика. Зниження збудливості РФ супроводжувалося усуненням її активуючої дії на кору великих півкуль та гальмуючого - на структури лімбічної системи мозку.

### ВИСНОВКИ

1. Механізми центральної дії комбінації трамадолу з дротаверином полягають у сумадії ефектів, викликаних у мозкових структурах окремими компонентами суміші.
2. Введення комбінованого препарату супроводжується зниженням збудливості ноцицептивних структур мозку (РФ, ФК, ДММ).
3. Комбінований комплексний препарат призводить до модифікації міжцентральных відносин, знижуючи ступінь змін у ФК, ДГ, ДММ під впливом активації РФ.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бородкин Ю.С., Крауз В.А. Роль интрацентральных и межнейронных отношений в механизме управления краткосрочной памятью // Фармакология и токсикология. – 1972. – № 5. – С. 533 – 537.
2. Волошин М.Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте. – Киев: Наук. думка, 1987. – 192с.
3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Екс-

- перим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108-109.
4. Корекція побічних ефектів наркотичних анальгетиків антиоксидантами / Н.В. Хом'як, В.І. Опришко, О.Ю. Коваленко та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11 (22). – С. 813.
5. Крауз В.А. Взаимоотношения между вентральным и дорзальным гиппокампом при улучшении

и ухудшении краткосрочной памяти // Журн. высшей нервной деятельности. – 1974. – № 1. – С. 33 – 41.

6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2001.- 408с.

7. Лосев Н.А., Томилина Н.В., Бородкин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ отношений между задним гипоталамусом и некоторыми структурами переднего и промежуточного мозга // Фиол. журн. – 1972. - № 2. – С. 187 – 192.

8. Мамчур В.И. Нейрофизиологический анализ механизмов общего обезболивания и экспериментальное обоснование повышения его эффективности: Дис. д-ра мед. наук. – Л., 1988. - 385с.

9. Мамчур В.И., Мамчур В.И., Опрышко В.И., Нефедов А.А. О безопасности применения нового комбинированного препарата трамадола и дрома-

верина // Одеський медичний журнал. – 2006. – №4 (96). – С.17-20.

10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. – Київ: 2002.-155с.

11. Опришко В.І., Мамчур В.Й., Кравченко К.О. Новий комбінований препарат зі знеболюючою та спазмолітичною активністю // Медичні перспективи. – 2007. – Т. XII, №2. – С. 9-13.

12. Трамал. Резюме научных публикаций. – М.: 1985. – 152 с.

13. Goldstein D., Meador-Woodruff J. Opiate receptor: opioid agonist-antagonist effects // Pharmacotherapy.-1991.- Vol.11, N2. – P. 164-167.

14. Millan M. Receptor opioid analgesia // J. Neuropharmacol.- 1990. –Vol. 12, N 6. – P. 199-200, 202-204, 206-607.



УДК 618.14 + 612.73-006:57.086:616-079.4:612.017

**І.С. Шпонька,  
В.О. Потапов,  
М.В. Медведєв,  
Г.С. Гончарова**

## **МІСЦЕ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МЕТОДІВ У ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ ПУХЛИН МАТКИ**

**Ключові слова:** гладком'язові пухлини тіла матки, диференційна діагностика, рецептори до стероїдних гормонів, Ki-67, маркери апоптозу, фактори росту, матриксні металопротеїнази

**Key words:** smooth muscle tumors of the uterine corpus, differential diagnostic, steroid hormones receptors, Ki-67, markers of the apoptosis, growth factors, matrix metalloproteinases

**Резюме.** В статті описані особливості клінічного течення лейоміом і лейомиосарком, ускладнення, пов'язані з цими захворюваннями, їх поширеність і вплив на якість життя і репродуктивну функцію пацієнток. Розглядаються морфологічні властивості доброякісних і злоякісних гладком'язових пухлин тіла матки, що обумовлюють труднощі їх диференціальної діагностики, і пов'язані з цим проблеми раціоналізації терапевтичних підходів. Представлені основні сучасні морфологічні класифікації гладком'язових пухлин тіла матки з різним потенціалом малигнізації. Дана характеристика ряду імуногістохімічних маркерів і можливостей їх використання в диференціально-діагностичному алгоритмі при гладком'язових пухлинах тіла матки.

**Summary.** In the article clinical features of the uterine leiomyomas and leiomyosarcomas complications, linked with these illnesses, their prevalence and effect on the patients' life quality and reproductive function are described. The morphological properties of benign and malignant smooth muscle tumours, which specify difficulties in differential diagnostic and therapeutic problems are considered. The main recent morphological classifications of the uterine smooth muscle tumors with different malignant potential are presented. Characteristics of the immunohistochemical markers variety and abilities of their usage in the differential diagnostic algorithm in case of smooth muscle tumors of the uterine corpus is given.

Лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною жіночої статеві системи, виявляючись у 20-40% жінок репродуктивного

віку [1,2,6,8]. Незважаючи на доброякісний характер, захворювання призводить до значного погіршення якості життя жінок, через його асоці-

ацію з рядом репродуктивних та гінекологічних проблем, зокрема безплідністю, невиношуванням вагітності, тазовим болем та меноррагіями, а також місцевими ускладненнями самого захворювання: інфікуванням, некрозом, народженням міоматозних вузлів [7,8,41].

Захворювання частіше зустрічається у жінок після 30 років, а зважаючи на те, що на даний час в Україні існує тенденція до збільшення середнього віку народження дитини, це становить серйозну соціально-економічну проблему, пов'язану із зниженням загальної народжуваності. Крім того, накопичується все більше даних, що підтверджують факт «помолодіння» пухлини [2, 5]. Це, безумовно, диктує необхідність у більш широкому застосуванні органозберігаючих методів лікування лейоміоми матки, які дозволяють відновити репродуктивну функцію [3, 5].

Незважаючи на розробку ряду нових малоінвазивних методик консервативної терапії міоми матки, золотим стандартом лікування, направленою на відновлення репродуктивної функції, залишається хірургічне втручання – консервативна міомектомія. Нажаль, вона не завжди дає задовільні результати. Фактори, які негативно впливають на результативність міомектомії, це відсутність чітких клінічних та патоморфологічних критеріїв прогнозування рецидивування пухлини в майбутньому, а також майже повна відсутність критеріїв вибору оптимальної реабілітаційної терапії у післяопераційному періоді [4,23,29,31,40]. Крім того, існує багато суперечностей стосовно потенціалу малігнізації пухлини, що має надзвичайну важливість при вирішенні можливостей застосування органозберігаючих методів лікування лейоміоми матки [16,29,47,50,51]. Загальноприйнятною є думка, що ймовірність малігнізації лейоміоми тіла матки дуже низька, але існують дані, що злаякісна трансформація їх у лейоміосаркоми становить 1/3 – 1/2 всіх сарком тіла матки [13, 18]. Також при гістологічному дослідженні зразків тканини матки пацієнток з лейоміосаркомою доволі часто виявляють асоціацію з лейоміомою [12, 40, 50].

Багато авторів пропонує різні варіанти класифікацій гладком'язових пухлин тіла матки, але практика свідчить, що на даний момент в Україні гістологічна діагностика лейоміом обмежується тільки використанням термінів звичайна, атипична та зрідка клітинна лейоміома. Це, ймовірно, є результатом відсутності достовірних даних відносно кореляції між типом лейоміоми та схильністю її до рецидивування в майбутньому, швидкістю росту та можливостями злаякісної трансформації [13,17,49].

Згідно з класифікацією ВООЗ 2003 року, гладком'язові пухлини тіла матки розділяють на такі категорії:

Лейоміосаркома 8890/3:

*Епітеліоїдний варіант 8891/3*

*Міксоїдний варіант 8896/3*

Гладком'язова пухлина з невідомим потенціалом злаякісності 8897/1

Лейоміома: 8890/0; гістологічні варіанти:

*Целюлярна лейоміома 8892/0*

*Епітеліоїдна лейоміома 8891/0*

*Міксоїдна лейоміома 8896/0*

*Атипична лейоміома 8893/0*

*Ліполейоміома 8890/0*

Лейоміома: варіанти росту пухлини:

*Дифузний лейоміоматоз 8890/1*

*Інтравенозний лейоміоматоз 8890/1*

*Доброякісна метастазуюча лейоміома 8898/1* [24, 48].

Крім того, ми вважаємо корисною для практичного застосування гістологічну класифікацію гладком'язових пухлин тіла матки у модифікації Hendrickson M.R., Kempson R.L. завдяки наявності чітких морфологічних критеріїв різних типів пухлин:

1. Лейоміома (зі звичайною або незвичайною гістологічною структурою або типом росту).

*А. Менш ніж два мітози у 10 великих полях зору, з відсутністю атипичних мітозів, некрозів пухлинних клітин, осередків міксоматозу стромы та анапластичних клітин.*

*Б. Менш ніж п'ять мітозів у 10 великих полях зору, якщо пухлина складається з високодиференційованих веретеноподібних гладком'язових клітин без атипії та плеоморфізму.*

2. Гладком'язова пухлина з невідомим потенціалом злаякісності.

*А. Більш ніж 15 мітозів у 10 великих полях зору, якщо пухлина має слабкорозвинену клітинну структуру без клітинної атипії та ядерного плеоморфізму.*

*Б. Від 5 до 10 мітозів у 10 великих полях зору, якщо пухлина складається з великої кількості високо диференційованих веретеноподібних гладком'язових клітин без атипії, анаплазії або плеоморфізму.*

*В. Від 2 до 5 мітозів у 10 великих полях зору, якщо пухлинні клітини демонструють ядерний атипізм, клітинний поліморфізм, трансформацію у велетенські клітини, епітеліоїдну структуру або некротичні зміни.*

*Г. Гладком'язова пухлина з числом мітозів меншим, ніж у вищезазначених випадках, але з наявністю атипичних мітозів та некрозів пухлинних клітин.*



### 3. Лейоміосаркома.

*А. Клітинна гладком'язова пухлина, яка містить більш ніж 10 мітозів у 10 великих полях зору ( зазвичай ядра пухлинних клітин та деякі мітотичні фігури є атиповими).*

*Б. Гладком'язова пухлина тіла матки з клітинною анаплазією, плеоморфізмом, яка містить від 5 до 10 мітозів у 10 великих полях зору.*

*В. Епітеліоїдна гладком'язова пухлина, яка містить від 5 до 10 мітозів у 10 великих полях зору.*

4. Гладком'язова пухлина з підвищеною кількістю мітозів.

Гладком'язова пухлина бідна клітинами або зі звичайною кількістю клітин, або, рідко, багата клітинами, яка складається з клітин зі світлими ядрами та нижнім хроматином, та числом мітозів від 10 до 15 у 10 великих полях зору; мітози не атипові ( практично завжди є дані в анамнезі про вагітність, терапію прогестероном, або це мітотична активність клітин у зоні регенерації).

### 5. Клітинна лейоміома.

Містить значно більшу кількість клітин, ніж оточуючий міометрій.

### 6. Епітеліоїдні гладком'язові пухлини.

*А. Епітеліоїдна лейоміома: епітеліоподібна, світлоклітинна, лейоміобластома, або пухлина має плексиформну структуру та містить менш ніж 2 мітози в 10 великих полях зору.*

*Б. Епітеліоїдна гладком'язова пухлина з невідомим потенціалом злоякісності: такі самі ознаки, що в пункті А, але від 2 до 5 мітозів в 10 великих полях зору.*

*В. Епітеліоїдна лейоміосаркома: такі самі ознаки, що в пункті А, але від 5 до 10 мітозів в 10 великих полях зору.*

### 7. Симпластична (атипова) лейоміома.

Доброякісна гладком'язова пухлина, як ті, що описані у пункті 1, яка містить велетенські клітини, іноді багатоядерні або мультилобулярні, та/або клітини з гіперхромним, часто «забрудненим» або збільшеним ядром [11, 26].

Деякі специфічні субтипи лейоміом, викликають цікавість в плані диференційної діагностики з того приводу, що набувають рис, характерних для злоякісних пухлин [11, 20, 27]. До таких типів відносяться атипова, целюлярна, целюлярна з геморагічним синдромом, так звана «апоплектична», мітотично активна, епітеліоїдна та міксоїдна лейоміома [13]. Атипова (химерна, плеоморфна, симпластична) лейоміома характеризується наявністю клітинної атипії за рахунок присутності дифузно або фокально розташованих клітин з гіперхромними ядрами різного

розміру та форми, інколи декількома ядрами [45].

Целюлярна лейоміома має надзвичайно розвинену клітинну структуру, макроскопічна, гістологічна картина та локалізація пухлини подібні до таких при ендометріальному стромальному вузлі, а в деяких випадках і до саркоми ендометріальної строми низького ступеня злоякісності, завдяки невиразності у останній ядерного поліморфізму та відсутності велетенських клітин [10, 13]. Целюлярна лейоміома з геморагічним синдромом, розвиток якої асоціюється з уживанням оральних контрацептивів або з вагітністю, має ті ж ознаки, що і попередній тип, але з масивними ділянками геморрагій та некрозів, що звичайно є несприятливою ознакою, яка часто зустрічається у злоякісних пухлинах [13]. Мітотично активна лейоміома характеризується підвищеним мітотичним індексом: від 4 до 20 мітозів у 10 полях зору. Епітеліоїдна лейоміома складається переважно з округлих епітеліоподібних клітин зі світлою цитоплазмою, може спостерігатися клітинна атипія, при встановленні діагнозу слід виключити злоякісні пухлини епітеліального походження [11, 35]. Міксоїдна (міксоматозна) лейоміома, розвиток якої часто пов'язаний з вагітністю потребує уважності, тому що поєднання міксоїдної диференціації пухлини з інфільтративним ростом, мітотичною активністю або клітинною атипією є дуже несприятливою прогностичною ознакою [36, 37].

Перелічені вище ознаки різних типів лейоміом становлять труднощі для диференційної діагностики з лейоміосаркомою та іншими пухлинами тіла матки негладком'язового походження, тому що можливості гістологічного дослідження в таких випадках не дозволяють дати однозначну відповідь на питання щодо походження пухлинних клітин та її злоякісного потенціалу, а таким чином ускладнюється вибір терапевтичних заходів [42, 50]. З огляду на це, необхідним є пошук нових діагностичних критеріїв, які допоможуть вирішити ці проблеми.

В основі прогресування будь якої пухлини лежить співвідношення наступних процесів:

проліферація;

апоптоз;

синтез та деструкція екстрацелюлярного матриксу.

Крім того, необхідними умовами прогресування пухлини є:

адекватна васкуляризація (процеси ангиогенезу та васкулогенезу);

сприятливе співвідношення факторів, які підтримують патологічне співвідношення процесів,

згаданих вище (рецептори, гормони, фактори росту).

Поглиблене вивчення на молекулярному рівні патологічних процесів, які обумовлюють прогресування пухлини, можливо, дозволить висвітлити невирішені питання щодо походження пухлинних клітин, темпів та механізмів росту, злоякісного потенціалу пухлини, а також розробити алгоритм диференційної діагностики гладком'язових пухлин тіла матки [4].

### Рецептори до стероїдних гормонів

Гормональна регуляція діяльності клітин міометрію здійснюється за допомогою рецепторів до естрогену (ER), та рецепторів до прогестерону (PR). Це протеїни, які знаходяться у ядрах цих клітин та мають високу здатність вибірково зв'язуватися з відповідними гормонами. Враховуючи, що рецептори зв'язуються зі стероїдами за допомогою специфічних лігандів, вони можуть виявляти високу здатність з'єднуватися з близько спорідненими класами гормонів, тому гормони, що мають високий ступінь спорідненості можуть конкурувати між собою за можливість зв'язатися з відповідним рецептором. Наприклад, E2R може зв'язуватися не тільки з E2 (естрадіолом), але й з E1 (естроном), також як і з синтетичними естрогенами, такими як диетилstilбестрол [38].

Відомо, що ріст лейоміом залежить від гормонального фону жінки, тому що пухлинні клітини містять рецептори до стероїдних гормонів. Лейоміоми швидко ростуть при терапії естрогенами та зменшуються у розмірах при терапії гонадотропін-релізінг-гормонами [9, 21]. Терапія прогестином, прогестероном, кломіфеном, гормонзамінна терапія, вагітність також іноді призводять до швидкого росту лейоміом та можуть провокувати червону дегенерацію пухлини. Естроген не тільки провокує розмноження клітин у тканинах-мішенях, але також індукує експресію рецепторів прогестерону та синтетичних прогестинів, тому експресія рецепторів прогестерону навіть при ER - допомагає ідентифікувати пухлини чутливі до естрогену. Є припущення, що прогестерон є більш важливим прогностичним маркером, тому що, наприклад, серед пацієток з пухлинами молочної залози, значно частіше зустрічається ER-PR+ статус пухлини, ніж ER+PR-. Це може бути результатом того, що рецептори до естрогену, які були присутні у пухлинних клітинах були зв'язані з ендогенним естрогеном [19, 30].

Хоча значущість визначення рівня експресії рецепторів до стероїдних гормонів у гладком'язових пухлинах тіла матки не настільки

досконало вивчена, як у пухлинах молочної залози, деякі висновки були зроблені. Дослідження показали, що лейоміосаркоми тіла матки, як правило, є PR- , у той час як лейоміоми та гладком'язові пухлини з невідомим потенціалом злоякісності в переважній більшості випадків є PR+ пухлинами [28, 30]. Також рівень експресії ER та PR у лейоміомах значно вищий порівняно з міометрієм тієї ж пацієтки [28, 30].

Ці особливості рецепторів до стероїдних гормонів дозволяють визнати доречним оцінювання рівня їхньої експресії у гладком'язових пухлинах тіла матки з метою прогнозу щодо росту пухлини, особливостей перебігу захворювання та гормональної терапії.

Визначення рецепторів до стероїдних гормонів можна проводити за допомогою біохімічного або імуногістохімічного методів. Отримані результати в більшості випадків корелюють між собою, але імуногістохімічний аналіз дає можливість оцінити розподіл та рівень експресії маркерів у пухлинній, а також у оточуючій нормальній тканині. Крім того, біохімічний аналіз може давати хибно-позитивну реакцію, якщо в зразку тканини є нормальний міометрій [13, 34].

### Проліферативна активність (Ki-67)

Антитіло Ki-67 дозволяє ідентифікувати ядерний антиген, що експресується у всіх клітинах, які вийшли з G0 фази мітозу, тобто дає можливість оцінити проліферативний потенціал зразка тканини. Численні дослідження, які порівнювали експресію Ki-67 з іншими прогностичними маркерами, такими як рівень злоякісності, експресією p53 онкопротеїну та експресією рецепторів до стероїдних гормонів, довели, що Ki-67 є незалежним прогностичним маркером. Дослідники радять використовувати клон MIB-1 завдяки його високій чутливості та специфічності та можливості використання у залитих в парафін зразках [14].

Щодо експресії Ki-67 у гладком'язових пухлинах тіла матки, були встановлені наступні закономірності: MIB-1 «+» (більш ніж у 15% клітин) у лейоміосаркомах, в той час як у лейоміомах та гладком'язових пухлинах з невідомим потенціалом злоякісності (STUMP) MIB-1 «-» Також, MIB-1 може бути корисним при проведенні диференціального діагнозу між клітинною лейоміомою та STUMP [14, 46]. Відповідно зростанню рівня експресії прогестерону, у лейоміомах зростає і рівень Ki-67, порівняно з оточуючим міометрієм [46, 52].

### Bcl-2 та Вах

Bcl-2 ( B-клітинна лімфома/лейкемія 2) та Вах (Bcl-2 –асоційований X) – два головні

регулятори апоптозу. Bcl-2 – це 26-kDa інтрацелюлярний мембрано-асоційований протеїн, експресія якого у клітині, свідчить про пролонгацію її життя шляхом пригнічення процесів клітинної смерті через обмеження активації каспаз – цистеїнових протеаз, що є головними медіаторами апоптозу. Гіперекспресія Вах, 21-kDa протеїну, свідчить про прискорення в клітині процесів апоптозу [14, 22].

Лейоміоми тіла матки відомі як пухлини що, незважаючи на низьку мітотичну активність, здатні до значного росту, іноді протягом малого проміжку часу. Проведені дослідження показали, що експресія Bcl-2 в лейоміомах значно вища в порівнянні з оточуючим міометрієм, а також те, що експресія Bcl-2 регулюється стероїдними гормонами: прогестерон переважно її підвищує, а дія 17-бета-естрадіолу – знижує [15]. Згідно з результатами інших досліджень, пошкодження механізмів запуску апоптозу, що проявляється гіперекспресією Bcl-2 та зниженням експресії Вах, не відіграє важливої ролі в механізмі росту лейоміом [14, 22].

#### **Фактори росту**

Специфічним ефектом стероїдних гормонів є те, що вони контролюють ріст гладком'язових пухлин тіла матки шляхом активації серії поліпептидів. У лейоміомах можна ідентифікувати ряд факторів росту, серед яких епідермальний фактор росту, VEGF, bFGF, інсуліноподібний фактор росту, фактор активації тромбопластину, aFGF, CD34 [40].

Фактори росту гладком'язових пухлин тіла матки, зокрема фактори, що зумовлюють ангіогенез, викликають цікавість на основі того факту, що перспективним методом лікування може бути блокування рецепторів до цих факторів, тобто регулювання росту пухлин за допомогою гуманізованих моноклональних антитіл, а також створення умов гіпоксії для пухлини, як альтернатива терапії гонадотропін-релізінг-гормонами, яка має багато побічних ефектів, зокрема розвиток проявів клімактеричного синдрому під час лікування, остеопорозу, швидку оборотність змін при припиненні терапії та високу вартість [25].

#### **VEGF**

VEGF – фактор росту ендотелію судин. Ангіогенез в пухлині є необхідною умовою її росту. Неангіогенез обумовлений регіональним дисбалансом між проангіогенними та антиангіогенними факторами. Секреція пухлинними клітинами VEGF призводить до стимуляції росту ендотеліальних клітин та підвищення проникності капілярів, що в свою чергу спричинює зміни міжклітинного матриксу та призводить до

утворення нових судин. В основному підвищення експресії VEGF в пухлинах є прогностично несприятливою ознакою. Інгібітором VEGF є тромбоспондин-1, що відіграє визначальну роль в ангіогенезі: його зниження асоціюється зі зміною фенотипу пухлини з антиангіогенного на ангіогенний, що є ранньою прогностично несприятливою ознакою [39, 43].

Деякими авторами визначається відсутність відмінності в експресії VEGF між лейоміомою та нормальним міометрієм, а також між експресією VEGF та клініко-патологічними параметрами [32]. VEGF у лейоміомах експресується в основному в ендотелії та у гладких м'язах судин. У лейоміомах визначалось зниження експресії тромбоспондину в порівнянні з оточуючим міометрієм, а в порівнянні з лейоміосаркомама та STUMP, його експресія була значно вищою [39].

#### **bFGF**

Основний фактор росту фібробластів, bFGF, як і VEGF є гепарин-пов'язаною молекулою, що має ангіогенний потенціал. В нормальній тканині він експресується на мембранах та у екстрацелюлярному матриксі судин. Є припущення, що як під час загоєння ран так і при розвитку пухлин, активація сульфатдегідрогеназ активує bFGF і таким чином викликає утворення нових судин [43].

Визначається підвищення рівнів bFGF та VEGF у плазмі та сечі пацієнтів з різними типами пухлин в порівнянні з їхніми значеннями у здорових людей [39]. В той самий час, дослідження проведені рядом авторів щодо експресії bFGF та його рецепторів, FGFR1 та FGFR2 у лейоміомах та нормальному міометрії визначили що між ними не існує значущих відмінностей, а відрізняється тільки рівень експресії bFGF протягом менструального циклу [32].

#### **CD 34**

CD 34 – маркер пухлинних ендотеліальних клітин, тому звичайно його використовують для диференційної діагностики пухлин, що мають судинне походження. Він експресується в ендотеліальних клітинах як кровеносних так і лімфатичних судин. В гладком'язових пухлинах CD 34 експресується не завжди, але може бути корисним для диференційної діагностики між епітеліоїдними гладком'язовими пухлинами та епітеліальними пухлинами, в яких практично ніколи не експресується [43].

Дослідження експресії CD 34 в лейоміомах тіла матки визначили, що діаметр кровеносних судин у великих фіброматозних вузлах та у оточуючому міометрії вищий за їхній діаметр у

малих вузлах, але в центральних ділянках великих фіброматозних вузлів спостерігалось зменшення діаметру судин. Крім того, в міометрії експресія CD 34 може спостерігатися не тільки в ендотеліальних клітинах, про що свідчить його висока фонова експресія [16, 32].

### Матриксні металопротеїнази

Перебудовання тканини, що залучає в себе зміни мітотичної активності, клітинну гіпертрофію та надмірну акумуляцію екстрацелюлярного матриксу, відіграє вельми значну роль у процесі росту лейоміом. Перебудова екстрацелюлярного матриксу регулюється за допомогою комбінованої дії матриксних металопротеїназ (MMPs) які викликають його деградацію та їхніх тканинних інгібіторів (TIMPs) [33, 44].

Існує декілька типів MMPs, відмінність між якими базується на здатності різних типів специфічно викликати деградацію компонентів базальної мембрани та інтерстиціального матриксу, і які інактивуються TIMPs шляхом зв'язування з активними формами цих ензимів.

Імуногістохімічні дослідження лейоміом та оточуючого їх міометрію показали, що в них визначається значна експресія MMP-1, MMP-2, TIMP-1 та TIMP-2 та нижча експресія MMP-3 MMP-9, асоційованих з гладком'язовими клітинами, фібробластами сполучної тканини, ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин відповідно. Під час лікування гонадотропін-рилізінг-гормонами в лейоміомах та в оточуючому міометрії спостерігається значне зростання експресії MMPs та зниження TIMPs [44].

Виявлення тканинних маркерів у пухлині можливо кількома способами: імуногістохімічним, імунофлюоресцентним, біохімічним дослідженням гомогенатів пухлини або сироватки крові. Однак найбільш універсальним та вірогідним є імуногістохімічний метод, який, незважаючи на те, що є напівкількісним, дозволяє вивчати виразність експресії маркерів, оцінювати їх стосовно до гістологічних структур, а також можливість використання на депарфінізованих зрізах, що дозволяє досліджувати й архівний матеріал для проспективного аналізу перебігу пухлинного процесу [17].

У наш час імуногістохімічні методи дослідження набули високої оцінки та широкого поширення в онкологічній практиці у зв'язку з їх високою чутливістю й інформативністю, що в поєднанні з рутинними методами забарвлення парафінових зрізів дозволяє патоморфологам більш глибоко інтерпретувати препарат, установити тонкі розбіжності між гістологічно подібними патологічними процесами та нівелювати можливість постановки помилкового діагнозу [17].

Таким чином, у доступній літературі існують різні, часто суперечливі, відомості про роль різних груп маркерів, які виявляються імуногістохімічними методами в диференційній діагностиці гладком'язових пухлин тіла матки. У зв'язку з цим нам уявляється доцільним проведення аналізу ролі деяких діагностичних маркерів при вивченні властивостей та відмінностей лейоміом та лейоміосарком матки.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е.М. Миома матки.- М: МЕДпресс-информ, 2004.- 399 с.
2. Лейомиома матки / Бенюк В.А., Усевич И.Ф., Дындар Е.А., Лапко Л.А // Медицинские аспекты здоровья женщины.- 2007.- Т.8, №5.- С. 18-22.
3. Опыт органосохраняющего лечения гигантских лейомиом матки, / Татарчук Т.Ф., Косей, Н.В., Альтман, И.В., Кондратюк, В.А. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 697-700.
4. Предиктори рецидивування лейомиоми матки після міомектомії / Медведев М.В., Потапов В.О., Польщіков П.І. та ін. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2008. – С. 193-195.
5. Пути оптимизации органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Альтман И.В. и др. // Международный эндокринологический журнал.- 2006.- Т.5, №3. – С. 10-13.
6. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А. Современные технологии в диагностике и лечении заболелавий матки // Российский медицинский журнал.- 2006. - №5.- С. 22-25.
7. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии.- СПб: Элби-СПб, 2003.- 236 с.
8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. - М.: МИА, 2006.- 176 с.
9. A comparative study of the effect of raloxifene and gosereline on uterine leiomyoma volume changes and estrogen receptor, progesterone receptor, bcl-2 and p53 expression immunohistochemically in premenopausal women / Baytur Y.B., Ozbilgin K., Cilaker S. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.- 2007.- Vol.135, N1.- P. 94-103.
10. Banaczek Z., Sikora K., Lewandowska-Andruszuk I. The occurrence of leiomyoma cellulare in the surgical material in the Department of Obstetrics and Gynecology of the District Specialty Hospital in Radom // Ginekol. Pol. – 2004.- Vol.75, N 11.- P. 858-862.
11. Bell S.W., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A

- clinicopathologic study of 213 cases // *Am. J. Surg Pathol.*- 1994.- Vol.18, N 6.- P. 535-558.
12. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis / Patton K.T., Cheng L., Papavero V. et al. // *Mod. Pathol.*- 2006.- Vol.19, N1. – P. 130-140.
  13. Blaustein A., Kurman R.J. *Blaustein's pathology of the female genital tract.* – 5th ed.- New York: Springer, 2002.- 1391 p.
  14. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. et al. // *Virchows Arch.*- 2002.- Vol.441, N1.- P. 53-62.
  15. Correlation between proliferation and apoptosis in different histological types of uterine leiomyoma / Kogan E.A., Ignatova V.E., Unania A.L. et al. // *Arch. Patol.*- 2005.- Vol.67, N4.- P. 32-36.
  16. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: a case report of a benign uterine tumor with sarcomalike gross appearance and review of literature / Saeed A.S., Hanaa B., Faisal A.S. et al. // *Int. J. Gynecol. Pathol.*- 2006.- Vol.25, N3.- P. 262-267.
  17. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry.*- New York: Churchill Livingstone, 2002.- 673 p.
  18. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumour regression / Dou Q., Tarnuzzer R.W., Williams R.S. et al. // *Mol. Hum. Reprod.*- 1997.- Vol.3, N 11.- P. 1005-1014.
  19. Estrogen alpha and progesterone receptor expression in the normal mammary epithelium in relation to breast cancer risk / Lagiou P., Georgila C., Samoli E. et al. // *Int. J. Cancer.*- 2008.
  20. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors / Bodner K., Bodner-Adler B., Kimberger O. et al. // *Fertil Steril.*- 2004.- Vol.81, N 4.- P. 1062-1066.
  21. Estrogen stimulation and tamoxifen inhibition of leiomyoma cell growth in vitro and in vivo / Howe S.R., Gottardis M.M., Everitt J.I. et al. // *Endocrinology.*- 1995.- Vol.136, N 11.- P. 4996-5003.
  22. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause / Wu X., Blanck A., Olovsson M. et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* - 2002.- Vol.80, N 1.- P. 77-83.
  23. Flake G.P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review // *Environ Health Perspect.*- 2003.- Vol.111, N 8.- P. 1037-1054.
  24. Fuller G.N., Scheithauer B.W. The 2007 Revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System: newly codified entities // *Brain Pathol.*- 2007.- Vol.17, N 3.- P. 304-307.
  25. Gene expression profile of leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy / Chegini N., Verala J., Luo X. et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.*- 2003.- Vol.10, N 3.- P. 161-171.
  26. Kempson R.L., Hendrickson M.R. Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus // *Mod Pathol.*- 2000.- Vol.13, N 3.- P. 328-342.
  27. Kew C.C., Putti T.C., Razvi K. Malignant mesenchymoma arising from a uterine leiomyoma in the menopause // *Gynecol Oncol.*- 2004.- Vol.95, N 3.- P. 712-715.
  28. Koivisto-Korander R., Leminen A., Heikinheimo O. Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma // *Obstet. Gynecol.*- 2007.- Vol.109, N 2, Pt.2. - P. 512-514.
  29. Kurman R.J. Contributions of immunocytochemistry to gynaecological pathology // *Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1984.- Vol.11, N 1.- P. 5-23.
  30. Levels of estrogen and progesterone receptors in the myometrium and leiomyoma tissue after suppression of estrogens with gonadotropin releasing hormone analogs / van de Ven J., Sprong M., Donker G.H. et al. // *Gynecol. Endocrinol.*- 2001.- Vol. 15, Suppl. 6.- P. 61-68.
  31. Local immunological markers of different rate of growth of uterine myoma / Malyschkina A.I., Posiseeva L.V., Sotnikova N.Y. et al. // *Russ. J. Immunol.*- 2002.- Vol.7, N 1.- P. 58-62.
  32. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata / Harrison-Woolrych M.L., Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1995.- Vol.80, N 6.- P. 1853-1858.
  33. Matrix metalloproteinases of human leiomyoma in various stages of tumor growth / Wolanska M., Sobolewski K., Bankowski E. et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.*- 2004.- Vol.58, N 1.- P. 14-18.
  34. Mittal K., Demopoulos R.I. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors // *Hum. Pathol.*- 2001.- Vol.32, N9.- P. 984-987.
  35. Modafferi F. Epithelioid cell's uterine leiomyoma uteri. A case report with immunohistochemical study // *J. Exp. Clin. Cancer Res.*- 2002.- Vol.21, N 2.- P. 295-298.
  36. Myxoid leiomyoma of the uterus: CT and MRI features / Cruz M., Murakami T., Tsuda K. et al. // *Abdom. Imaging.*- 2001.- Vol.26, N 1.- P. 98-101.
  37. Myxoid symplastic leiomyoma of the uterus / Toon C., McGahan S., Henderson P. et al. // *Pathology.*- 2006.- Vol.38, N3.- P. 275-277.
  38. Nuclear receptor co-regulator Kruppel-like factor 9 and prohibitin 2 expression in estrogen-induced epithelial cell proliferation in the mouse uterus / Pabona J.M., Velarde M.C., Zeng Z. et al. // *J. Endocrinol.*- 2009.- Vol.200, N 1.- P. 63-73.
  39. p53-dependent inhibition of progestin-induced VEGF expression in human breast cancer cells / Liang Y., Wu J., Stancel G.M. et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*- 2005.- Vol.93, N 2-5.- P. 173-182.
  40. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas // *Fertil Steril.*- 2007.- Vol.87, N 4.- P. 725-736.
  41. Parker W.H. Uterine myomas: management // *Fertil Steril.*- 2007.- Vol.88, №2.- P. 255-71.
  42. Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and

uterine leiomyosarcoma / Juang C.M., Yen M.S., Horng H.C. et al. // Eur J Gynaecol Oncol.- 2006.- Vol.27, N4.- P. 370-374.

43. Preoperative administration of GnRH-a plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern / Di Lieto A., De Falco M., Mansueto G. et al. // Steroids.- 2005.- Vol.70, N2.- P. 95-102.

44. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells / Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. // Mol. Hum. Reprod.- 2008.- Vol.14, N 3.- P. 181-191.

45. Scurry J., Kerdelmidis P., Fortune D. Small atypical leiomyomas: report of two cases // Pathology.- 2001.- Vol.33, N 3.- P. 319-321.

46. Sprogoe-Jakobsen S., Holund B. Immunohistochemistry (Ki-67 and p53) as a tool in determining malignancy in smooth muscle neoplasms (exemplified by a myxoid leiomyosarcoma of the uterus) // Apmis.- 1996.- Vol.104, N 10.- P. 705-708.

47. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between

uterine sarcomas and leiomyomas / Tsujimura A., Kawamura N., Ichimura T. et al. // Int. J. Oncol.- 2002.- Vol.20, N 2.- P. 361-365.

48. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours // Ear Nose Throat J.- 2006.- Vol.85, N 2.- P. 74.

49. Voet R.L. Color atlas of obstetric and gynecologic pathology.- St. Louis: Mosby, 1997.- 224 p.

50. Watanabe K., Suzuki T. Uterine leiomyoma versus leiomyosarcoma: a new attempt at differential diagnosis based on their cellular characteristics // Histopathology.- 2006.- Vol.48, N 5.- P. 563-568.

51. West S., Ruiz R., Parker W.H. Abdominal myomectomy in women with very large uterine size // Fertil Steril.- 2006.- Vol.85, N 1.- P. 36-39.

52. Wu J., Cheng Y. Research on the relationship between estrogen receptor, progesterone receptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations // Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.- 1995.- Vol.30, N 10.- P. 603-607.



УДК 618.19-006:615.33:616.1

**В.Є. Жильчук,  
Н.О. Безденєжних,  
В.О. Козловський,  
Ю.Й. Кудрявець**

### **ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ КАРДІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ АНТРАЦИКЛІНОВИХ ПРОТИПУХЛИННИХ АНТИБІОТИКІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Рівненський обласний онкологічний диспансер  
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького НАН України*

**Ключові слова:** рак молочної залози, антрациклінові антибіотики, серце  
**Key words:** mammary gland cancer, anthracycline antibiotics, heart

**Резюме.** Приведены результаты изучения влияния антрациклиновых антибиотиков (доксорубицина) на показатели работы сердца больных раком молочной железы. Установлено, что наиболее частыми нарушениями при применении доксорубицина, выявленными с помощью ЭКГ, являются изменения амплитуды зубцов R и T, дисперсии интервалов QT, DJT и QTc, а также изменение показателей ЭхоКГ: КСР, КДР, ММЛЖ, ФВ ЛШ. Установлено достоверное улучшение исследуемых параметров при применении Ритмокора<sup>®</sup>, обладающего кардиопротекторным действием. Показано, что ритмокор подавляет системные токсические эффекты антрациклинов, не снижая их токсического влияния на жизнеспособность опухолевых клеток. Делается вывод о целесообразности применения ритмокора в качестве терапии сопровождения при лечении онкологических больных антрациклиновыми антибиотиками.

**Summary.** The results of the study of influence of anthracycline antibiotics (doxorubicine) on the indexes of cardiac performance in breast cancer patients are presented. It was shown that in case of doxorubicine use, the most common disorders revealed by ECG are alterations of amplitude of R and T

*waves, dispersion of QT, DJT and QT<sub>c</sub> intervals, and altered indexes of echoCG: FSF, FDF, MMLV, EFLV. Significant improvement of the studied parameters in case of Rithmocor® use, which has a cardioprotective action, was shown. It was demonstrated that rithmocor suppresses systemic toxic effects of anthracyclines but does not decrease their toxic influence on tumor cells viability. It is concluded that it is reasonable to use rithmocor as a concomitant therapy in cancer patients, being on medication with anthracycline antibiotics.*

Антрациклінові антибіотики (доксорубіцин, фарморубіцин та інш.) включені, як відомо, в багато схем лікування хворих онкологічного профілю [9]. Кардіотоксична дія антрациклінів часто є основним обмежувальним фактором проведення адекватної цитостатичної терапії і буває настільки серйозною, що вимагає припинення лікування ще до отримання чіткого протипухлинного ефекту [1,5,10]. Небезпека антрациклінових ушкоджень серця полягає у високій частоті їх розвитку, труднощах діагностики, тривалому латентному їх перебігу, а також у можливості виникнення ускладнень не тільки в період проведення протипухлинної терапії, але і через багато років після її закінчення [1,7,8,11]. Всі без виключення антрацикліни, які на цей час використовуються, проявляють кардіотоксичну дію, в основі якої лежить пряме пошкодження кардіоміоцитів [1,5,7,9,10,11].

Реалізація цитотоксичного впливу доксорубіцину на молекулярному рівні відбувається за участі різних біохімічних механізмів: активації перекисного окиснення ліпідів, пригнічення антиоксидантних систем, зниження експресії G-білків й уповільнення метаболізму фосфону-клеотидів, ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій, порушення процесів утворення й утилізації енергії (пригнічення активності креатинфосфокінази) та ін. [1,7,8,11]. При цьому спостерігається ураження всіх трьох субклітинних систем кардіоміоцитів, відповідальних за акт скорочення-розслаблення - системи контрактильних білків, міофібрил, системи енергетичного забезпечення та системи транспорту Ca<sup>2+</sup> через мембрани кардіоміоцитів [1,7,8,11].

На клітинному рівні морфологічні і функціональні пошкодження зачіпають більшість структур. Дія антрациклінових антибіотиків, і доксорубіцину зокрема, на мітохондрії призводить до їх набрякання, деструкції крист, формування мієлінових відкладень [1,7,11]. Як наслідок цього, порушується одна з головних функцій мітохондрій - енергетичний обмін і підтримка внутрішньоклітинної концентрації кальцію [1,7,11], що супроводжується розвитком клінічної симптоматики антрациклінової кардіопатії.

Кардіотоксичність, яка зумовлена застосу-

ванням доксорубіцину, може перебігати гостро, підгостро або хронічно [1,5,7,10].

Гостре ушкодження міокарда розвивається при введенні препарату даного антибіотика або безпосередньо після цього і проявляється у вигляді аритмії, зниження скоротливої здатності і гострого перикардиту. У поодиноких випадках може виникнути фібриляція передсердь. Більш небезпечними можуть бути прояви шлуночкової аритмії або навіть раптова смерть внаслідок фібриляції шлуночків [1, 7, 8].

Пошкодження електропровідності серцевого м'язу, що реєструються у змінах електрокардіограми, зустрічаються досить часто і залежать від дози антрацикліну. Вони носять неспецифічний характер у вигляді порушень процесів реполяризації (зміна інтервалу S-T і зубця T), передсердної і шлуночкової екстрасистолії, порушень автономної регуляції діяльності серця [1,5,7,10,11].

Розвиток кардіопатії є основним чинником, що ускладнює повторне використання антрациклінів у ході лікування вторинних пухлин і рецидивів, що, безумовно, позначається на результатах терапії і вимагає постійного спостереження за пацієнтами протягом тривалого часу після її закінчення.

У таблиці 1 представлені характеристики різних методів дослідження, які використовуються в даний час з метою моніторингу антрациклінової кардіопатії. З цієї таблиці видно, що ехокардіографія і скінтіграфія серця, за вибраних параметрів, виглядають в наших умовах найбільш доступними і специфічними методиками.

Вивчення біохімічних основ кардіотоксичної дії антрациклінів продемонструвало важливість утворення комплексів препарат-залізо для реалізації кардіотоксичного ефекту антрациклінів. Це сприяло створенню хелаторов заліза, які перешкоджають формуванню згаданих комплексів. Найбільш сприятливими інгібіторами утворення цих комплексів є дексразоксан (Кардіоксан) та ICRF-159 (разоксан). Обидві речовини є енантіомерами, похідними ЕДТА, які після внутрішньоклітинного гідролізу стають активними хелаторами заліза [4, 6, 7].

Однак встановлена здатність інших, менш токсичних, ніж енантіомери, препаратів проявляти хелатуючу здатність до іонів металів, зокрема заліза, і, разом з тим, проявляти вплив на енергетичні процеси в міокарді. Так, була показана здатність похідних пентагідроксикапронової (глюконової) кислоти значно зменшувати прояви гострої і хронічної токсичності доксорубіцину в інтактних мишей, що дозволило збільшити разову й курсову дози антибіотика приблизно у 2 рази [2]. Ще більш раціональним

виглядає використання препарату Ритмокор® (ФарКоС, Україна), який містить глюконову кислоту, магній та калій, що дозволяє йому нормалізувати електролітний та енергетичний гомеостаз безпосередньо в м'язі серця [3]. Крім того, препарат покращує здатність міокарда до скорочення та проявляє антиаритмічний ефект. Цей ефект є важливим, оскільки аритмія, як відомо, є одним із легко діагностованих проявів доксорубіцинової кардіопатії.

Таблиця 1

**Методи оцінки кардіотоксичності (За R.Carlson [5])**

Метод	Чутливість	Специфічність	Відтворення	Вартість
Клінічний огляд	Низька	Низька	Помірне	Низька
ЕКГ	Низька	Низька	Помірне	Низька
Ехокардіографія	Помірна	Помірна	Високе	Низька
Сцинтиграфія серця	Помірна	Висока	Високе	Помірна
Біопсія міокарда	Висока	Висока	Високе	Висока

У зв'язку з цим метою роботи було дослідити зміни біоелектричної активності серця під впливом антрациклінового антибіотика доксорубіцину та, базуючись на цих даних, оцінити ефективність кардіопротекції з застосуванням модифікатора токсичності – ритмокору. Важливим аспектом роботи було також визначення у дослідах *in vivo* та *in vitro* впливу ритмокору на загальну токсичність та специфічну протипухлинну цитотоксичну активність доксорубіцину.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Зміни стану серця хворих під впливом антрациклінових антибіотиків та антитоксичну ефективність ритмокору визначали за даними стандартної і динамічної ЕКГ та ЕхоКГ. Для оцінки біоелектричної активності серця використовували стандартну ЕКГ спокою з розрахунком показників дисперсії реполяризації шлуночків [1, 5].

Клінічна характеристика хворих та методологія дослідження. Під спостереженням знаходились 29 жінок віком 52,9±5,2 року, хворих на місцево-поширений рак молочної залози. Хворі не мали в анамнезі факторів ризику ішемічної хвороби серця і захворювань серцево-судинної системи. Всі хворі після операції в ад'ювантному режимі отримували стандартну схему поліхіміотерапії (ПХТ) АС+П, яка включала антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин 60

мг/м<sup>2</sup>) і циклофосфан (600 мг/м<sup>2</sup>), які вводили в/в у 4 циклах з інтервалом у 14 діб. Після завершення цієї схеми хворим вводили препарат платини паклітаксел у дозі 175 мг/м<sup>2</sup> в/в у 8 циклах через кожні 14 діб. Основну групу склали 18 хворих, які отримували ритмокор *per os* як терапію супроводу в дозі 0,72 г 3 рази на добу протягом місяця. Групу контролю склали 11 хворих, які отримали повний курс ПХТ без ритмокору. До складу схеми ПХТ входили, як вказано, інші, окрім доксорубіцину, цитостатики, однак, за даними літератури, ці препарати не виявляють кардіотоксичності і їх вплив на серцево-судинну систему хворих у використаних дозах був незначним.

Для оцінки змін у діяльності серця під впливом антрациклінів всі пацієнти перед курсом ПХТ та після неї (через 45±12 днів після початку ПХТ) проходили обстеження і ЕКГ у стані спокою в 12 стандартних відведеннях. Крім аналізу частоти серцевих скорочень (ЧСС), змін зубців, інтервалів і сегментів, а також оцінки порушень ритму і провідності, виконувався розрахунок показників варіабельності реполяризації шлуночків:

дисперсії інтервалів Q-T ( $\Delta Q-T$ ), J-T ( $\Delta J-T$ ) і коригованого інтервалу Q-T ( $DQ-T_c$ ).

За дисперсію інтервалів Q-T і J-T приймали різницю між максимальним і мінімальним зна-



ченнями тривалості цих інтервалів у 12 стандартних відведеннях ЕКГ:  $\Delta\Delta Q-T = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$ . Оскільки тривалість інтервалу Q-T залежить від ЧСС, для його корекції використовували формулу Базетта:

$$Q-T_c = Q-T / \sqrt{R-R}$$

ДQ-Тс вираховували шляхом віднімання від найбільшого Q-Тс найменшого:

$$ДQ-Тс = Q-Тс_{\max} - Q-Тс_{\min}$$

При оцінці даних ЕхоКГ використовували такі параметри, як розміри серця, його порожнин, фракцію викиду (ФВ) та ударний об'єм (УО). Всі параметричні показники піддавали статистичній обробці за t-критерієм Стьюдента.

Комбіновану дію *in vivo* ритмокору і антрациклінів на експериментальних тваринах, які піддавалися впливу доксорубіцину, вивчали з використанням білих безпорідних мишей з масою тіла 22-24 г. Доксорубіцин у 1-й серії дослідів вводили одноразово на фізіологічному розчині внутрішньочеревно (в/ч) в дозі 10 мг/кг, що становить ЛД50 кумулятивної дози. Ритмокор вводили в/ч в дозі 100 мг/кг за 5 хв до введення доксорубіцину. Вплив модифікатора ритмокору на рівень токсичної дії доксорубіцину оцінювали за збільшенням тривалості життя тварин у дослідній групі по відношенню до такої мишей контрольної групи. Статистичну обробку результатів проводили за методом Фішера-Стьюдента. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

Досліди *in vitro* проводили з використанням клітин раку молочної залози лінії MCF-7 і клітин недрібноклітинного раку легені людини лінії A-549, які були отримані із Клітинного банку ліній Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С.Кавецького НАН України.

Клітини ліній MCF-7 та A-549 культивували в середовищі RPMI-1640, яке містило 2 мМ L-глутаміну, 10% ембріональної сироватки та 40 мкг/мл гентаміцину (все SIGMA, США), у зволоженої атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Клітини у кількості 2-3x10<sup>4</sup> /лунку/мл висівали на 24-лункові планшети і наступного дня в лунки вносили досліджувані препарати. Контролем служили клітини, до яких додавали відповідний об'єм фізрозчину. У випадку дослідження комбінованої дії антрациклінів і ритмокору, проводили попередню обробку клітин ритмокором протягом 24 год у концентрації 10, 1, 0,1 або 0,01 мг/мл, а потім до клітин вносили доксорубіцин або фарморубіцин у концентраціях 1, 0,2 і 0,06 мкг/мл і спостерігали наступні 48 годин, протягом яких у середовище ще раз вносили ритмокор. Кількість живих і мертвих

клітин визначали за допомогою фарбування їх трипановим синім і підрахунку в гемоцитометрі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експерименти *in vivo* на мишах показали, що одноразове введення ритмокору (100 мг/кг) призводить до значного подовження тривалості життя мишей, яким майже одночасно вводили сублетальну дозу доксорубіцину. Так, в контрольній групі лише з доксорубіцином на 5, як і на 10 добу, вижило лише 33% тварин, а в дослідній групі, з використанням ритмокору, вижило відповідно 83% і 66% мишей ( $P < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать, що ритмокор зменшує системні токсичні прояви антрациклінового антибіотика доксорубіцину.

Клінічні дослідження стану серцевої діяльності хворих на РМЗ, які отримували ПХТ, за допомогою стандартної ЕКГ спокою показали, що у 4 хворих (22,2%), які отримували ритмокор і у 6 (54,5%) пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ) спостерігалось зниження амплітуди зубців комплексу QRS ( $\leq 5$  мм у відведеннях від кінцівок,  $\leq 8$  мм - у грудних відведеннях). Зниження вольтажа зубця Т, який відображує процеси реполяризації, склало у групі ритмокора у 3 пацієнтів (16,6%), а в групі без ритмокору у 6 (54,5%) ( $p < 0,05$ ),  $T \leq 1/2 R$  у в V3, V4 ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про ефективне відновлення метаболічного забезпечення міокарда під впливом ритмокору та, навпаки, про погіршення метаболічного забезпечення міокарда під дією антрацикліну. Тривалість інтервалу Q-T у обстежених хворих всіх груп знаходилась у межах норми і не перебільшувала 440 мс.

До того ж вивчення процесів варіабельності реполяризації шлуночків ( $\Delta Q-T$ ,  $\Delta J-T$  і  $\Delta Q-T_c$ ) показало, що у хворих, які отримували антрацикліни без прикриття ритмокором, ці показники були вірогідно вище аналогічних показників у хворих контрольної групи: До введення антрациклінів  $\Delta\Delta QT$ ,  $\Delta JT$  і  $\Delta\Delta QT_c$  складали, відповідно,  $86,30 \pm 11,21$  мс,  $88,94 \pm 10,16$  мс і  $82,49 \pm 10,74$  мс у хворих основної групи, і  $104,87 \pm 11,22$  мс,  $103,03 \pm 12,46$  мс і  $104,89 \pm 12,10$  мс, відповідно, ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів контрольної групи.

Порівняльний аналіз частоти серцевого ритму дозволив довести, що у хворих, які мають низькі кумулятивні дози антрациклінів, середня і максимальна ЧСС за хвилину були вірогідно нижчими ( $84,1 \pm 10,4$  і  $122,5 \pm 13,6$ ;  $p < 0,05$ ), ніж аналогічні показники у хворих контрольної групи ( $103,3 \pm 12,2$  і  $154,6 \pm 15,7$ ).

Отже, кардіотоксична дія антрациклінових антибіотиків виявляється на стандартній ЕКГ

істотним збільшенням ЧСС, зниженням вольтажа зубців QRS комплексу а також зубця Т, а також достовірним зростанням дисперсії реполяризації шлуночків серця, що свідчить про зміщення під впливом антрациклінових антибіотиків регулюючого впливу нервової системи в бік її ригідності. При цьому збільшення ЧСС, мабуть пов'язано з активацією симпато-адреналової системи, яка відіграє важливу роль у патогенезі кардіоток-

сичної дії антрациклінів. Застосування ритмокору на тлі антрациклінів призводить до нормалізації процесів реполяризації, а також нормалізації вегетативного забезпечення регуляції серцевої діяльності.

Клінічні дослідження стану серцевої діяльності хворих на РМЗ за допомогою ЕхоКГ наведені у таблиці 2

Таблиця 2

**Показники стану серцевої діяльності хворих за даними ЕхоКГ до та після лікування антрациклінами (M±m)**

Показники ЕхоКГ-дослідження	До лікування n=18	Після лікування n=18	Контроль	
			До лікування n=11	Після лікування n=11
	Основна група		Контроль	
КСР, см	2,9±0,2	3,2±0,2	3,0±0,5	3,8±0,3*
КДР, см	4,8±0,6	5,2±0,4	4,5±0,4	5,3±0,3 #
КСО, см <sup>3</sup>	60,4±8,2	58,2±8,4	58,2±8,4	62,4±8,2
КДО, см <sup>3</sup>	136,2±22,5	142,4±26,6	138,4±26,6	148,6±32,4
РЛШ, см	2,8±0,4	3,0±0,6	2,6±0,8	3,2±0,4
РПШ, см	1,8±0,2	1,9±0,3	1,9±0,3	2,0±0,3
ММЛШ, г	130,5±12,6	144,5±24,6	131,5±14,6	152,6±12,6 #
ФВ, %	66,6±1,4	62,8±1,2	68,8±2,2	52,6±1,4 * #
УО, мл	76,8±8,6	82,2 ±1,2	82,2±1,2	82,4±14,4

Примітки: 1. \* – статистично вірогідні відмінності між показниками у хворих контрольної та основної клінічної групи, p<0,05; 2. # – статистично вірогідні відмінності між показниками в межах групи, p<0,05 до і після лікування. Скорочення: КСР - кінцево-сistolічний розмір, КДР – кінцево-діастолічний розмір, КСО – кінцево-сistolічний об'єм, КДО – кінцево-діастолічний об'єм, РЛШ – розмір лівого передсердя, РПШ – розмір правого передсердя, ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, УО – ударний об'єм

Нами встановлено, що антрациклінові антибіотики призводять до порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, а застосування ритмокору призводить до вірогідного покращення цих показників. Цьому відповідали такі зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, як достовірна редукція КСР, КДР, ММЛШ і зростання

ФВ ЛШ під впливом ритмокору.

Принципово важливим в умовах протипухлинної терапії є збереження специфічної цитотоксичної активності препарату відносно пухлинних клітин при зменшенні його загальної токсичності.

Таблиця 3

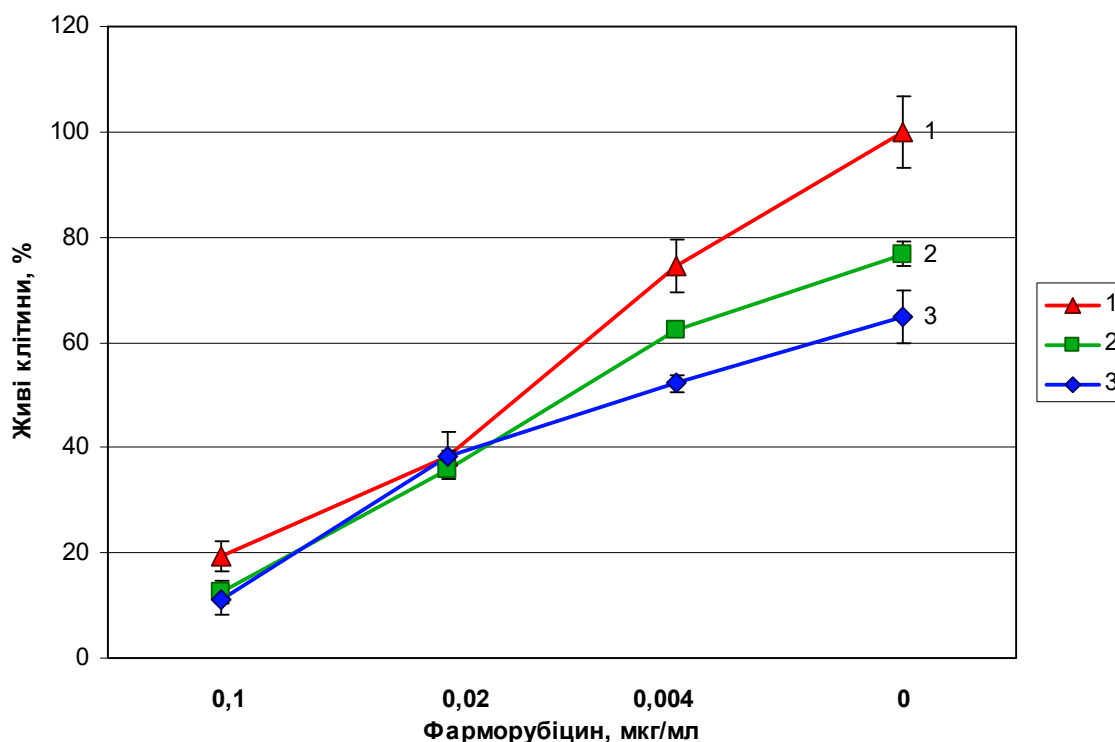
**Цитотоксична дія доксорубіцину, ритмокору та їх комбінації на клітини ліній MCF-7 та A-549 (M±m)**

Клітини	Цитотоксична дія препаратів (% живих клітин)			
	ритмокор 1 мг/мл	доксорубіцин, мкг/мл		доксорубіцин + Ритмокор
		0,06	0,2	
MCF-7	92,1±7,5	78,1±6,7	нд	53,1±4,3
A-549	91,5±8,4	нд*	20,6±1,9	17,2±0,7

Примітки: \* нд – не досліджували

Порівняльне дослідження, проведене нами *in vitro* на моделі клітин раку молочної залози та раку легенів показало, що ритмокор має власну антипроліферативну активність і при комбінованому використанні з антрацикліновими антибіотиками не перешкоджає їх протипухлинній дії

(Рис., табл.3). Отримані дані свідчать, що ритмокор пригнічує системні токсичні прояви антрациклінових антибіотиків, зокрема доксорубіцину, не зменшуючи їх токсичного впливу на життєздатність пухлинних клітин.



**Цитотоксична активність антрациклінового антибіотика фарморубіцину в культурі клітин раку молочної залози людини лінії MCF-7 у присутності (2, 3) та у відсутності ритмокору (1)**

Примітка: 2 і 3 – ритмокор у концентраціях 1 мг/мл і 0,1 мг/мл, відповідно

### ПІДСУМОК

У дослідженні виявлені найбільш характерні зміни біоелектричної активності міокарда під впливом антрациклінів та продемонстрована можливість корекції виявлених порушень за допомогою ритмокору як кардіопротекторного засобу, якій впливає на метаболізм міокарда і сприяє зниженню частоти і тяжкості антрациклінових ушкоджень серця. Отримані дані свідчать про доцільність використання ритмокору як

терапії супроводу при лікуванні антрацикліновими антибіотиками хворих онкологічного профілю. Експерименти *in vivo* та *in vitro* продемонстрували значне зменшення загальної токсичності доксорубіцину при одночасному його використанні з ритмокором, не зменшуючи при цьому протипухлинну цитотоксичну дію антрациклінів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. – Донецк: ДИИИ, 2001. – 236 с.
2. Влияние модификаторов на токсичность и противоопухолевую активность адриабластина у мышей / Богущ Т.А., Смирнова Г.Б., Вихлянцева Н.О. и др. // Антибиотики и химиотерапия. -2002.-№2.-С.12-14.

3. Эффективность и безопасность Ритмогора у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией / Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. и др. // Кровообіг та гемостаз. – 2005. - № 3-4. – С. 171-176.
4. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant

setting: a 10-year single institution experience / Testore F., Milanese S., Ceste M. et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2008. – Vol. 8, N4. – P.257-263.

5. Carlson R. Cardiotoxicity of the anthracyclines. – 1992.- Vol. 6.-P.95-100.

6. Injac R., Strukelj B. Recent advances in protection against doxorubicin-induced toxicity // *Technol Cancer Res. Treat.* – 2008. – Vol. 7, N 6. – P.497-516.

7. Jensen B.V. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer // *Semin Oncol* - 2006.- Vol. 33, N 3, Suppl. 8. – S.15-21.

8. Jones R.L., Swanton C., Ewer M.S. Anthracycline cardiotoxicity // *Expert Opin Drug Saf.* – 2006. – Vol.5. – P.791-809.

9. Lopez M. Anthracyclines in the adjuvant treatment of breast carcinoma: thirty years later // *Clin. Ter.* – 2006.- Vol. 157, N 2. – P.165-177.

10. Ng R., Better N., Green M.D. Anticancer agents and cardiotoxicity // *Semin Oncol.* – 2006. – Vol. 33, N1.- P.2-14.

11. Scully R.E., Lipshultz S.E. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer // *Cardiovasc. Toxicol.* - 2007. - Vol.7 - P.122-128.



УДК 616.24–007.272–036.1–002.1–037

**Т.О. Перцева,  
О.В. Плеханова**

## **АНАЛІЗ ПРИЧИН ТА СТРУКТУРИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. АМН України, проф. Т.О. Перцева)*

**Ключові слова:** *хронічне  
обструктивне захворювання  
легень, загострення, паління,  
терапія*

**Key words:** *chronic obstructive  
pulmonary disease, exacerbation,  
smoking, therapy*

**Резюме.** *В статті представлені дані аналізу частоти, середньої  
длительності і причин обострення хронічного обструктивного забо-  
левання легких. Наиболее часто, по мнению пациентов, декомпенсацию  
заболевания провоцируют респираторно-вирусные инфекции и переох-  
лаждения. Пациенты с III и IV стадиями заболевания, кроме выше-  
перечисленных причин, отмечают ухудшение состояния на фоне деком-  
пенсации сопутствующей патологии, повышения влажности атмос-  
ферного воздуха, приема неадекватной базовой терапии, физического  
перенапряжения и контакта с поллютантами. Выявлена прямая  
зависимость частоты и длительности обострений от стадии забо-  
левания.*

**Summary.** *In the article the data on frequency, average duration and causes  
of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are  
analyzed. Most often, according to patients' opinion, decompensation of  
diseases is provoked by viral infections and overcoolings. Patients with III  
and IV stages of COPD, except for foregoing causes, note deterioration of  
condition against decompensation of concomitant diseases, increases of  
humidity of atmospheric air, receiving of inadequate basic therapy, physical  
overstrain and contact with air pollutants. A direct dependence of frequency  
and duration of exacerbation from stage of the disease is detected.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) стає все більш актуальною проблемою сучасної пульмонології. Незважаючи на зусилля по впровадженню нових національних та локальних клінічних рекомендацій відносно лікування та профілактики ХОЗЛ, за рівнем таких показників, як розповсюдженість та смертність, ця патологія продовжує займати перше місце серед хронічних захворювань [4, 5,6,8,10]. За даними міжнародних експертів, у середньому кожен рік на 30–45 випадків ХОЗЛ реєструється 5–7 нових [1, 4]. При зростанні тривалості життя у розвинутих країнах очікується і збільшення поширеності ХОЗЛ [4].

Загострення є головною причиною звернення хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою [1, 4, 12]. Основним симптомом його є підсилення задишки, котра зазвичай супроводжується появою або підсиленням дистанційних хрипів, відчуттям стискання у грудях, зниженням толерантності до фізичного навантаження, зростанням інтенсивності кашлю та кількості харкотиння зі зміною його характеру. При цьому суттєво погіршуються швидкісні показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1 тощо) та газів крові

(можливе виникнення гіпоксемії і навіть гіперкапнії) [2, 4]. Загострення можуть розпочинатися поступово або характеризуватися стрімким погіршенням стану пацієнта з розвитком гострої дихальної та правошлуночкової недостатності. Тяжкість і частота загострень у хворих на ХОЗЛ можуть варіювати значною мірою та посилюватися при обтяженні захворювання [4, 5].

Провідною причиною загострення ХОЗЛ вважається бактеріальна та/або вірусна інфекція, проте у великому відсотку випадків загострення спричиняють неінфекційні фактори. У ряді випадків встановити причину загострення не вдається [4, 8, 14].

На сьогоднішній день визначені такі основні причини загострення ХОЗЛ [1, 3, 12, 14]:

- інфекції трахеобронхіального дерева;
- атмосферні поллютанти;
- неадекватна базисна терапія;
- бактеріальна колонізація бронхіального дерева у стабільному стані;
- активне паління;
- тромбоемболія гілок легеневої артерії;
- пневмонія;
- неадекватне фізичне навантаження;

- серцева недостатність, аритмії;
- спонтанний пневмоторакс;
- ятрогенні фактори (неконтрольована терапія киснем, вживання транквілізаторів, седативних та діуретичних препаратів);
- хірургічні втручання;
- метаболічні порушення (цукровий діабет, електролітний дисбаланс, порушення травлення).

Триває дискусія щодо визначення, класифікації та підходів до лікування хворих на ХОЗЛ під час загострення. Жодна із значної кількості класифікацій загострень не відповідає вимогам лікарів і не дає відповіді, наприклад, відносно умов лікування хворих (поліклініка, стаціонар) та принципів застосування антибактеріальної терапії. У залежності від вираженості симптоматики та відповіді на лікування запропоновано визначати такі ступені тяжкості загострення [9, 14]:

- легкий – незначне погіршення симптоматики, що зникає при більш інтенсивній терапії бронходилататорами та інгаляційними кортикостероїдами; потребує лікування в амбулаторних умовах;
- середньої тяжкості – потребує призначення

антибіотиків (за наявності гнійного мокротиння) та пероральних стероїдів; потребує госпіталізації в пульмонологічне (терапевтичне) відділення;

- тяжкий – потребує лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Втім, на підставі цієї класифікації дуже складно вирішити питання стосовно потреби пацієнта у госпіталізації, у зв'язку з чим були розроблені показання до госпіталізації [12]:

- значне посилення інтенсивності симптомів загострення;
- тяжкий перебіг ХОЗЛ;
- виникнення нових клінічних ознак (таких, як ціаноз, периферичні набряки);
- неефективність початкової терапії загострення ХОЗЛ;
- тяжка супутня патологія;
- часті загострення;
- аритмія, що виникла вперше;
- діагностична невизначеність;
- старечий вік;
- неможливість лікування в домашніх умовах.

Деякі інші рекомендації відносно вибору місця лікування пропонують англійські спеціалісти (табл. 1) [14]:

Таблиця 1

## Вибір місця лікування хворих на ХОЗЛ у стадії загострення

Фактор	Лікування вдома	Лікування у стаціонарі
Можливість догляду вдома	так	ні
Задихка	незначна	тяжка
Загальне самопочуття	задовільне	погане
Рівень активності	хороший	поганий
Ціаноз	немає	є
Посилення периферичних набряків	немає	є
Рівень свідомості	нормальний	знижений
Попереднє тривале застосування кисневої терапії	ні	так
Гостре погіршення	ні	так
Значущі супутні захворювання (передусім ЗССС <sup>1</sup> та ЦД І <sup>2</sup> ) Sa O <sub>2</sub> < 90 %	ні	так
Зміни на рентгенограмі	ні	так
pH крові	ні	так
Pa O <sub>2</sub> (kPa)	≥ 7,35 ≥ 7	< 7,35 < 7

Примітка: <sup>1</sup>ЗССС – захворювання серцевої-судинної системи, <sup>2</sup>ЦД І – цукровий діабет І типу

Усунення причин загострення, правильний вибір місця та схеми лікування дозволять більш швидко та ефективно подолати загострення захворювання та зменшити їх частоту у майбутньому. Слід пам'ятати, що загострення є невід'ємним елементом перебігу ХОЗЛ, внаслідок чого відбувається подальше прогресування патологічного процесу, погіршення якості життя хворих та підвищення летальності [13].

У зв'язку з існуючою розбіжністю уявлень про загострення ХОЗЛ у цілому метою нашого дослідження було проаналізувати основні причини загострення ХОЗЛ на різних стадіях хвороби.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Протягом року нами було обстежено 82 хворих на ХОЗЛ І–ІV стадій у фазу загострення віком від 37 до 75 років (середній вік – 59,1±9,6

року). ХОЗЛ I стадії було діагностовано у 8 (9,8 %) осіб, ХОЗЛ II стадії – у 28 (34,2 %), III стадії – у 38 (46,3 %) та ХОЗЛ IV стадії – у 8 (9,8 %). Діагноз і стадія ХОЗЛ встановлювалися згідно з критеріями та рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року [7].

Усім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, яке включало оцінку анамнезу життя та хвороби, при цьому значна увага приділялась ставленню хворого до тютюнопаління, наявності професійних та інших шкідливих факторів, а також умовам формування патології та можливим причинам патологічного процесу. Детально вивчалися фактори ризику та супутні захворювання, що могли викликати декомпенсацію стабільного перебігу ХОЗЛ як під час дослідження, так і в анамнезі. Аналізувалися частота, тяжкість та тип загострення (за Anthonisen, 1987) [11], схеми попередньо призначеного лікування, котре пацієнт отримував постійно та під час загострень патологічного процесу. Для визначення характеристики загострень в анамнезі (причини, клінічні прояви, тривалість, застосована терапія) проводилося анкетування хворих.

Функція зовнішнього дихання (ФЗД) досліджувалася за допомогою комп'ютерного спіро-

графа Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина) із. Оцінювалися такі показники ФЗД, як життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, максимальна об'ємна швидкість на рівні 25, 50 та 75 % ФЖЄЛ (МОШ 25-75). Спірографічне дослідження проводилося вранці, вранці натще.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених пацієнтів переважно більшість склали чоловіки (79,3 %). При ХОЗЛ I стадії – рівна кількість чоловіків та жінок, при II та III стадіях переважали пацієнти чоловічої статі (64,3 і 35,7 та 89,5 і 10,5 % відповідно). З IV стадією захворювання були лише чоловіки.

Тривалість захворювання коливалася у значному діапазоні – від 1 до 23 років, зростаючи при більш тяжкому перебігу.

Щодо фактору тютюнопаління серед обстежених було 19 (23,2 %) хворих, які ніколи не зловживали тютюнопалінням, 39 (47,5 %) хворих, що палили раніше, та 24 (29,3 %) активних курців. Розподіл пацієнтів у залежності від стадії захворювання та відношення до тютюнопаління наведено на рисунку 1.

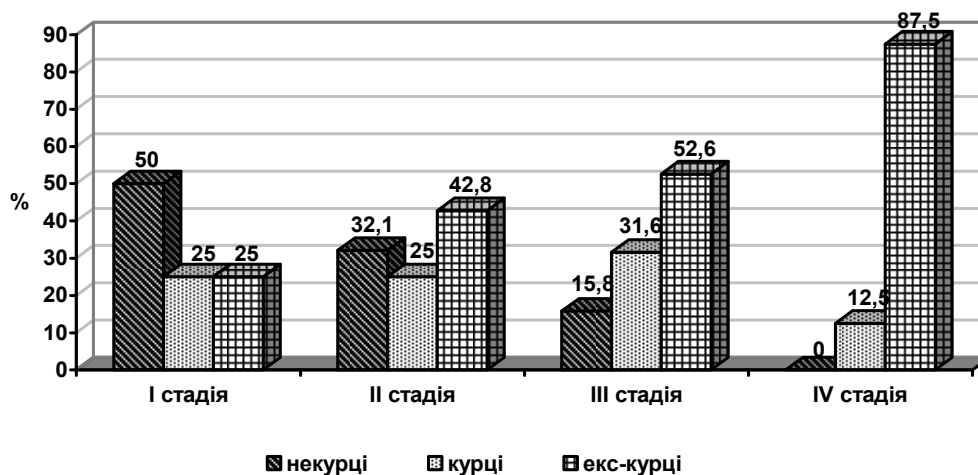


Рис. 1. Розподіл пацієнтів у залежності від стадії захворювання та відношення до тютюнопаління

Як показано на рисунку, кількість хворих, які зловживали палінням (на момент дослідження або в минулому), збільшується із зростанням стадії захворювання. Так, якщо серед пацієнтів з I стадією ХОЗЛ ніколи не зловживали палінням 50 %, з II стадією – 32,1 %, з III – лише 15,8 %, то серед пацієнтів з IV стадією ХОЗЛ жодний хворий не уникнув цієї згубної звички. У всіх

хворих індекс паління (III) значно перевищував критичний показник 10 пачка/рік і в середньому склав  $34,0 \pm 13,5$ .

Тривалий контакт із різними шкідливими факторами виробництва відмічали 29 (35,4 %) хворих. Серед них було 12 (14,6 %) працівників металургійної промисловості, 1 (1,2 %) шахтар та 1 (1,2 %) працівник поліграфічної промисловості.

Осіб, що працювали на виробництві з підвищеним вмістом пилу у повітрі, було 11 (13,4 %), зайнятих у виробництві з хімічними речовинами – 4 (4,9 %). 44 (53,6 %) пацієнти вказували на часті захворювання респіраторної системи у минулому (гострі респіраторно-вірусні захворювання, гострі бронхіти та пневмонії).

Різноманітна супутня патологія відмічалася у 57 (69,5 %) пацієнтів. У 47 (57,3 %) хворих були діагностовані захворювання серцево-судинної системи (передусім артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця), у 12 (14,6 %) хворих – захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба) та у 5 (9,1 %) – інші захворювання дихальної системи. Прева-

лювання цієї групи хвороб може бути пояснено їх загальними з ХОЗЛ етіологічними факторами (паління, професійні шкідливості, забруднення навколишнього середовища) і тривалим вживанням таких лікарських препаратів, як пероральні та інгаляційні глюкокортикостероїди,  $\beta_2$ -агоністи.

Був проаналізований 161 випадок загострень ХОЗЛ: 98 (60,9 %) випадків – при нашому спостереженні та 63 (39,1 %) – за даними анкетування. Протягом останнього року не мали загострень 4 (4,9 %) обстежених, 1-2 загострення спостерігалось у 48 (58,5 %) хворих, 3 та більше загострень відзначили 30 (36,6 %) пацієнтів. Показники загострень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Характеристика загострень ХОЗЛ у обстежених хворих**

Показники	Стадія ХОЗЛ			
	ХОЗЛ I	ХОЗЛ II	ХОЗЛ III	ХОЗЛ IV
частота загострень	1,7 ± 0,9	2,1 ± 1,1	2,8 ± 1,16	3,4 ± 0,9
середня тривалість загострення (доба)	12,9 ± 5,3	12,2 ± 4,7	15,4 ± 6,3	18,4 ± 4,3
місце лікування (амбулаторно/стаціонарно)	11/2	42/7	54/19	9/17

Нами була визначена пряма залежність частоти та середньої тривалості загострень від стадії захворювання.

Пацієнти з ХОЗЛ I та II стадій найчастіше пов'язують розвиток загострення з гострими респіраторними захворюваннями та переохолодженням. При цьому у хворих з I стадією захворювання переважаючим був II тип загострення за Anthonisen, у той час як у хворих з II стадією – I тип. Пацієнти з ХОЗЛ III та IV стадій, крім вищезазначених причин, відмічали значний вплив на виникнення загострення змін кліматичних умов (підвищення вологості повітря) та декомпенсацію супутньої патології (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність), дещо рідше – вдихання масивної кількості аерополутантів, неадекватну терапію та фізичне перенапруження. У цієї категорії хворих переважали загострення I та III типів. Майже у рівній кількості серед усіх обстежених спостерігався I (у 68 випадках (42,2 %)) та II (у 66 (41,0 %)) типи загострення. Значно рідше мав місце III тип (у 27 (16,8 %) випадках).

Майже у 25 % випадків пацієнти не могли зазначити причину загострення і відмічали погіршення стану без будь-яких передумов. Більш

тяжкий перебіг ХОЗЛ з розвитком частих та тривалих загострень діагностувався у пацієнтів із вираженою серцево-судинною патологією.

Характеристика груп лікарських препаратів, які отримували хворі на ХОЗЛ у стабільному стані, наведена у таблиці 3.

Таким чином, до включення у дослідження майже 1/4 хворих не отримували ніякої терапії. Лише 53 (71,6 %) пацієнти на ХОЗЛ II-IV ст. отримували комбіновані та пролонговані бронходилататори. Слід зазначити, що 28,3 % хворим на ХОЗЛ III та IV ст. не були призначені ІГКС. Профілактична вакцинація (проти вірусу грипу) не була проведена жодному хворому.

Незважаючи на отримані багаточисельні докази, що відмова від паління веде до зниження частоти та тяжкості загострення, у суспільстві не реалізуються в достатній мірі програми, спрямовані на боротьбу з палінням. Більшість хворих, що палять, не готові одразу відмовитися від цієї згубної звички і потребують тривалого навчання. За період спостереження 4 пацієнти кинули палити і вже після закінчення 2 місяців відмічали зменшення таких проявів ХОЗЛ, як кашель та продукція мокротиння.



Таблиця 3

### Характеристика груп лікарських препаратів, які отримували хворі на ХОЗЛ у стабільному стані

Групи лікарських препаратів	Кількість хворих (n=82)	
	абс.	%
Бронходилататори короткої дії (сальбутамол, фенотерол)	44	53,7
Бронходилататори пролонгованої дії (тіотропіуму бромід, формотерол)	16	19,5
Комбіновані бронходилататори (фенотерол/іпратропіуму бромід)	39	47,6
ІГКС1 (беклометазон, флутиказон, мометазон)	33	40,2
Системні кортикостероїди	0	0
Пролонговані метилксантини	8	9,8
Протизапальні засоби (фенспірид)	6	7,3
Муколітики (амброксол, ацетилцистеїн, карбоцистеїн)	11	13,4
Не отримували лікарські препарати	21	25,6

Примітки: 1ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

За анкетними даними, призначення нових або підвищення дози раніше застосованих бронхолітиків (частіше сальбутамол та фенотерол/іпратропіуму бромід) навіть під час загострень сягало лише 81,4 % при необхідних 100 %. ІГКС використовувалися при загостренні у 55,3 % випадків. Системні кортикостероїди (парентерально або перорально) – у 31,7 % випадків. Антибіотики застосовувалися хворими у 107 (66,5 %) випадках загострень. Обґрунтоване застосування антибіотиків (I або II (при наявності гнійного мокротиння) типи загострень) спостерігалось у 88 (82,2 %) випадках. У решті випадків (17,8 %)

антибактеріальна терапія не була виправданою. Найбільш часто пацієнти приймали цефтріаксон, азитроміцин, ципрофлоксацин, амоксицилін та амоксицилін/клавуланат. Однак, на жаль, призначення таких препаратів, як норфлоксацин, лінкоміцин та ко-тримоксазол, все ще має місце. Слід зауважити, що близько 20 % хворих самостійно приймають антибіотики, використовуючи попередні рекомендації лікаря або співробітників аптеки. Часто в таких випадках порушується термін використання антибактеріальної терапії. При цьому ігнорування правил застосування антибактеріальної терапії веде у майбутньому до селекції резистентних патогенів і як наслідок – зниження ефективності лікування.

Киснева терапія є одним з основних напрямків комплексного лікування хворих під час загострення ХОЗЛ в умовах стаціонару [10, 12]. Проте на сьогоднішній день вона залишається однією із невирішених проблем лікувальних закладів.

#### ВИСНОВКИ

1. Згідно з анамнестичними даними, основними причинами загострень ХОЗЛ I та II стадій є респіраторно-вірусні інфекції та переохолодження.

2. Із зростанням тяжкості захворювання збільшується спектр причин, які можуть спровокувати загострення, і до вищезазначених додаються підвищення вологості, неадекватна базова терапія ХОЗЛ, супутня патологія, фізичне перенапруження та вдихання поллютантів. Спостерігається зростання кількості загострень, причини котрих пацієнти зазначити не можуть.

3. Кожне загострення ХОЗЛ потребує обов'язкового медичного втручання: проведення антисмокінгових програм, призначення адекватної і достатньої бронхолітичної та протизапальної терапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С. Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Русский мед. журнал. – 2003. – № 22. – С. 1205–1211.
2. Дворецкий Л. И. Пожилой больной ХОБЛ. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ // Русский мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 4. – С. 190–195.
3. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Русский мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 4. – С. 183–189.
4. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / [Под ред. Чучалина А. Г.]. – М. : Атмосфера, 2007. – 240 с.
5. Ноников В. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких // Качество жизни. Медицина: болезни органов дыхания. – 2004. – № 1 (4). – С. 36–40.
6. Овчаренко С. И., Литвинова И.В. Диагностика хронической обструктивной болезни легких в амбулаторных условиях // Качество жизни. Медицина: болезни органов дыхания. – 2004. – № 1 (4). – С. 41–46.
7. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ №128 від 19.03.2007.
8. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы // Здоров'я України. – 2005. – №110.

9. Фещенко Ю.И., Гаврисюк, Дзюблик А.Я. Фармакотерапия больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 2. – С. 5–8.

10. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Горovenko Н.Г. Хронические обструктивные заболевания легких. – Киев: Морион, 2001. – 79с.

11. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Inter. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2006. Date last updated: November 2006. (GOLD website [www.goldcopd.com/workshop/index.html](http://www.goldcopd.com/workshop/index.html)).

13. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited / O. N. Keene, P. M. A. Calverley, P. W. Jones et al. // Eur. Resp. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 17-24.

14. Vijayasaratha K., Stocley R.A. Causes and management of exacerbations of COPD // Breathe. – 2007. – N 3. – P. 251–263.



УДК 616.379-008.64:616.833:612.35.014.3:612.2:615.074

**В.А. Гриб**

### ХАРАКТЕР УРАЖЕННЯ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ГЕПАТОЦИТІВ ЗА ДАНИМИ С13- МЕТАЦЕТИНОВОГО ДИХАЛЬНОГО ТЕСТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

*Івано-Франківський національний медичний університет  
кафедра неврології №1  
(зав. – проф. Р.Д. Герасимчук)*

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, діабетична дистальна симетрична поліневропатія, діабетична гепатопатія, <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест

**Key words:** 2 type diabetes mellitus, diabetic distal symmetric polyneuropathy, diabetic hepatopathy, <sup>13</sup>C-methacetin test

**Резюме.** В статті приведені дані дослідження периферических нервов нижніх кінцівок в взаємозв'язку з показателями функціонального стану печінки, дослідженого методом <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту, у 68 хворих сахарним діабетом 2 типу, ускладненого дистальною симетричною поліневропатією. Установлені кореляційні зв'язки між даними <sup>13</sup>C-метацетинового тесту і показателями тестування двигальних волокон малоберцового нерва, які дають можливість попередньо утвердити, що функціональний стан печінки грає роль в генезі ураження нервов при сахарному діабеті 2 типу. Результати аналізу взаємозв'язку показателів дихального тесту і стадії поліневропатії дозволили зробити висновок про вплив функціонального стану гепатоцитів на прогрес ускладнення сахарного діабета.

**Summary.** In the article the research data of peripheral nerves of lower extremities in interrelationship with the indices of the liver functional state in 68 patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by the distal symmetric polyneuropathy investigated by the <sup>13</sup>C-methacetin test method are resulted. The correlation links between the <sup>13</sup>C-methacetin test data and testing indices of motor fibers of fibular nerve are set. This enables to preliminary assert that the liver functional state takes part in the genesis of nerves lesion in type 2 diabetes mellitus. Analysis of results of intercommunication of respiratory test indices and polyneuropathy stage allowed to make a conclusion about the influence of the hepatocytes functional state on the progress of diabetes mellitus complications.

Соціальна значущість проблеми цукрового діабету (ЦД) пов'язана з раною інвалідизацією та високою смертністю, зумовленою судинними мікро- та макроушкодженнями, в тому числі й поліневропатією, яка у хворих на ЦД 2 типу зустрічається у 92-95% [1]. Прогресування ЦД у 64 - 88% супроводжується розвитком діабетичної гепатопатії (ДГ) [13, 7]. ДГ - термін, який об'єднує різноманітні структурні порушення при ЦД (дистрофія, реактивне запалення, стеатоз, порушення циркуляції, а іноді й ознаки циротичної перебудови) [6].

Головною причиною одного з найбільш частих ускладнень ЦД, діабетичної дистальної симетричної поліневропатії (ДДСП), яка в кінцевому результаті приводить до виникнення синдрому діабетичної стопи та ампутації кінцівок, є гіперглікемія. Остання сприяє різноманітним патогенетичним механізмам ураження периферійних нервів як за аксонопатичним, так і за мієлінопатичним типом. Провідну роль у генезі метаболічних, судинних, імунопатологічних та інших зрушень в організмі відіграє печінка, ураження якої при ЦД виникає вже при перших проявах діабету [12, 9] і проявляється різним ступенем гепатопатії, діагностика якої інструментальними, біохімічними методами не завжди ефективна. Навіть гістологічне дослідження біопунктів печінки дає велику кількість хибних результатів, тяжкі ускладнення та має певні протипоказання. Все більшу популярність у діагностиці дифузних уражень печінки (вірусних гепатитів, алкогольного та неалкогольного стеатогепатозів та стеатогепатитів, цирозу печінки) набувають дихальні тести. Один із них -  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий дихальний тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ), який дає можливість виявити різний ступінь морфофункціональних уражень гепатоцитів та класифікувати його тяжкість. На відміну від інших методів,  $^{13}\text{C}$ -МДТ володіє високою діагностичною чутливістю (95%) та специфічністю (75%) [5, 3, 15, 14]. За даними різних авторів [4, 10], у хворих на ЦД 2 типу стеатоз печінки розвивається у 60%, а стеатогепатит - 15%, однак діагностика цих станів проводилась загальноприйнятими методами, що, ймовірно, значно знижувало об'єктивні результати у хворих із розладами функції печінки. В літературі ми не знайшли даних використання  $^{13}\text{C}$ -МДА з метою діагностики гепатопатій у хворих на ЦД 2 типу в порівнянні з іншими методами і у взаємозв'язку з ускладненнями даного захворюваннями та, зокрема, з тяжкістю перебігу та глибиною ураження периферійних нервів за даними електронейроміографії.

Мета дослідження – встановити залежність клінічного перебігу та характеру ураження периферійних нервів від тяжкості діабетичної гепатопатії, діагностованої шляхом визначення  $^{13}\text{C}$ -МДТ у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений дистальною симетричною поліневропатією.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 68 хворих на ЦД 2 типу з клінічною картиною ДДСП ІА стадії - 39 та ІІІ - 29 пацієнтів за класифікацією Dyck D.I., Tomas P.K. (1999). Вік пацієнтів становив  $56,32 \pm 1,14$  року (45 - 71). Діагностику ЦД 2 типу, ступінь компенсації вуглеводного обміну здійснювали за рекомендаціями ВООЗ (1999р) та національними стандартами [8]. Показник глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) становив  $9,86 \pm 0,19\%$  (7,5 - 14,6%). У 42 хворих діагностовано інсулінозалежний, у 26 пацієнтів - інсулінонезалежний варіант ЦД.

Оскільки досліджувані хворі, крім проявів ЦД з його ускладненнями, мали й іншу супутню патологію: дисциркуляторну енцефалопатію, гіпертонічну хворобу І-ІІ ступеня, ІХС, хронічну патологію шлунково-кишкового тракту (4 хворих на хронічний холецистит, 1 - хронічний коліт, 3-хронічний гастрит), нами обстежені 12 пацієнтів (середній вік -  $61,50 \pm 1,75$  року) з відповідною патологією та віком, проте без ЦД, які утворили групу контролю. Всі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Після дослідження неврологічного статусу проведена електронейроміографія (ЕНМГ) моторних волокон малогомілкових та великогомілкових нервів обох кінцівок, яку здійснювали на двоканальному електронейроміографі «Нейрон-ЕМГ-Мікро». Температурний режим шкіри, який контролювали електротермометром, підтримували в межах  $32-33^\circ\text{C}$ . Для оцінки функціонального стану аксонів, виявлення порушення провідності рухових волокон нервів вивчали наступні показники: швидкість розповсюдження збудження (ШРЗ), кінцеву латентність (КЛ), співвідношення амплітуди потенціалів максимальної рухової відповіді (М-відповіді) на стимуляцію нерва в дистальній та проксимальній точках, співвідношення тривалості М-відповіді на стимуляцію нерва в двох точках, амплітуду максимальної М-відповіді на стимуляцію нерва в дистальній точці. Для аналізу даних ЕНМГ враховували показники тестування малогомілкового нерва.

Усім хворим проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, яке включало

скарги, об'єктивні дані, біохімічні тести, УЗД печінки.

Дезінтоксикаційну функцію печінки вивчали шляхом застосування  $^{13}\text{C}$ -МДТ. Принцип методу полягає в тому, що  $^{13}\text{C}$ -метацетин піддається в печінці ферментативному деметилюванню і декарбоксилуванню за участю мікросомальних ферментів, головним з яких є цитохром Р-450. Кінцевим продуктом метаболізму  $^{13}\text{C}$ -метацетину є  $^{13}\text{CO}_2$ , інтенсивність елімінації якого через легені дозволяє судити про функціональний стан мікросомальних ферментативних систем гепатоцитів. Методика: вранці натще пацієнт випиває 75 мг  $^{13}\text{C}$ -метацетину, розчиненого в 200мл фруктового чаю без цукру. При проведенні тесту необхідно виконати 10 дихальних проб: вихідну до вживання  $^{13}\text{C}$ -метацетину, 6 проб - протягом першої години (що 10 хвилин) та 3 проби - протягом другої години (що 20 хвилин). Пацієнт отримує маркеровані мішечки із клапанами з вказанням прізвища і часу проби. По закінченні проведення дихального тесту мішечки приєднували до відповідних клапанів інфрачервоної спектроскопічної системи "Iris" (Німеччина). Проводили вимірювання концентрації  $\text{CO}_2$  у всіх ємностях. Результати, отримані при аналізі, надаються у графічній формі. Висновки про наявність чи відсутність порушення функції печінки робили на підставі співставлення кривої сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  на 120 хвилину дослідження з кривими, отриманими при дослідженні осіб контрольної групи, що відображали верхню чи нижню межу.

Статистичну обробку здійснювали методами парної статистики, використовуючи метод відмінностей, з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсійного аналізу за допомогою пакету "StatSoft/ Statistica 6.0". При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (М), вірогідність різниць результатів дослідження (Р). Кореляційні зв'язки між вивченими показниками вираховували за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Результати вважалися вірогідними, якщо коефіцієнт вірогідності був меншим або дорівнював 0,05, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Детальна характеристика типу ураження моторних волокон нервів нижніх кінцівок надана в попередніх публікаціях [2].

Використовуючи покроковий статистичний вибірковий аналіз даних ЕНМГ, прийшли до висновку, що найбільш значущими показниками

для визначення характеру переважного ураження нерва при ЦД 2 типу є сила відповіді м'язів при стимуляції нервів у дистальній (4,59±0,19мВ - при аксональному типі спрямованості ураження нервового волокна і 6,45±0,28мВ - мієлінопатичному; контрольна група - 9,02±0,16мВ) та проксимальній точках (3,23±0,16мВ і 5,31±0,35мВ відповідно; контроль - 7,90±0,15мВ), їх співвідношення (18,11±1,06% і 21,90±1,08%; контроль - 11,18±0,56%), тривалість негативної фази М-відповіді при стимуляції в дистальній точці (6,03±0,17мс і 8,85±0,26мс відповідно; контроль - 6,1±0,14мс), її співвідношення до тривалості М-відповіді при стимуляції в проксимальній точці (22,72±1,10% і 31,81±0,98%; контроль - 15,77±0,62%). Значущим показником для визначення переважної спрямованості характеру ураження нерва виявилась КЛ (3,91±0,14мс і 5,0±0,23мс; контроль - 3,15±0,03мс), а не ШРЗ (р>0,05) (41,32±0,39м/с і 36,53±1,04м/с; контроль - 47,86±0,46м/с). Було виявлено 22 хворих із переважним ураженням мієліну нервового волокна та 46 - аксону.

Для III стадії ДДСП було характерне переважання аксонопатії. Так, у 86,21% хворих на III стадію спостерігалось переважне ураження аксону, тоді як при II стадії аксонопатія відмічалась у 43,59%, тобто спостерігали переважно мієлінопатичний характер ураження нервового волокна.

Клінічній картині дисфункції печінки досліджуваних хворих була притаманна моносимптомність та низька інтенсивність проявів маніфестації симптомів: диспептичний синдром відмічався у 34,9%, м'яковиражений абдомінальний больовий синдром - у 26,8%, субіктеричність відмічена у 29,6%, гепатомегалія за клініко-інструментальними методами оцінки (УЗД) спостерігалась у 30,2%. Клінічні прояви функціонального стану печінки підтверджувались змінами  $^{13}\text{C}$ -МДТ.

Отримані дані сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  на 120 хвилині дослідження у наших хворих співставляли із встановленими критеріями сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в нормі і при патології та її співвідношення із масою функціонуючих гепатоцитів (МФГ) [5, 7]. Константи надані в таблиці 1.

З метою удосконалення діагностики діабетичної гепатопатії нами проведено визначення  $^{13}\text{C}$ -МДТ у 68 хворих. У 36 (53%) пацієнтів клініко-біохімічних та інструментальних проявів гепатопатії не було, у 32 (47%) - ресстрували гепатопатію (табл.2), причому серед них переважали пацієнти з аксонопатичним типом ураження моторного волокна (22 (68,8%)хворих).

Таблиця 1

### Оцінка результатів <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту

Сумарна концентрація <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> на 120 хвилину дослідження	Інтерпретація результатів
> 35%	Стимульована функція печінки
20 - 35%	Нормальна функція печінки, МФГ - 100%
10 - 20%	Помірне зниження функції печінки без циротичних змін, МФГ - 50 - 100%
2 - 10%	Виражене зниження функції печінки з циротичними змінами, МФГ - 20 - 50%
< 2%	Важке зниження функції печінки з циротичними змінами, МФГ < 20%

При аналізі дані таблиці видно, що у всіх обстежених хворих показники <sup>13</sup>C-МДТ змінені, на відміну від даних контрольної групи. Тільки у 12 хворих без проявів гепатопатії показник тесту був в межах 20 - 35%, що відповідало 100% функції гепатоцитів. У той же час тест дозволив виявити зниження дезінтоксикаційної функції печінки у 24 хворих даної групи з коливанням даних 16-19%, що вказувало на помірне зниження функції гепатоцитів без циротичних змін, з МФГ- 50 - 100%. Таким чином, за допомогою <sup>13</sup>C-МДТ в групі хворих без клінічних проявів гепатопатії у 66% випадків виявлено зниження функціональної здатності гепатоцитів, що можна розцінити як латентну форму патологічного процесу.

Таблиця 2

### Розподіл хворих на ЦД 2 типу, ускладненого ДДСП, за показниками сумарної дози <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту

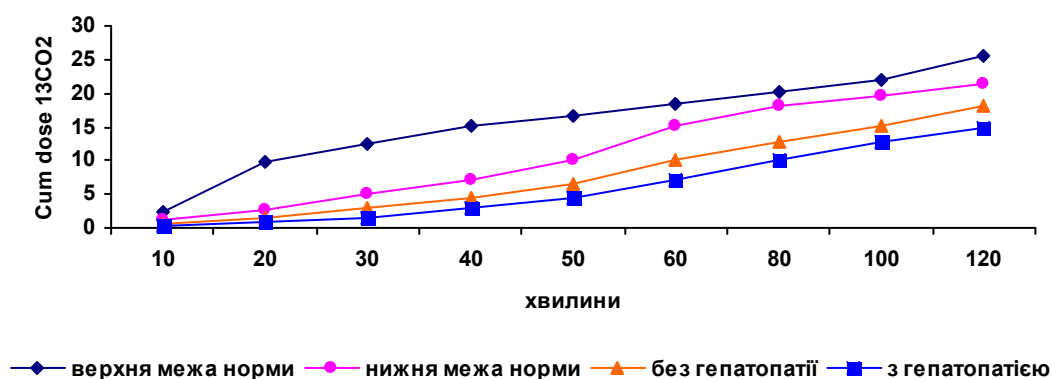
Групи хворих	Всього обстежених	Показники сумарної дози <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> , %					
		n	1,4-2	3-6	7-10	11-15	16-19
Контрольна група	12					2	10
Хворі без проявів гепатопатії	36					24	12
Хворі з проявами гепатопатії	32			2	17	13	

У більшості частини (59,4%) хворих із клініко-біохімічними проявами гепатопатії сумарна доза CO<sub>2</sub> коливалась в межах 11 - 15%, що вказувало на помірне зниження функції печінки, а у 2 з них - 7 - 10%, що свідчило про виражене зниження функції гепатоцитів з МФГ - 20 - 30%.

Середні показники <sup>13</sup>C-МДТ у контрольній групі становили 23,67±1,48% і у хворих без

клінічних проявів ураження печінки - 20,47±0,62%, з гепатопатією - 13,65±0,83% (p<0,001). Отримані дані відображали графічно.

Результати змін показників <sup>13</sup>C-МДТ у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, з клінічними проявами гепатопатії та без них відображені на рисунку.



Результати <sup>13</sup>C-метацетинового тесту хворого Л. (без клінічних проявів гепатопатії, історія хвороби №7445/07) та хворої Д. (з гепатопатією, історія хвороби №7272/07) на ЦД 2 типу, ускладненого ДДСП ІА стадією

Нами відмічено, що при мієлінопатичному типі спрямованості ураження нервового волокна спостерігалися менш значущі порушення функції гепатоцитів, сумарна доза  $^{13}\text{CO}_2$  в яких була  $20,6 \pm 0,98\%$ , при аксонопатії цей показник

становив  $15,83 \pm 0,56\%$  ( $p < 0,001$ ), а у 2 хворих зафіксоване виражене зниження функції печінки з циротичними змінами, при якому МФГ сягає 20 - 50%, зареєстровано тільки 3 хворих із показником МФГ 100% (табл.3).

Таблиця 3

**Показники сумарної дози  $^{13}\text{CO}_2$  в залежності від типу ураження нервового волокна**

Сумарна доза $^{13}\text{CO}_2$ , %	Контрольна група, n=12	Хворі на ДДСП з переважним мієлінопатичним типом ураження нервів, n=22	Хворі на ДДСП з переважним аксонопатичним типом ураження нервів, n=46
1,4 - 2			
3 - 6			
7 - 10			2
11 - 15			17
16 - 19	2	13	24
20 - 35	10	9	3
Середній показник сумарної дози $^{13}\text{CO}_2$	23,67±1,48	20,60±0,98	15,83±0,56

Встановлені кореляційні зв'язки між даними  $^{13}\text{C}$ -МДТ та показниками тестування моторних волокон малогомілкового нерва (А М-відповіді при стимуляції в дистальній точці -  $r=0,42$ ;  $p < 0,001$ ; тривалістю М-відповіді -  $r=0,39$ ;  $p=0,001$ ; КЛ -  $r=0,27$ ;  $p=0,028$ ; ШРЗ -  $r=-0,30$ ;  $p=0,013$ ), що дає можливість попередньо стверджувати, що функціональний стан печінки відіграє роль у генезі ураження периферійних нервів при ЦД 2 типу.

Проводячи аналогічний аналіз між показниками дихального тесту та стадією ДДСП, отримали наступні результати -  $r=-0,53$ ;  $p < 0,001$ , що дозволяє зробити висновок про вплив функціонального стану гепатоцитів на прогресування захворювання.

Таким чином,  $^{13}\text{C}$ -МДТ дав можливість виявити серед хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, без клініко-біохімічних проявів гепатопатії функціональне ураження печінки.

**ВИСНОВКИ**

1.  $^{13}\text{C}$ -МДТ розширює можливості діагностики функціонального ураження печінки (гепато-

патії) у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, у порівнянні з клініко-біохімічними методами і дозволяє виявити дисфункцію гепатоцитів без клінічних проявів гепатопатії.

2. У хворих із клінічними проявами гепатопатії показники сумарної дози  $^{13}\text{CO}_2$  МДТ дозволяють виявити у частини пацієнтів більш глибокі зміни функціонального стану печінки із зниженням маси функціонуючих гепатоцитів до 20 - 50%.

3. Отримані дані дають можливість стверджувати, що функціональний стан печінки відіграє роль у генезі ураження периферійних нервів при ЦД 2 типу та впливає на прогресування поліневропатії.

4. Враховуючи порушення функціонального стану печінки у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, перспективним є застосування гепатопротекторів і вивчення їх дії на гепатоцит у взаємозв'язку з функціональним станом периферійних нервів.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Балаболкин М.И., Кремінська В.М. Диабетическая невропатия // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. - №10. - С.57 - 64.  
 2. Гриб В.А. Клінічне та електронейрографічне тестування функції нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу з дистальною симетричною поліневропатією // Укр. неврол. журнал.-2008.-№1 (6).-С.68 - 73.

3. Диагностическая ценность  $^{13}\text{C}$ - метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических заболеваниях печени / Кляритская И.Л., Цапьяк Т.А., Куаль Мохамед Эль Хаум, Мошко Ю.Я. // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №5 (31). - С.4 - 8.  
 4. Звягинцева Т.Д. Перспективы лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатита // Раци-

ональная фармакотерапия.-2007. - №2 (03). - С.34 - 38.

5. Міхньова Н.М., Шипулін В.П., Черневський В.В. Діагностичні можливості застосування <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки // Лаб. діагностика. - 2001. - №1. - С.37 - 40.

6. Пасиешвили Л.И. Варианты поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом // Врачеб. дело. - 2002. - №1. - С.36 - 38.

7. Передерій В.Г., Черневський В.В., Шипулін В.П. Порівняльна ефективність застосування гепатопротекторів при хронічних дифузних хворобах печінки // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - №3 (41). - С.81 - 83.

8. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. член.-кор. НАН та АМН України проф. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM Доктор Ендокринолог». - 2-е вид., перероб. і доп. - К.:ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. - 352с.

9. Фадеев Г.Д. «Жировая печень», этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - № 4. - С.9 - 17.

10. Хухліна О.С., Коломоець М.Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність:

етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном. - Чернівці: 2008. - 320с.

11. Dyck P. J. Diabetic polyneuropathy // Diabetic Neuropathy / Eds P. J. Dyck, P. K. Thomas. - 2-nd Ed. - Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. - P. 255-278.

12. Feldman M. Pathophysiology of diabetes mellitus // Diabetes mellitus, ninth Edition. Indiana: Eli Lilly and Company, 1998. - P.28 - 43.

13. Measurement of hepatic functional mass by means of <sup>13</sup>C-methacetin and <sup>13</sup>C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels / Festi D., Capodice S., Sandri L., Colaiocco-Ferrante L. et al. // World J. Gastroenterol. - 2005. - Vol.11, N1. - P. 142 - 148.

14. Measurement of liver function for patients with cirrhosis by <sup>13</sup>C-methacetin breath test compared with Child-Pugh score and routine liver function tests / Liu Yun-xiang, Huang Liu-ye, Wu Cheng-rong, Cui Jun. // Chinese Med. J. - 2006. - Vol. 119, N18. - P.1563-1566.

15. <sup>13</sup>C-methacetin breath test as a quantitative liver function test in patients with chronic hepatitis C infection: continuous automatic molecular correlation spectroscopy compared to isotopic ratio mass spectrometry / Goetze O., Selzner N., Fruehauf H. et al. // Aliment Pharmacol Ther. - 2006. - Vol. 26, N 2. - P.305 - 311.



УДК 616.12-008.331.1:57.018.8:613.25:618.173

**Т.А. Хомазюк,  
Н.В. Горач,  
О.Л. Пшенянікова**

## **«МАСКОВАНА» АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ЖІНОК ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ У ПЕРІОД ПЕРИМЕНОПАУЗИ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб  
(зав.-д. мед. наук, проф. Т.А. Хомазюк)*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, перименопауза, надлишкова маса тіла, ожиріння  
**Key words:** arterial hypertension, perimenopause, overweight, obesity

**Резюме.** Целью исследования было выявление особенностей артериальной гипертензии у женщин с избыточной массой тела и ожирением в перименопаузе. Обследовано 56 женщин с эпизодическими подъемами артериального давления и климактерическим синдромом в перименопаузе, выделено 2 группы исследования – с избыточной массой тела и ожирением. При анализе показателей суточного мониторирования артериального давления у женщин в перименопаузе с ожирением в сравнении с группой с избыточной массой тела выявлены более выраженные нарушения суточного профиля артериального давления, характеризующиеся повышением variability систолического и диастолического артериального давления, величины утреннего подъема систолического артериального давления. Выявлена взаимосвязь частоты нарушений суточного ритма артериального давления в зависимости от ИМТ и степени тяжести климактерического синдрома. Таким образом, проведение суточного мониторинга артериального давления у этого контингента пациенток является целесообразным для выявления лабильной «маскированной» артериальной гипертензии и формирования дальнейшей лечебной тактики.

**Summary.** *The aim of the research was to detect peculiarity of arterial hypertension in perimenopausal women with overweight and obesity. 56 perimenopausal women with episodic arterial pressure rises and climacteric syndromes in menopause were examined. 2 groups of research were distinguished – with overweight and obesity. Analysing data of ambulatory blood pressure (BP) monitoring, in perimenopausal women with obesity a more expressed violations of daily rhythm of arterial pressure, marked disorders of a daily profile of BP characterized by the increase of variability of systolic and diastolic arterial pressure, increase of data of the morning rise of systolic arterial pressure as compared to women with overweight were revealed. The relationship between frequency of violations of daily rhythm of arterial pressure in relation to the degree of menopausal syndrome and overweight is detected. Thus, ambulatory blood pressure monitoring in this contingent of patients is expedient for detection of a labile, “masked” arterial hypertension and for the further medical management.*

Артеріальна гіпертензія (АГ), що розвивається у жінок у перименопаузі, є об'єктом пильної уваги клініцистів усіх країн. У літературі сформовані дві точки зору стосовно патогенезу АГ у жінок перименопаузального періоду: перша вказує, що у жінок у перименопаузі спостерігається прогресування гіпертонічної хвороби, яка передувала менопаузі [11], друга свідчить про те, що АГ виникає вперше у менопаузі внаслідок гіпоталамо-гіпофізарних порушень, що зумовлюють клімактеричний синдром (КС) [13]. Прогресуючі інволютивні процеси в репродуктивній сфері з наростанням дефіциту естрогенів у період перименопаузи зумовлюють „бунт” та дисфункцію гіпоталамічних структур із „цунами” гонадотропінів, виплесками активності симпато-адреналової системи [8]. Гормональний континуум у жінок перименопаузального періоду є підґрунтям розвитку АГ та визначає особливості патогенезу і клінічних проявів з високими цифрами систолічного артеріального тиску (САТ), підвищеною лабільністю артеріального тиску (АТ), гіпертензивними кризами [6].

На тлі прогресуючого естрогенного дефіциту у перименопаузі виникають вазомоторні, ендокринно-обмінні та нервово-психічні порушення - складові клінічного симптомокомплексу клімактеричного синдрому (КС), що суттєво погіршують якість і прогноз життя [4]. Зараз майже у половини жінок із КС відзначається тяжкий перебіг захворювання (51%), у кожній третій (33%) його прояви носять помірний характер, і тільки у 16% жінок КС супроводжується легкими проявами [1].

Як наслідок порушення ендокринного балансу в організмі жінки перименопаузального періоду, виникає абдомінальне ожиріння, яке характеризується швидким зростанням маси тіла за короткий час (6-8 міс.) [7]. Це пов'язано зі зниженням рівня жіночих статевих гормонів,

відносною гіперандрогенією, підвищеною глюкокортикоїдною стимуляцією, що призводить до зниження активності ліпопротеїнази в жировій тканині стегново-сідничної ділянки при одночасному її підвищенні в абдомінальних і вісцеральних адіпоцитах, зниження швидкості обмінних процесів [9]. Доведено, що абдомінальне ожиріння є незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень і смертності від ІХС, а також розвитку хронічної серцевої недостатності не тільки у чоловіків, але і у жінок [14].

У зв'язку з цим метою дослідження було вивчення особливостей добового ритму АТ у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням у перименопаузі.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 56 „нормотензивних” жінок з епізодичними підйомами АТ на тлі проявів КС середнього та тяжкого ступеня, що мали надлишкову масу тіла або ожиріння, які знаходилися на диспансерному обліку з діагнозом нейроциркуляторної дистонії за гіпертензивним типом відповідно до критеріїв В.І. Маколкіна і С.А. Аббакумова [3] та наказу №436 МОЗ України [10]. Всі пацієнтки знаходилися у перименопаузі, тобто мали прояви перших клімактеричних симптомів, коливання менструального циклу або відсутність менструацій протягом 2-11 місяців. Діагноз КС та періоду перименопаузи в обстежених хворих був встановлений на підставі загальноприйнятих критеріїв [4].

Протокол дослідження передбачав комплексне обстеження при первинному медичному огляді пацієнтів: збір скарг хворих, анамнезу захворювання, анамнезу життя, об'єктивне дослідження, визначення індексу маси тіла (ІМТ) та індексу талія/стегно (ІТС), двократні вимірювання АТ на обох руках, обов'язкові лабораторні



та інструментальні дослідження за загальноприйнятим протоколом для хворих кардіологічного профілю [10]. Ступінь тяжкості різних проявів КС оцінювали шляхом підрахунку модифікованого менопаузального індексу Куппермана (ММІ), у модифікації Є. В. Уварової, а саме його нейровегетативної та психоемоційної складових [4]. Для оцінки ефективності лікування проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою апаратів "Cardiotens-01" та "ABPM-02" (Meditech, Угорщина) в автоматичному режимі в умовах вільного рухового режиму за загальноприйнятою методикою [12,5].

Із 56 жінок з епізодичними підйомами АТ на тлі проявів КС середнього та важкого ступеня виділили групу дослідження з надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) – 21 жінка (І група) та 35 жінок з ожирінням (ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup>) – ІІ група. Хворі у групах дослідження були порівнянні за віком та клініко-функціональними параметрами. Середній вік хворих І групи дослідження становив 48,6±2,2 року, ІІ – 48,8±1,9 року. Всі пацієнтки відмічали епізоди підвищення АТ протягом 2,1±0,8 року. Тривалість проявів КС у групах дослідження складала: у І – 1,15±0,63 року, у ІІ – 1,23±0,57 року.

Аналіз отриманих даних здійснювали при порівнянні даних клініко-інструментального дослідження пацієнток різних груп з оцінкою вірогідності різниці середніх величин за допомогою параметричного критерію Стьюдента і непараметричних одно- та двовибіркових критеріїв Уїлкоксона, параметричного та непараметричного коефіцієнтів кореляції пакету статистичної обробки даних у складі EXEL за загальноприйнятими рекомендаціями [2].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З анамнезу хвороби пацієнток було встановлено, що періодичні підйоми АТ в обох групах дослідження у більшості випадків (66,1%) передували появі типових ознак КС, у 23,2% вони співпадали із початком КС, а у 10,7% їх почали відмічати пізніше, ніж перші прояви КС. При вивченні сімейного анамнезу стосовно АГ у 61,9% жінок І групи та 74,3% ІІ групи дослідження виявили, що він був обтяжений щодо наявності захворювання у близьких родичів, причому у переважній більшості випадків у матерів пацієнток.

Слід зазначити, що пацієнтки обох груп дослідження відмічали наростання маси тіла протягом останніх 0,5-2 років без суттєвих змін у раціоні харчування та стилі життя. За даними розрахунків ІМТ, жінки ІІ групи дослідження

мали ожиріння І ступеня – у 42,9%, ожиріння ІІ ступеня – у 40,0%, ожиріння ІІІ ступеня – у 17,1% спостережень. При аналізі розрахунків індексу талія/стегно (ІТС) виявили, що у І групі дослідження абдомінальний тип ожиріння (ІТС > 0,85) мали 28,6% жінок, у ІІ групі – 62,9%.

Середній ступінь тяжкості КС відмічали у 71,4% жінок І та 68,6% ІІ груп дослідження. Значно виражені прояви КС, які характерні для важкого перебігу, відзначали у 28,6% досліджених І та 31,4% – ІІ груп, що призводило до значного порушення якості життя пацієнток. Середні показники нейровегетативних симптомів у складі ММІ у І групі дослідження до лікування становили 24,3±3,9, у ІІ – 26,1±3,4 бала, психоемоційних – у І групі становили 7,2 ±1,4, у ІІ – 9,9±1,8 бала.

За даними офісного вимірювання, середній рівень систолічного АТ (САТ) у пацієнток І групи дослідження з надлишковою вагою становив 128,6±5,9 мм рт.ст., діастолічного (ДАТ) 81,6±4,8 мм рт.ст. У ІІ групі жінок з ожирінням ці показники склали відповідно 132,8±5,3, та 84,2±4,4 мм рт.ст. Аналіз показників ДМАТ у групах дослідження наведений у таблиці.

Нормативні значення показників ДМАТ вивчали за рекомендаціями Ольбінської Л.І. та співавт. [5]: САТ доба -130 мм рт.ст., САТ день -140 мм рт.ст., САТ ніч -120 мм рт.ст., ДАТ доба -80 мм рт.ст., ДАТ день -90 мм рт.ст., ДАТ ніч -70 мм рт.ст., Ді САТ і ДАТ за добу – 10-20 %, варіабельність САТ доба – 15,2 мм рт.ст., варіабельність САТ день – 15,5 мм рт.ст., варіабельність САТ ніч – 14,8 мм рт.ст., варіабельність ДАТ доба – 12,3 мм рт.ст., варіабельність ДАТ день – 13,3 мм рт.ст., варіабельність ДАТ ніч -11,3 мм рт.ст., величина ранкового підйому САТ – 56,5 мм рт.ст.

У І групі жінок із надлишковою вагою та епізодичними підйомами АТ на тлі КС показники САТ і ДАТ за добу і день наближалися до верхньої межі рекомендованої норми, але нічні показники САТ і ДАТ були вищими за рекомендовані. Слід зазначити, що у ІІ групі дослідження з ожирінням середньодобові показники САТ та середньонічні показники САТ і ДАТ перевищували рекомендовану норму.

За даними літератури, підвищена варіабельність артеріального тиску є незалежним чинником ризику ускладнень АГ, її вираженість корелює з масою міокарда, рівнем креатиніну сироватки крові, тяжкістю ретинопатії [12]. У І групі показники варіабельності САТ за добу та день перевищували рекомендовану норму, показники варіабельності ДАТ були в межах реко-

мендованої норми. Виявлено, що у пацієток II групи дослідження показники варіабельності САТ за добу і день та варіабельність ДАТ за добу були значно вищими за рекомендовані значення. Звертало на себе увагу, що величина ранкового підйому САТ до лікування у жінок II групи перевищувала такі у I групі та рекомендовані нормальні значення, що могло бути фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. При порівнянні параметрів ДМАТ між групами дослідження виявили, що у жінок II групи у порівнянні з I групою відмічали вірогідно вищі показники варіабельності САТ і ДАТ за добу, варіабельності САТ за нічний період ( $p < 0,01$ ), величини ранкового підйому САТ ( $p < 0,01$ ).

**Аналіз показників ДМАТ у групах жінок до лікування (M±m)**

Показники	Групи дослідження	
	I (n=21)	II (n=35)
САТ доба, мм рт.ст.	126,5±8,8	131,9±7,5
САТ день, мм рт.ст.	130,7±7,8	135,2±6,6
САТ ніч, мм рт.ст.	127,5±12,0	133,9±11,4
ДАТ доба, мм рт.ст.	80,0±9,8	84,2±6,7
ДАТ день, мм рт.ст.	81,9±10,7	86,5±7,0
ДАТ ніч, мм рт.ст.	78,9±9,7	82,1±8,1
Добовий індекс САТ доба, %	9,3±3,7	12,3±7,6
Добовий індекс ДАТ доба, %	15,3±9,8	17,6±8,8
Варіабельність САТ доба, мм рт.ст.	16,1±1,2	20,5±2,2 <sup>#</sup>
Варіабельність САТ день, мм рт.ст.	16,3±1,5	19,1±2,0
Варіабельність САТ ніч, мм рт.ст.	10,9±2,8	15,2±2,1 <sup>#</sup>
Варіабельність ДАТ доба, мм рт.ст.	11,7±1,9	14,0±2,0 <sup>#</sup>
Варіабельність ДАТ день, мм рт.ст.	12,0±1,7	13,1±1,9
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт.ст.	7,9±0,9	10,2±1,5
ЧСС, уд./хв.	75,5±9,4	76,4±8,0
Ранковий підйом САТ, мм рт.ст.	48,1±11,1	60,3±18,0 <sup>#</sup>

Примітки: <sup>#</sup> -  $p < 0,01$  при порівнянні показників I та II груп до лікування

При подальшому дослідженні показників ДМАТ у групах дослідження виявили неоднорідність порушень циркадного ритму залежно від тяжкості КС та наявності ожиріння. При аналізі добового профілю АТ пацієток груп дослідження із середнім ступенем КС фізіологічний добовий профіль АТ („dipper”) зустрічали у 50% I та 36% II групи; переважали порушення циркадного ритму за типом „hyper-dipper” (40% пацієток I та 44% - II групи), у 10% випадків в I та 20% в II групі відмічали недостатнє зниження АТ протягом ночі (тип „non-dipper”). У жінок груп дослідження з тяжким ступенем КС нормальний добовий ритм АТ спостерігали лише у 27% жінок I та у 20% - II групи. Значна кількість досліджених з КС тяжкого ступеня мали порушення добового профілю АТ за типом „non-dipper” (45,5% жінок I та 50% - II групи), патологічний тип „hyper-dipper” спостерігали у 18,1% жінок I та 10% жінок II групи. Патологічний тип „night-peaker” виявили у 1 жінки I групи (9,1%) та 2 жінок із тяжким КС (20% хворих), у жінок з КС середнього ступеня такого порушення циркадного ритму АТ не спостерігали.

Звертало увагу, що у II групі жінок з ожирінням як із середнім, так і з тяжким ступенем КС відсоток хворих із нормальним циркадним ритмом був значно меншим, ніж у групі жінок із надлишковою масою тіла, кількість хворих із більш тяжкими порушеннями добового ритму АТ („non-dipper” та „night-peaker”) була більшою. Таким чином, поєднання тяжкого ступеня КС з ожирінням спричиняло більш значні порушення циркадного ритму АТ у жінок у перименопаузі.

**ВИСНОВКИ**

1. Проведення добового моніторингу артеріального тиску у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням із клімактеричним синдромом у перименопаузі є доцільним для виявлення лабільної, «маскованої» артеріальної гіпертензії з метою організації немедикаментозних та медикаментозних заходів профілактики первинної та вторинної артеріальної гіпертензії і серцево-судинних подій.

2. За даними добового моніторингу артеріального тиску, у жінок з ожирінням порівняно до жінок з надлишковою масою тіла показники систолічного і діастолічного артеріального тиску, показники варіабельності систолічного і діастолічного артеріального тиску за добу є вищими за граничні, показники варіабельності систолічного артеріального тиску за нічний період, величини ранкового підйому систолічного артеріального тиску – вірогідно вищі, більш

виражені У жінок у перименопаузі з КС та ожирінням порушення добового профілю артеріального тиску характеризуються підвищенням варіабельності систолічного і діастолічного

артеріального тиску, величини ранкового підйому систолічного артеріального тиску і залежать від індексу маси тіла та ступеня тяжкості клімактеричного синдрому.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Consilium medicum. Экстравыпуск.- 2002.- С. 7-10.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL. - К.: Морион, 2001.- 208с.
3. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии // Клинич. медицина. – 1996.- №3. - С. 22-24.
4. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и ЗГТ) / Под ред. В.И. Кулакова. - М.: Медицина, 1996. - 64 с.
5. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий: (Руководство для врачей). - М.: Русский врач, 1997. - 35с.
6. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Сюмакова С.А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе и ее лечение энalapрилом // Артериальная гипертензия.-2006.-№8.-С.47-55.
7. Оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде / Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцева Н.В. и др. // Рос. кардиол. журн.- 2006.- №2.- С. 62-67.
8. Подзолков В.И., Хомицкая Ю.В., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний// Сердце.- 2004.-№ 3.- С. 290–294.
9. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // Consilium medicum. Экстравыпуск.- 2002.- С. 3–6.
10. Стандарти надання допомоги кардіологічним хворим: Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006р. - К.: Четверта хвиля, 2006. – 55с.
11. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология. – К.: Мед. информ. агентство, 2003. – 304с.
12. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement /O'Brien E., Asmor R., Beilin L. et al. // J. Hypertens. – 2003.- Vol.21.- P.821–848.
13. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach // Curr. Hypertens. Rep. – 2002.- Vol.4.- P. 464–470.
14. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease /Dagenais G.R., Yi Q., Mann J. et al. // Am. Heart J. – 2005.- Vol.149.- P. 54–60.



УДК 616.127-005.8-008.318:615.222

**О.О. Абрагамович,  
А.Ф. Файник,  
О.В. Нечай,  
М.І. Давимука\*,  
М.С. Сороківський,  
І.Я. Яковина\*,  
О.А. Файник**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр\**

**Ключові слова:** *гострий інфаркт міокарда, варіабельність ритму серця, небіволол, метопролол*  
**Key words:** *acute myocardial infarction, heart rate variability, nebivolol, metoprolol*

## ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ВЕГЕТАТИВНУ РЕГУЛЯЦІЮ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

**Резюме.** *В работе проанализировано влияние небиволола и метопролола на показатели автономной регуляции сердечной деятельности у больных острым инфарктом миокарда. Обследовано 89 мужчин возрастом 53,2±5,03 года с острым ИМ на стационарном этапе лечения. Всем больным проводился суточный мониторинг ЭКГ на 3-5 сутки заболевания и перед выпиской из стационара с вычислением спектральных и временных параметров ВРС. ВРС была снижена во всех группах больных в начале заболевания. При этом нарушение вегетативной регуляции*

сердечной деятельности было значительно у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Согласно результатам обследования ВРС под влиянием лечения, можно утверждать об отсутствии класс-специфического влияния  $\beta_1$ -адреноблокаторов на состояние вегетативной нервной системы у больных с острым Q-ИМ – небиволол имеет более выраженный саногенный эффект, чем метопролол. Положительное влияние  $\beta_1$ -адреноблокаторов на показатели ВРС у больных с острым Q-ИМ является дозозависимым: 1) с увеличением дозы  $\beta_1$ -адреноблокатора нормализация состояния вегетативной нервной системы более выражена; 2) возможность использования небиволола в максимально переносимой дозе без побочных эффектов имеет преимущества по сравнению с биоэквивалентной дозой метопролола, а также нужно отметить позитивное дозозависимое влияние небиволола на соотношение парасимпатической и симпатической регуляции сердечной деятельности.

**Summary.** We analyzed the influence of nebivolol and metoprolol on indices of autonomous regulation of a heart activity during acute myocardial infarction (AMI). Investigated group consisted of 89 men (53,2±5,03 years of age) with AMI staying at a hospital. Cardiac autonomic function was assessed by time-domain and frequency-domain analysis on 24-hour electrocardiographic Holter monitoring on the 3-5 days of the disease and before discharge. Our data show lowering of heart rate variability (HRV) in all patients with AMI at the disease onset. Violation of HRV was more significant in patients with systolic dysfunction of LV (EF<40,0%). By the data of the HRV investigation it may be said about absence of class-specific impact of  $\beta_1$ -adrenoblockers on the state of vegetative nervous system in patients with AMI – nebivolol has a more expressed sanogenic effect than metoprolol. A positive impact of  $\beta_1$ -adrenoblockers in patients with Q-AMI is dose-dependent: 1) along with the increase of  $\beta_1$ -adrenoblockers dose, normalization of vegetative nervous system state is more expressed; 2) possibility of nebivolol use in a maximaly tolerance dose without side-effects has advantages as compared to bioequivalent dose of metoprolol and a positive dose-dependent impact of nebivolol on ratio of parasympatic and sympatic regulation of cardiac activity should be mentioned.

Перебіг гострого інфаркту міокарда (ІМ) супроводжується дисбалансом симпатичних та парасимпатичних впливів на діяльність системи кровообігу [1, 3, 5, 6, 9]. Аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) є важливим як для правильного підбору лікувальних засобів, так і для прогнозування перебігу гострого ІМ [5, 6, 7,10]. Багатьма дослідниками доведений позитивний вплив  $\beta$ -адреноблокаторів на показники ВРС, що зумовлено послабленням симпатичної та посиленням парасимпатичної активності. Однак залишаються нез'ясованими питання, чи позитивний вплив на вегетативну регуляцію серцевої діяльності є клас-специфічною ознакою для всіх  $\beta$ -адреноблокаторів, чи окремі їх представники мають свою специфіку, а також чи залежать показники ВРС від дози  $\beta$ -адреноблокатора.

Мета дослідження: вивчити особливості впливу небіволулу на вегетативну регуляцію серцевого ритму у хворих на гострий Q-ІМ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 89 чоловіків 63-го гострим першим ІМ із зубцем Q віком до 59

років (середній вік 53,2±2,03). Діагноз гострого ІМ встановлювали на підставі клінічних, лабораторних та критеріїв інструментальних обстежень, згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів.

У дослідження не включали хворих, котрі були госпіталізовані після перших 24 годин від початку симптомів захворювання; померли в перші 24 години від початку гострого ІМ; з гострою серцевою недостатністю III-IV класу за Т. Killip; цукровим діабетом; облітеруючими ураженнями судин з ішемією III-IV ступеня; тяжкими захворюваннями внутрішніх органів.

Усім пацієнтам призначалось базове патогенетичне лікування: нітрати, гепарин (у тому числі низькомолекулярний), антиагреганти (аспірин і/або клопидогрель), статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, поляризуюча суміш. За наявності показів та відсутності протипоказань проводили фармакологічну реперфузію стрептокіназою або тканинним активатором плазміногену, згідно із загальноприйнятою методикою. Для з'ясування, чи вплив

на ВРС є клас-специфічною ознакою  $\beta$ -адреноблокаторів, методом випадкової вибірки хворі розподілені на дві групи. У 1-шу групу увійшли хворі з ІМ (n=42), котрі отримували небіволол (Небівал, виробник “Київський вітамінний завод”) у середній дозі  $4,63 \pm 0,38$  мг/добу – дослідна група. 2-га група пацієнтів (n=47) отримувала метопролол у дозі 25,0-100,0 мг/добу за два рази (в середньому  $47,34 \pm 3,7$  мг/добу) – контрольна група.

У всіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Кожному пацієнту проводилось титрування дози  $\beta_1$ -адреноблокатора до досягнення максимальної дози, яка переносилась, або дози 10,0 мг/добу для небівололу та дози 200,0 мг/добу для метопрололу. Початкова доза була 1,25 мг один раз на добу для небівололу та 6,25 мг двічі на добу для метопрололу (з перших годин госпіталізації). За умови толерантності до препарату хворий продовжував приймати небіволол або метопролол у зазначеному дозуванні. За наявності несприятливих побічних реакцій (надмірні брадикардія та гіпотензія, задишка, набряки, бронхоспазм) дозу знижували у 2 рази. Якщо і в цьому випадку вони не зникали, то пацієнт припиняв приймання препарату. В подальшому оцінювання толерантності і титрування дози  $\beta_1$ -адреноблокатора відбувалась кожні 2-5 днів. За умови відсутності несприятливих побічних реакцій, а також частоти серцевих скорочень (ЧСС) понад 50 ударів за хвилину і систолічного артеріального тиску (АТ) вище 100 мм рт. ст., дозу збільшували до наступного рівня. З метою з'ясування дозозалежного впливу  $\beta_1$ -адреноблокаторів на показники ВРС, хворі були розподілені на підгрупи: 1-А підгрупа – хворі, котрі отримували 2,5 мг небівололу на добу (n=16), 1-Б підгрупа – хворі, котрі отримували 5,0 мг небівололу (n=20), 1-В – 10,0 мг небівололу (n=6); 2-А – хворі, котрі отримували 25,0 мг метопрололу (n=20), 2-Б – хворі, котрі отримували 50,0 мг метопрололу (n=20), 2-В – 100,0 мг метопрололу (n=7);

Усім хворим до та після курсового лікування, окрім клініко-лабораторних досліджень, регламентованих Комітетом експертів ВООЗ та Європейським товариством кардіологів, проводився добовий моніторинг ЕКГ (на 3-5 та 17-19 добу ІМ), а також визначення спектральних та часових параметрів ВРС. Аналізувались наступні часові показники ВРС: середнє із стандартних відхилень інтервалів RR за кожні 5 хв. (SDNNi); стандартне відхилення середніх значень інтервалів RR за кожні 5 хв. безперервної ресстрації

ЕКГ (SDANN); стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів RR (rMSSD); відсоток послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50). Серед спектральних показників оцінювали високочастотний компонент спектра (HF), низькочастотний компонент спектра (LF), потужність хвиль дуже низької частоти (VLF), а також коефіцієнт симпатопарасимпатичного балансу (LF/HF). Результати опрацьовано за допомогою комп'ютерної програми DiaCard II SOLVAIG.

За віком, наявністю артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності групи хворих були співставні.

Статистичне опрацювання матеріалу проводилось на персональному комп'ютері з використанням пакетів прикладних програм для статистичного аналізу Statistica 6.0 і SPSS 12.0. Результати представлені у вигляді  $M \pm m$ , де M – середнє значення, m – середнє квадратичне відхилення.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На 3-5 добу ІМ виявлено вірогідне зниження часового показника ВРС – SDNNi в усіх групах пацієнтів ( $p < 0,05$ ), що спостерігалось як в активний, так і в пасивний період доби (таблиця 1 і таблиця 2). Відмічалась тенденція до зниження показників rMSSD та pNN 50,0%, як в активний, так і в пасивний період доби, однак отримані результати не досягли вірогідності в жодній із досліджуваних груп ( $p > 0,05$ ). Значення SDNNi rMSSD та pNN 50,0% вірогідно не відрізнялись між групами пацієнтів, котрі приймали небіволол та метопролол, незалежно від одержуваної дози  $\beta_1$ -адреноблокатора, що дозволяє об'єктивно оцінювати динаміку зазначених показників у співставних групах. Зниження часових показників ВРС вказує на послаблення активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і зменшення захисту від життєво небезпечних аритмій [1, 3, 4].

Здійснення спектрального аналізу ВРС у перші доби ІМ виявило зниження як загальної потужності спектру, так і окремих її компонентів. Виявлено вірогідно нижчий ( $p < 0,05$ ) показник HF у всіх групах хворих у пасивний та активний період доби, незалежно від вибору  $\beta_1$ -адреноблокатора. Як в активний, так і в пасивний період доби виявлено збільшення параметрів показника LF, проте різниця показників не була вірогідною між групами ( $p > 0,05$ ).

Симпто-вагальний індекс на 3-5 добу ІМ був вищий за норму ( $p < 0,05$ ) в усіх групах пацієнтів, проте вірогідно не відрізнявся між групами пацієнтів, котрі приймали небіволол та мето-

пролол у різному дозуванні. Зазначені зміни спостерігались як в активний, так і в пасивний період доби, що свідчить про зсув вегетативного балансу в бік переважання симпатичних впливів на серцевий ритм.

Зниження потужності спектру в діапазоні VLF, що відзначалось у перші доби ІМ, було вірогідним лише в групах пацієнтів, котрі приймали в добовій дозі 5,0 мг небівололу, 25,0 мг, 50,0 мг та 100,0 мг метопрололу в активний період доби та 50,0 мг метопрололу в пасивний період доби. Проте показник VLF вірогідно не відрізнявся між групами пацієнтів, котрі прий-

мали небіволол та метопролол незалежно від одержуваної дози  $\beta_1$ -адреноблокатора, що дозволяє об'єктивно оцінити динаміку зазначеного показника.

Отже, стан вегетативної регуляції у хворих на гострий ІМ характеризується зниженням часових показників та дисбалансом парасимпатичної та симпатичної нервової системи з переважанням активності останньої.

Сприятливий вплив  $\beta_1$ -адреноблокаторів на ВРС зумовлений покращенням вегетативного балансу шляхом послаблення симпатичної та посилення парасимпатичної активності [5].

Таблиця 1

**Динаміка показників ВРС в активний період доби у хворих на гострий ІМ залежно від вибору  $\beta_1$ -адреноблокатора та його добової дози (M $\pm$ m)**

	SDNNi, мс		rMSSD, мс		pNN 50, %		LF, мс <sup>2</sup>		HF, мс <sup>2</sup>		LF/HF, у.о.		VLF, мс	
	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ
Небіволол 2,5 мг	44,13 $\pm$ 2,56*	48,84 $\pm$ 2,42 <sup>o</sup> *	26,46 $\pm$ 1,45	26,65 $\pm$ 1,06 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	6,3 $\pm$ 0,44	7,12 $\pm$ 0,61	840 $\pm$ 42	694 $\pm$ 65	293 $\pm$ 44*	344 $\pm$ 32 $\blacklozenge$	3,50 $\pm$ 0,28*	2,02 $\pm$ 0,17 <sup>&amp;&amp;&amp;&amp;</sup>	1326 $\pm$ 151	1356 $\pm$ 108
Небіволол 5 мг	41,65 $\pm$ 1,57*	55,82 $\pm$ 2,88 <sup>&amp;&amp;&amp;&amp;</sup>	25,56 $\pm$ 2,01	30,45 $\pm$ 2,42 <sup>&amp;</sup>	6,43 $\pm$ 0,83	7,80 $\pm$ 1,50	904 $\pm$ 126	717 $\pm$ 86	268 $\pm$ 30*	474 $\pm$ 50 <sup>&amp;</sup>	2,95 $\pm$ 0,27*	1,86 $\pm$ 0,22 <sup>&amp;&amp;&amp;&amp;</sup>	1152 $\pm$ 111*	1636 $\pm$ 131 <sup>&amp;&amp;</sup>
Небіволол 10 мг	42,80 $\pm$ 3,70*	61,88 $\pm$ 5,25 <sup>&amp;</sup>	21,58 $\pm$ 3,20	30,98 $\pm$ 3,72 <sup>&amp;</sup>	4,55 $\pm$ 0,51	7,55 $\pm$ 0,87 <sup>&amp;&amp;</sup>	706 $\pm$ 122	724 $\pm$ 86	260 $\pm$ 55*	465 $\pm$ 50 <sup>&amp;</sup>	3,50 $\pm$ 0,59*	1,88 $\pm$ 0,41 <sup>&amp;</sup>	1419 $\pm$ 273	1667 $\pm$ 301
Метопролол 25 мг	41,54 $\pm$ 2,63*	39,23 $\pm$ 1,98 <sup>*o</sup>	23,56 $\pm$ 2,03	25,55 $\pm$ 2,49	4,67 $\pm$ 0,81	6,48 $\pm$ 1,32	588 $\pm$ 104	418 $\pm$ 49 <sup>**o</sup>	218 $\pm$ 37*	218 $\pm$ 37 <sup>**o</sup>	2,72 $\pm$ 0,38*	1,88 $\pm$ 0,24	1096 $\pm$ 139*	1123 $\pm$ 93 <sup>*o</sup>
Метопролол 50 мг	40,77 $\pm$ 3,19*	51,09 $\pm$ 2,66 <sup>&amp;&amp;</sup>	24,24 $\pm$ 2,80	29,50 $\pm$ 3,22	6,8 $\pm$ 1,86	7,18 $\pm$ 1,24	707 $\pm$ 90	659 $\pm$ 68	269 $\pm$ 41*	342 $\pm$ 37	2,62 $\pm$ 0,34*	1,83 $\pm$ 0,19 <sup>&amp;</sup>	926 $\pm$ 143*	1623 $\pm$ 138 <sup>&amp;&amp;</sup>
Метопролол 100 мг	37,76 $\pm$ 2,94*	55,17 $\pm$ 7,35 <sup>&amp;</sup>	30,11 $\pm$ 3,70	36,67 $\pm$ 8,55	7,13 $\pm$ 1,55	7,70 $\pm$ 1,80	1127 $\pm$ 353	785 $\pm$ 170	270 $\pm$ 51*	341 $\pm$ 60	2,62 $\pm$ 0,34*	2,07 $\pm$ 0,24 <sup>&amp;</sup>	895 $\pm$ 180*	1619 $\pm$ 177 <sup>&amp;&amp;</sup>
Норма	51,60 $\pm$ 1,70		27,70 $\pm$ 1,20		6,3 $\pm$ 0,8		710 $\pm$ 63		372 $\pm$ 48		1,83 $\pm$ 0,20		1542 $\pm$ 145	

Примітки: \* - p<0,05, порівняно з нормою, \*\* - p<0,002, порівняно з нормою,  $\blacklozenge$  - p<0,05, порівнюючи групи, ліковані небівололом 2,5 мг та 5 мг і 10 мг, <sup>o</sup> - p<0,05, порівнюючи групи, ліковані небівололом 2,5 мг та 10 мг,  $\square$  - p<0,05, порівнюючи групи лікованих метопрололом 25 мг з групами, котрі отримували 50 мг та 100 мг метопрололу, & - p<0,05, порівняно з вихідним значенням, && - p<0,02, порівняно з вихідним значенням, &&& - p<0,01, порівняно з вихідним значенням, &&&& - p<0,001, порівняно з вихідним значенням

На 17-19 добу ІМ спостерігали зміни, які свідчать про специфіку впливу на ВРС препаратів, які репрезентують групу  $\beta_1$ -адреноблокаторів, зокрема, збільшення часових показників ВРС у пацієнтів, котрі приймали небіволол у добовій дозі 2,5-10,0 мг та 50,0 мг/добу і 100,0 мг/добу метопрололу (див. таблиці 3 і 4). У пацієнтів, котрі приймали 25,0 мг/добу метопрололу, показник SDNNi напередодні виписки залишався зниженим (p<0,01) та був вірогідно меншим (p<0,05), ніж у групах хворих, котрі приймали небіволол у дозі 2,5-10,0 мг та метопролол 50,0 мг і 100,0 мг. Встановлено також дозозалежний

позитивний вплив  $\beta_1$ -адреноблокаторів на часові показники ВРС: на 17-19 добу ІМ виявлено тенденцію до збільшення часових показників у залежності від збільшення дози  $\beta_1$ -адреноблокатора. Так, напередодні виписки показник SDNNi у групі пацієнтів, котрі приймали 10,0 мг небівололу, був вірогідно вищий, ніж у пацієнтів, котрі отримували 2,5 мг небівололу (p<0,05), а в пацієнтів, котрі приймали 50,0 мг і 100,0 мг метопрололу, – вірогідно вищий, ніж у групі, котра отримувала 25,0 мг метопрололу (p<0,05). Зазначені особливості показників ВРС спостерігались як в активний, так і в пасивний період

добу. Показники rMSSD та pNN 50,0% на 17-19 добу ІМ вірогідно не відрізнявся від норми у всіх групах пацієнтів.

У процесі лікування зменшувалась активність симпатичної нервової системи, за показником LF, у пацієнтів, котрі приймали як небіволол, так і метопролол, а зазначені зміни спостерігались як в активний, так і в пасивний періоди доби. Одночасно вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростав вклад у загальну потужність спектру високочастотного компонента у пацієнтів, лікованих 2,5-10,0 мг небівололу та 50,0 мг і 100,0 мг метопрололу, і практично не змінювався у пацієнтів, котрі приймали метопролол у дозі 25,0 мг. У пацієнтів, котрі приймали 25,0 мг метопрололу, показник HF напередодні виписки залишався вірогідно нижчим за норму ( $p < 0,01$ ), що поряд із низьким показником SDNNi свідчить про прогресування вегетативного дисбалансу і зростання симпа-

тичних впливів на ритм серця у таких хворих. Показник HF напередодні виписки у пацієнтів, котрі приймали 25,0 мг метопрололу, був вірогідно нижчим, ніж у групах пацієнтів, котрі приймали 50,0 мг і 100,0 мг метопрололу та небіволол у дозі 2,5 мг, 5,0 мг та 10,0 мг ( $p < 0,05$ ), що свідчить про недостатню корекцію показників ВРС метопрололом у дозі 25,0 мг. Виявлено дозозалежний позитивний вплив  $\beta_1$ -адреноблокаторів на показник HF на 17-19 добу ІМ: показник HF у групах хворих, котрі приймали 10,0 мг та 5,0 мг небівололу, був вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів, котрі отримували 2,5 мг небівололу, а в пацієнтів, котрі приймали 50,0 мг і 100,0 мг метопрололу, – вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у групі хворих, котрі отримувала 25,0 мг метопрололу. Зазначені зміни спостерігались як в активний, так і в пасивний періоди доби.

Таблиця 2

**Динаміка показників ВРС у пасивний період доби у хворих на гострий ІМ залежно від вибору  $\beta_1$ -адреноблокатора та його добової дози**

	SDNNi, мс		rMSSD, мс		pNN 50, %		LF, мс <sup>2</sup>		HF, мс <sup>2</sup>		LF/HF, у.о.		VLF, мс <sup>2</sup>	
	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ	3-5 доба ІМ	17-19 доба ІМ
Небіволол 2,5 мг	47,0±2,2*	51±1,7 <sup>o</sup> *	32,10±1,14	31,1±1,24	9,15±0,81	10,89±0,87	988±70	1084±112	307±19*	461±22♦	2,75±0,32*	2,2±0,13	1697±195	1964±137
Небіволол 5 мг	43,2±3*	57±2,9 <sup>o&amp;&amp;</sup>	36,30±4,25	33,2±3,09	6,34±0,97	10,23±1,54 <sup>o</sup>	912±95	955±95	362±52*	574±61 <sup>o&amp;</sup>	2,72±0,29*	1,79±0,19 <sup>o&amp;</sup>	1601±158	2074±133 <sup>o</sup>
Небіволол 10 мг	42,1±4,5*	68±5,8 <sup>o&amp;&amp;&amp;</sup>	38,00±9,38	33,5±3,2	8,83±9,45	10,43±2,32	1239±705	950±195	346±50*	568±50 <sup>o&amp;&amp;&amp;</sup>	3,02±0,59*	1,62±0,31 <sup>o</sup>	1985±568	2421±330
Метопролол 25 мг	44,0±3,3*	41±3,1 <sup>o*</sup>	28,00±2,5	28,7±3,79	5,58±0,95	9,10±1,40	671±87	684±90	284±36*	370±57 <sup>o</sup>	2,56±0,35*	2,04±0,21	1523±198	1580±208
Метопролол 50 мг	45,0±4,5*	50±2,8	29,60±2,89	31,8±2,6	6,63±1,50	9,76±1,60	945±177	814±115	302±51*	447±95	2,43±0,26*	1,99±0,20	1377±196	2066±222
Метопролол 100 мг	42,1±3,6*	53±11	30,50±6,08	34,6±8,38	7,56±3,70	12,40±2,74	860±113	857±266	342±30*	487±142	2,70±0,42*	1,57±0,19 <sup>o</sup>	1461±416	1994±133
Норма	56,5±1,8		32,5±2,2		10,2±2,2		922±100		528±53		1,74±0,2		1994±133	

Примітки: \* -  $p < 0,05$ , порівняно з нормою, \*\* -  $p < 0,002$ , порівняно з нормою, ♦ -  $p < 0,1$ , порівнюючи групи, ліковані небівололом 2,5 мг та 5 мг і 10 мг, o -  $p < 0,05$ , порівнюючи групи, ліковані небівололом 2,5 мг та 10 мг, o -  $p < 0,05$ , порівнюючи групу лікованих метопрололом 25 мг з групою, котра отримувала 50 мг та 100 мг метопрололу, o -  $p < 0,01$ , порівнюючи групу лікованих метопрололом 25 мг з групою, котра отримувала 50 мг метопрололу, & -  $p < 0,05$ , порівняно з вихідним значенням, && -  $p < 0,02$ , порівняно з вихідним значенням, &&& -  $p < 0,01$ , порівняно з вихідним значенням, &&&& -  $p < 0,005$ , порівняно з вихідним значенням

Симпато-вагальний індекс напередодні виписки наближався до норми в усіх групах пацієнтів.

Потужність спектру в діапазоні дуже низьких частот вірогідно ( $p < 0,05$ ) наближалась до норми в усіх групах пацієнтів на 17-19 добу захворювання. Виявлено тенденцію до дозозалежного зростання показника VLF, однак вона не досягла вірогідності ( $p > 0,05$ ), а зазначені особливості

спостерігались як в активний, так і в пасивний період доби.

Нормалізація вегетативного балансу організму передбачає кращий прогноз у хворих на гострий ІМ, оскільки, згідно з результатами досліджень, доброякісний перебіг захворювання асоціюється з поступовим відновленням SDNNi та інших показників ВРС, тоді як злякисний — із сповільненим їх відновленням [4, 7, 10].

Застосування небівололу та метопрололу у хворих на гострий ІМ супроводжується оптимізацією показників ВРС вже на стаціонарному етапі лікування, з більш потужним коригуючим впливом небівололу. Виявлено дозо-залежний позитивний вплив  $\beta_1$ -адреноблокаторів на показники ВРС у хворих на гострий ІМ, а застосування 25,0 мг метопрололу не забезпечує адекватної корекції показників ВРС на стаціонарному етапі лікування гострого ІМ. Поряд із зростанням позитивного впливу на ВРС, за умови збільшення дози  $\beta_1$ -адреноблокатора, поступово втрачаються позитивні переваги, що зумовлені його селективністю. Небіволол є майже у 20 разів більш селективним порівняно з метопрололом, тому при застосуванні адекватної дози небівололу не тільки покращуються показники ВРС, але і зберігаються кардіоселективні властивості  $\beta_1$ -адреноблокатора.

Як показало проведене дослідження, застосування небівололу у хворих на гострий ІМ дозволяє досягти вищої дози, яка переноситься, порівняно з біоеквівалентною дозою метопрололу, а тому, відповідно, більш ефективно забезпе-

чує нормалізацію вегетативної регуляції ритму серця.

### ВИСНОВКИ

1. Стан вегетативної регуляції у хворих на гострий ІМ характеризується зниженням часових показників та дисбалансом парасимпатичної та симпатичної нервової системи з переважанням активності останньої.

2. За результатами дослідження ВРС під впливом лікування можна стверджувати про відсутність клас-специфічного впливу  $\beta_1$ -адреноблокаторів на стан вегетативної нервової системи у хворих на гострий Q-ІМ – небівололу притаманний більш виражений саногенний ефект, ніж метопрололу.

3. Оптимізуючий вплив  $\beta_1$ -адреноблокаторів на показники ВРС у хворих на гострий Q-ІМ є дозозалежним: 1) із збільшенням дози  $\beta_1$ -адреноблокатора нормалізація стану вегетативної нервової системи більш виражена; 2) можливість застосування небівололу у максимально переносній дозі без побічних ефектів має переваги перед біоеквівалентною дозою метопрололу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Бойчак М.П., Сидорова Л.Л. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью // Серце і судини.-2003.-№4.-С.88-95.

2. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты) / Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. - К.: 2002.-192с.

3. Білонько О.Ф. Вариабельність ритму серця у хворих на постінфарктний кардіосклероз з передінфарктною та ранньою постінфарктною стенокардією // Матеріали І междунар. науч. конф. „Анализ вариабельности сердечного ритма сердца в клинической практике”. - Киев, 2002.-С.26-27.

4. Вариабельность сердечного ритма при вегетативных пробах у больных инфарктом миокарда и ее прогностическое значение для внезапной сердечной смерти / Жук В.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2002.-№4.-С.102-106.

5. Влияние бета-блокаторов (атенолола и метопролола) на вариабельность ритма сердца зависит от частоты сердечных сокращений до лечения / Зуйков Ю.А., Явелов И.С., Аверков О.В. и др. // Кардиология.-1998.-№ 6.-С.30-36.

6. Жарінов О.Й., Черняга-Ройко У.П. Дослідження вариабельності ритму серця: чи з'являться нові узгоджені рекомендації? // Український кардіол. журн.- 2006.- №6.- С.97-102.

7. Клініко-інструментальні маркери оцінки нес-

приятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда / Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Шумаков О.В. та ін. // Укр. кардіол. журн.-2005.-№6.-С.6.

8. Небіволол у больных с эссенциальной гипертензией и кардиосклерозом / Дзяк В.Г., Колесник Т.В., Бабченко Р.А., Осипчук И.Н. // Украинский медицинский часопис.- 2008.- №2.-С57-62.

9. Оценка вариабельности ритма сердца и электрофизиологических свойств миокарда у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: значение для определения ближайшего и отдаленного прогноза / Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В. и др. // Укр. кардіол. журн.-2003.-№1.-С.15-23.

10. Стратифікація ризику і профілактика раптової серцевої смерті: метод. рекомендації / Укладачі: В.О. Бобров, О.Й. Жарінов, О.С. Сичов та ін.-К.,2002.-39с.

11. Чабан Т.І. Співвідношення вариабельності серцевого ритму і частоти серцевих скорочень // Аналіз вариабельности сердечного ритма сердца в клинической практике: Матеріали І междунар. науч. конф. - Киев, 2002.-С.123-124.

12. BEAT Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction / Abildstrom S.Z., Jensen B.T., Agner E. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol.-2003.-Vol.14.-P.168-173.

13. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction / Carpeggiani C., L'Abbate A., Landi P. et al. // Int. J. Cardiol.-2004.-Vol.96.-P.361-368.



**Н.Д. Чухрієнко,  
О.Є. Козлова,  
П.Ю. Каплан,  
Т.П. Ніколаєнко,  
І.В. Сидоренко,  
Н.С. Паша**

## **ЩОДО ПРОБЛЕМИ ВПРОВАДЖЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ПНЕВМОЦИСТОЗУ: ВЕРИФІКАЦІЯ ПНЕВМОЦИСТНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРОГО З ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра сімейної медицини  
(зав. -д. мед. н., проф. Н.Д. Чухрієнко)  
4 міська багатопрофільна клінічна лікарня  
(гол. лікар-к.мед.н. К.О. Чебанов )  
м. Дніпропетровськ*

**Ключові слова:** пневмоцистна пневмонія, синдром набутого імунodefіциту, поліхіміотерапія, профілактика опортуністичних інфекцій

**Key words:** *pneumocystic pneumonia, AIDS-acquired immunodeficiency syndrome, polychemotherapy, prophylaxis of opportunistic infections*

**Резюме.** *Верифікація возбудителів і проведення етіопатогенетическої терапії пневмоній на фоні імунodefіциту остається плохо рещаемой проблемой. Данніе дослідження остаються трудодоступными из-за сложности и дороговизны. Практические врачи по-прежнему плохо осведомлены о данной проблеме. С другой стороны, распространение среди населения области ВИЧ-инфекции имеет негативные тенденции. Возрастает частота иммунодефицитных состояний другого происхождения. Это обуславливает рост опортуністических инфекцій. Известно, что пневмоцистная пневмония является одной из основных причин летальных исходов у больных со СПИДом. Принимая во внимание активное внедрение антиретровірусной терапії, приговор СПИДа может стать уже не таким фатальным. Поэтому все большее значение будет приобретать своевременная диагностика и эффективное лечение таких достаточнo “экзотических” на сегодняшний день опортуністических инфекцій, как пневмоцистоз, токсоплазмоз, аспергиллез и др. В меньшей мере – более известных: цитомегаловірусной, герпетической, кандидозной инфекцій. Описан первый верифіцированный клинический случай пневмоцистной пневмонии у больного с генерализованной лимфо-бластной лимфомой, развившейся на фоне полихіміотерапії.*

**Summary.** *Verification of infectious agents and etiopathogenetic therapy of pneumonias with attendant immune deficiency is still badly settled problem. Research data remain almost inaccessible because of their complexity and expensiveness . Physicians are still badly informed about this problem. From the other side, spreading of HIV- infection among population has negative tendencies. Frequency of the immunodeficient states of other origin increases. All this stipulates growth of opportunistic infections. It is known that pneumocystic pneumonia is one of the main causes of lethal outcome in AIDS patients. Considering active introduction of antiretroviral treatment, the verdict of AIDS may happen not so fatal. Therefore timely diagnostics and effective treatment of such “exotic” for today opportunistic infections: as pneumocystosis, toxoplasmosis, aspergillosis etc. will be more and more significant. In a less measure – more known: CMV, herpetic, candida infections. The first verifіcated clinical case of pneumocystic pneumonia was described in a patient with a generalized lymphoblastic lymphadenoma which developed on the back ground of chemotherapy.*

При дослідженні патологоанатомічних особливостей пневмоній у ВІЛ-інфікованих, померлих у лікарнях міста за період 2004-2007 гг., нами виявлено збільшення летальності хворих від тяжкої пневмонії на тлі ВІЛ-інфікування та переважно двобічний характер ураження легень у хворих на СНІД [8]. Однією з причин дво-

бічного легеневого запального процесу у осіб з імунodefіцитом може бути недіагностована пневмоцистна пневмонія, яка є однією з головних причин смерті хворих на СНІД [1, 6, 9]. Актуальність проблеми діагностики та лікування пневмоній у хворих на імунodefіцит різного походження явилась стимулом для впровад-

ження в Дніпропетровській області на базі 4 міської багатопрофільної клінічної лікарні м. Дніпропетровська методів прижиттєвої та помертної ідентифікації збудника пневмоцистної пневмонії *Pneumocystis jiroveci* (попередня назва *Pneumocystis carinii*).

Як відомо, опортуністичні інфекції розвиваються тільки на тлі скомпроментованого імунного статусу людини [5,7, 9]. До патологічних станів, що супроводжуються зниженням вмісту CD 4 <200/мкл та розвитком Т-клітинного імунodefіциту, відповідального за протипневмоцистну резистентність, крім СНІДу, відносять також лімфопроліферативні захворювання з порушенням Т-клітинного імунітету ( гострі лімфобластні лейкози, хронічні лімфолейкози, лімфогранулематоз, волосатоклітинний лейкоз, лімфосаркоми, множинні мієломи, рідше- гострі мієлобластні лейкози ), проведення курсів імуносупресивної та хіміотерапії (особливо при призначенні глюкокортикоїдів, флюдарабіну, епірубоміцину, хлорамбуцилу, метотрексату та ін.) [1, 2, 10]. Середня частота пневмоцистної пневмонії при ВІЛ-інфекції складає більш ніж 50%, а при інших імунодефіцитних станах не перевищує 1% [3]. Летальність від пневмоцистної пневмонії при ВІЛ-інфекції у хворих, які отримують лікування, сягає 10%, а при його відсутності коливається в межах від 25 до 80% [3].

Пневмоцисту, яку раніше вважали представником роду *Sporozoa*, за останніми даними відносять до групи дріжджеподібних грибів. Це зовнішньоклітинний паразит з переважним тропізмом до легеневої тканини, який ушкоджує пневмоцити 1 та 2 порядку.

За гістологічними ознаками перебіг пневмонії поділяють на 3 стадії [2].

Початкова (I) стадія характеризується наявністю цист та трофозоїтів, що прикріплюються до фібронектину альвеолярної стінки. Для цієї стадії характерним є відсутність запалення стінок альвеол та клітинної інфільтрації, а також будь-яких клінічних проявів.

У II стадії відзначається десквамація альвеолярного епітелія і підвищення кількості вмісту цист в альвеолярних макрофагах. На цій стадії можуть з'явитись перші клінічні симптоми захворювання.

III (фінальна) стадія відображає реактивний альвеоліт з інтенсивною десквамацією альвеолярного епітелія, вакуолізацією цитоплазми альвеолярних макрофагів, моно- або плазмодитарною інтерстиціальною інфільтрацією, великою кількістю пневмоцист як у макрофагах, так і в просвіті альвеол.

Особливостями клінічної картини пневмоцистної пневмонії є інкубаційний період до 1-2 тижнів та основні симптоми: в 1 стадії (7-10 днів)- ознаки інтоксикації, у 2 стадії (до 4 тижнів)- задишка, кашлюкоподібний малопродуктивний кашель, ынколи- пінисте харкотиння. Фебрильна або субфебрильна температура тіла має місце лише у 50 % хворих, інколи- біль у грудній клітці, ускладнення у вигляді пневмотораксу. До лабораторних змін відноситься анемія, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ)- до 40-60 мм/год. Отже, показанням для призначення обстеження на пневмоцисти є наявність у пацієнта з групи ризику, по-перше, вираженої респіраторної симптоматики, адже пневмоциста має тропність до сурфактанту альвеол, що лежить в основі розвитку альвеолярно-капілярного блоку та порушення легеневого газообміну, з розвитком задишки, ціанозу, зниженням парціального тиску кисню в крові та підвищенням рівня CO<sub>2</sub> [3]. Іншою важливою особливістю пневмоцистної пневмонії є неспецифічні, на перший погляд рентгенологічні зміни, при практично мінімальних аускультативних проявах. Рентгенкартина при пневмоцистній пневмонії може змінюватись від незначного "посилання легеневого малюнка" до симетричних, дрібновогнищевих тіней, що нагадують "крила метелика", розташованих поблизу легеневого корня, розвитку інтерстиціального фіброзу, формування невеликих порожнин, найчастіше у верхніх та середніх частках легенів, і навіть ускладнення у вигляді пневмотораксу. Іноді взагалі рентгенологічні зміни при наявності клінічних проявів відсутні.

З метою виявлення *Pneumocystis jiroveci* за допомогою забарвлення та мікроскопії може бути використаний різний клінічний матеріал: харкотиння (особливого значення при цьому набуває його правильний забір), рідина, отримана під час бронхо-альвеолярного лаважу, трахеальний аспірат, трансbronхіальний біоптат. При можливості доцільне проведення полімеразної ланцюгової реакції [4,6].

Метою даного дослідження було виявлення та аналіз особливостей розвитку, клінічного перебігу, діагностики та етіотропного лікування пневмоцистної пневмонії у хворого з генералізованою формою лімфобластної лімфоми, яка розвинулась на тлі проведення курсу цитостатичної терапії та була верифікована за допомогою клінічних, рентгенологічних та лабораторних даних.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою лабораторної верифікації збудника пневмоцистної пневмонії проведено подвійне забарвлення харкотиння за спеціальною методикою [4]. Проводилось також загальноклінічне, рентгенологічне, лабораторне дослідження, в тому числі імунологічне, бактеріологічне тощо.

Особливості даного клінічного випадку розвитку пневмоцистної пневмонії полягають у наступному:

Хворий К., 43 років, житель одного з сільських районів області, був направлений до обласної лікарні ім. І.І. Мечникова. При первинному обстеженні: в загальному аналізі крові гемоглобін -45 г/л, еритроцити  $1,5 \times 10^{12}$ , лейкоцити- $25,7 \times 10^9$ , лімфоцити 97%, ШЗЕ-72 мм/год. На рентгенограмі ОГК- двохсторонній гідро-

торакс. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини- ехо-ознаки гепатомегалії, дифузних змін у печінці, підшлунковій залозі, портальної гіпертензії, спленомегалії (розміри 208 x71 мм). У воротах печінки та селезінки візуалізувались збільшені лімфовузли. За даними мієлограми, мало місце повне заміщення елементів кісткового мозку лімфоїдними елементами, не виключався хронічний лімфолейкоз. 14.11.07 хворому проведена плевральна пункція (рентгенограма ОГК від 15.11.07 надана на рис. 1). Для подальшого обстеження та лікування 16.11.2007 р. хворого було госпіталізовано в обласний гематологічний центр, що знаходиться на базі 4 багатопрофільної міської клінічної лікарні м. Дніпропетровська.

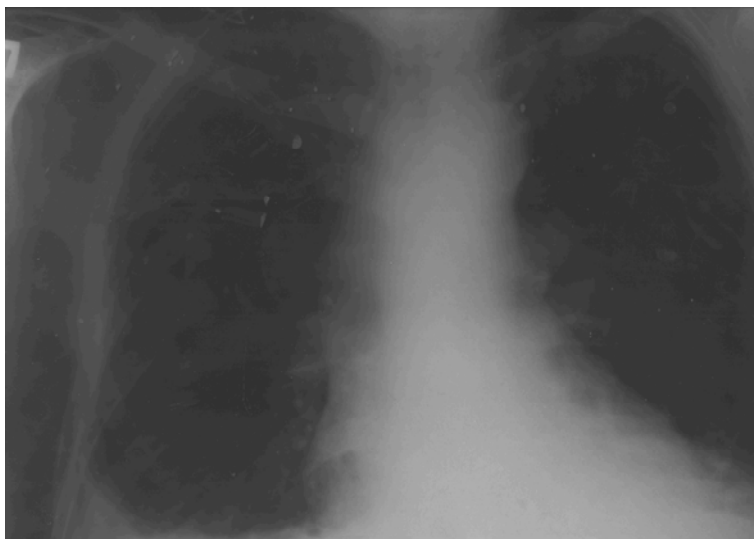


Рис. 1. Елемент рентгенограми органів грудної клітки хворого К. від 15.11.2007

При обстеженні: скарги на загальну слабкість, задишку при фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, важкість в епігастральній ділянці.

З анамнезу: вважає себе хворим із вересня 2007 року, коли з'явилась загальна слабкість, лікувався за місцем проживання- без ефекту. Направлений до ОКЛ ім. Мечникова, потім до гематологічного відділення 4 міської клінічної лікарні.

При об'єктивному дослідженні: загальний стан тяжкий, шкірні покриви бліді, температура тіла  $37,4^{\circ}$  С, визначались збільшені до 2x3 см пахвові та пахвинні лімфовузли. Над легеньми визначалось послаблене над нижніми відділами везикулярне дихання. Серцеві тони ослаблені, ритмічні, АТ 120/70 мм рт. ст., ЧСС 88/хв, ЧД 18/хв. Пальпація живота –безболісна, печінка

збільшена, край нижче рівня реберної дуги на 6 см, нижній край селезінки - на 2 см нижче пупка. Мали місце набряки нижніх кінцівок.

Динаміка загального аналізу крові хворого при госпіталізації та в процесі проведення поліхіміотерапії наведена в таблиці 1. На підставі загальноклінічного дослідження, картини загального аналізу крові, цитологічного дослідження пунктату лімфовузла встановлено діагноз лімфобластної генералізованої лімфоми з ураженням печінки, селезінки, кісткового мозку, лімфовузлів.

Хворому призначається поліхіміотерапія (ПХТ) згідно з сучасними протокольними схемами лікування (ідалік 30 мг, вінкрестин 4 мг, преднізолон 1,5 г), та терапія супроводу (цебанекс, флуконазол, амоксиклав, карсил, ондасетрон 8 мг, осетрон 8 мг, гемотрансфузії)

З 10.12.2007 р. на фоні скарг хворого на загальну слабкість, практичну відсутність фізикальних даних, має місце підвищення температури тіла до 37,2-37,4 ° С., у зв'язку з чим 11.12.2007 здійснюється рентгенографія органів грудної клітки, де визначається вогнищева ін-

фільтрація зливного характеру у верхніх відділах обох легенів із множинними деструктивними змінами, що потребує диференційної діагностики з туберкульозом та двосторонньою деструктивною пневмонією (рис.2).

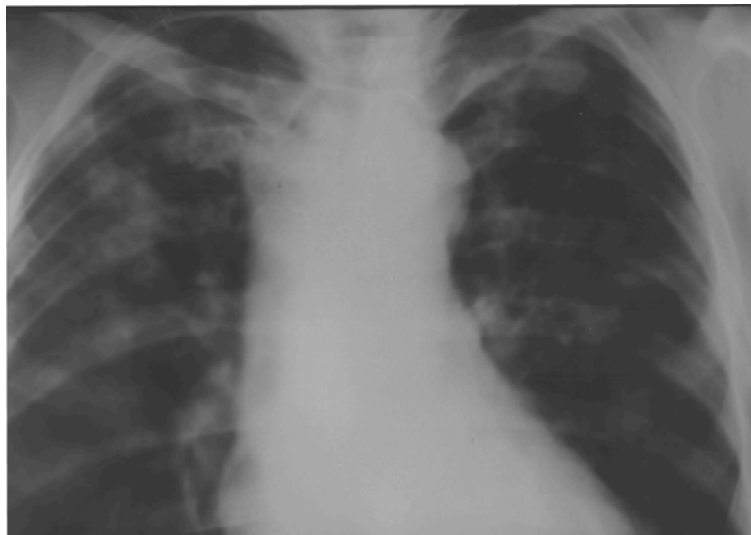


Рис.2. Елемент рентгенограми органів грудної клітки хворого К. від 11.12.2007

З 10.12.07 призначається тебріс 400 мг в/в, а з 13.12.07 додатково- амоксивлав 1,2 г довенно двічі на добу. Тричі досліджується харкотиння на кислотостійкі бактерії (результат від'ємний) 17.12.07 температура сягає 38 град. Аналіз крові від 17.12.07 на патогенну флору також дав від'ємний результат. Вищеприведені особливості перебігу пневмонії з незначним виділенням харкотиння, характерною рентгенологічною картиною при відсутності фізикальних даних за пневмонію, а також неефективність стандартної антибактеріальної терапії дали підставу запідозрити пневмоцистну пневмонію і призначити відповідне дослідження харкотиння. При дослідженні 17.12.07 р. з застосуванням подвійного забарвлення [4]: у харкотинні виявлено спори пневмоцисти. Загальний характер харкотиння мав слизовий, в'язкий характер, блідо-жовтого кольору.

При мікроскопії виявлялись: епітелій плаский-до 10 в полі зору, епітелій циліндричний –1-2, альвеолярні макрофаги- поодинокі в препараті, лейкоцити –10-20 в полі зору (серед них до 98% нейтрофілів, 2%-лімфоцитів).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано динаміку показників загального аналізу крові, даних клінічного, рентгенологічного та імунологічного дослідження.

Динаміка вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів та гранулоцитів у загальному аналізі крові, що наведена в діаграмі (рис.3), наявно демонструє взаємозв'язок виникнення клінічних проявів розвитку опортуністичної пневмоцистної інфекції та лабораторно доведеного зниження рівня Т-клітинного імунітету, що підтверджується і імунологічним дослідженням крові від 20.11.07 (зниження рівня CD4+, CD3+, CD16+). Ушкодженим є також і стан гуморальної ланки, що відобразилось зниженням рівня CD22+, вмісту Ig G, що не тільки є фактором ризику розвитку бактеріальних ускладнень, а й відіграє свою роль у розвитку пневмоцистної інфекції. Про значення гуморального захисту свідчить, наприклад, той факт, що захворювання часто розвивається у дітей з уродженою агамаглобулінемією або гіпоагамаглобулінемією [3, 5]. Дефіцит макрофагальної активності у хворого зумовлений агранулоцитозом та зниженням показника НСТ-тесту. Таким чином, у хворого констатовано комбіноване ураження усіх ланок імунного захисту, можливо, саме це пояснює той факт, що абсолютний рівень CD4-клітин в імунограмі перевищував критичну для розвитку пневмоцистної пневмонії межу в 200 кл/мкл більш ніж вдвічі і дорівнював 598 кл/мкл.

### Загальний аналіз крові хворого К. у динаміці ПХТ

Показник	Дата	Дата	Дата	Дата	Дата	Дата	Одиниці
	19.11.07	26.11.07	03.12.07	10.12.07	20.12.07	04.01.08	
WBC лейкоцити	14,6	1,7	0,9	2	7,3	46,2	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
LYM % лімфоцити	81,3	79,4	0	75,2	63,8	81,5	%
LYM абс лімфоцити	11,8	1,3	0	1,5	4,6	37,6	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
MON % Моноцити	14,5	13,7	0	17,5	21,1	11,6	%
MON абс Моноцити	2,1	0,2	0	0,3	1,5	5,3	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
GRA % гранулоцити	4,2	6,9	0	7,3	15,1	6,9	%
GRA абс гранулоцити	0,7	0,2	0	0,2	1,2	3,3	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
RBC еритроцити	1,43	2,16	2,51	2,01	2,78	1,76	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
HGB гемоглобін	4,8	6,7	9,2	6,9	9,6	6,1	G/dl
PLT тромбоцити	45	44	31	31	37	33	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
Бласти	82	-	-	-	60	92	%
НММЛЦ	0	-	-	-	1	-	%
Палочкояд.	1	-	-	-	0	-	%
Сегментояд.	3	-	-	-	20	4	%
Базофіли	0	-	-	-	-	-	%
Еозинофіли	0	-	-	-	1	-	%
ШЗЕ	35	-	-	-	22	-	мм/год

Примітка: - дослідження не проводилось

І все ж таки, за даними більшості літературних джерел [1, 3, 6, 5], провідну роль у розвитку пневмоцистної інфекції відіграють порушення Т-клітинного імунітету. Зниження кількості Т-хелперів (CD4+ клітин) та підвищення рівня Т-

супресорів (або CD8+клітин) викликає маніфестацію захворювання. Звичайно, виявлення особливостей імунологічного статусу у даної категорії хворих потребує подальших досліджень.

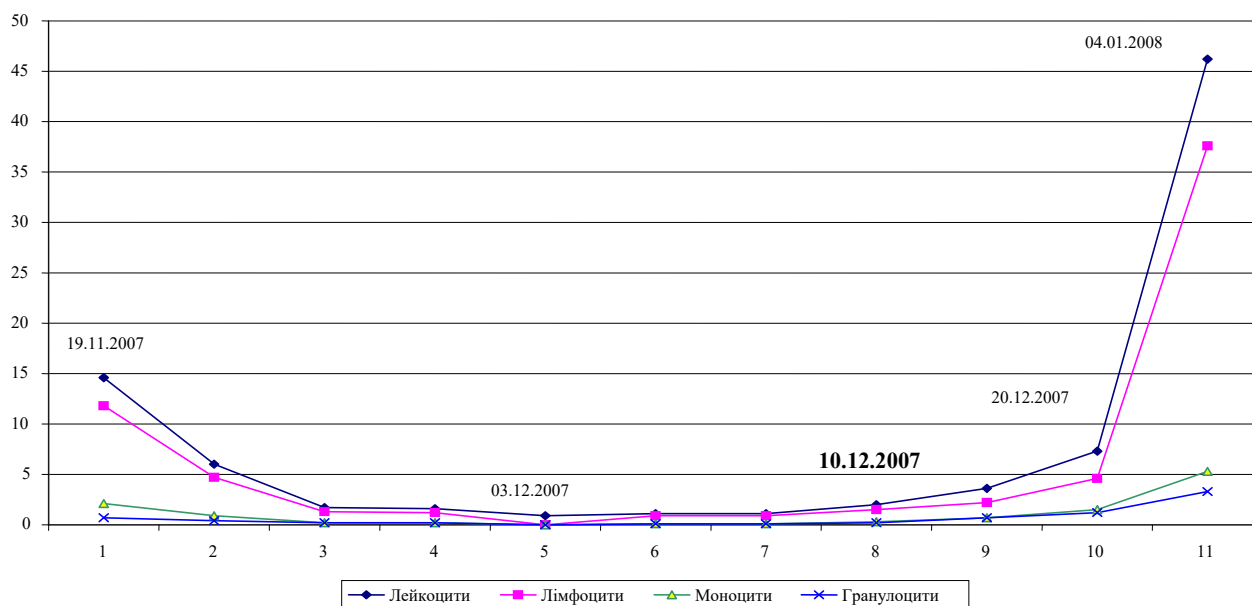


Рис. 3. Динаміка основних показників крові у процесі поліхіміотерапії

Призначення бісептолу в дозі 20 мг/кг ваги тіла в перерахунку на триметоприм призвело до

поліпшення загального стану хворого, нормалізації температури тіла, позитивної динаміки на

рентгенограмі ОГК від 4.01.08 (рис. 4). Згідно з висновком рентгенолога, в легенях має місце незначна позитивна динаміка за рахунок змен-

шення інфільтрації, але верхнє та нижнє межістіння розширені в значній мірі за рахунок збільшених лімфовузлів.

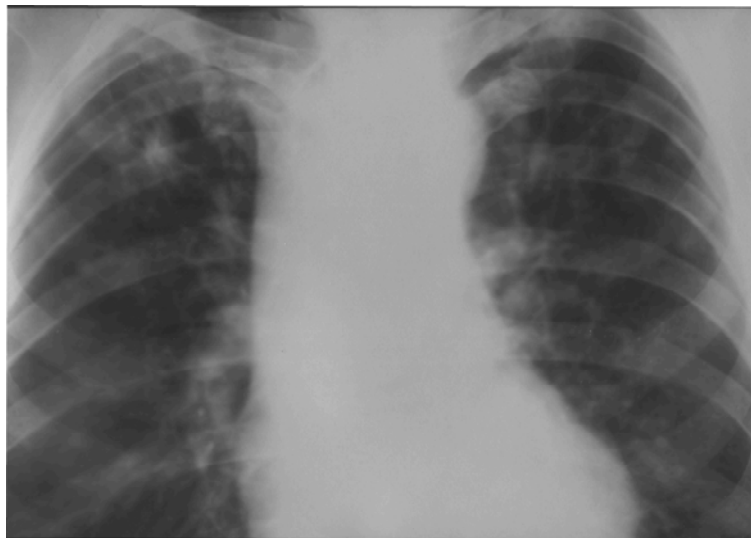


Рис. 4. Елемент рентгенограми органів грудної клітки хворого К. від.4.01.08.

Таким чином, проведення поліхіміотерапії хворому з генералізованою лімфобластною лімфомою привело до цілком закономірного різкого зниження рівня лімфоцитів, гранулоцитів (до рівня агранулоцитозу), імуноглобулінів, фагоцитарної активності макрофагів, що не могло не вплинути на стан імунного захисту. З метою запобігання та профілактики загрозливих опортуністичних інфекцій доцільним у подальшому було б дослідження вихідного стану імунітету до призначення ПХТ, з метою розробки засобів профілактики опортуністичної інфекції у випадках прогнозування її високого ризику (призначення профілактичних доз триметроприма/ко-тримоксазолу та ін., імуномодуляторів тощо).

### ВИСНОВКИ

1. У хворих з онкогематологічною патологією та дефіцитом Т-клітинної ланки імунітету є цілком патогенетично зумовлена загроза пневмоцистної інфекції, розвиток якої корелює з рівнем зниження Т-лімфоцитів-хелперів.

2. Виникнення у хворих у процесі поліхіміотерапії характерних клінічних та рентгенологічних проявів пневмонії, наведених вище, особливо на фоні зниження рівня Т-клітинного

імунітету, а також при неефективності стандартної антибактеріальної терапії, повинно викликати у лікаря думку щодо можливості пневмоцистної етіології пневмонії.

3. Призначення етіотропного лікування бісептолом (з розрахунку триметроприма 20 мг/кг) протягом 3 тижнів дозволить оптимізувати лікування хворих на пневмоцистну пневмонію.

4. Зважаючи на високу вірогідність рецидиву пневмоцистозу у хворих зі зниженим рівнем CD4+ нижче 200 в 1 мкл, необхідне профілактичне призначення ко-тримоксазолу (3 дні на тиждень дорослим по 2 таб по 480 мг) особливо при плануванні наступних курсів поліхіміотерапії.

Перспективи подальших досліджень: наведений клінічний випадок розвитку та верифікації пневмоцистної пневмонії свідчить про необхідність подальших досліджень цієї розповсюдженої у хворих з імунодефіцитом опортуністичної інфекції, її диференціально-діагностичних ознак, широкого впровадження в медичну практику засобів її діагностики, етіотропного лікування та схем профілактики.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Городецкий В.М., Галстян Г.С., Каражас Н.В. Пневмоцистная пневмония у больных гемобластозами // Терапевт.архив.-2000.-№7.-С.69-73

2. Кончаловский М.В. Цитостатическая болезнь // Клиническая. онкогематология. - М.: Медицина, 2001. - С.496-501.

3. Пневмоцистоз в отделении ВИЧ-инфекции / Ермак Т.Н., Иваненко И.П., Макарова Н.Ю. и др. // Вестник РАМН.-1992.- № 11.-С.28-30.

4. Подходы к лабораторным исследованиям при пневмоцистозе / Локтева И.М., Рекалова Е.М., Николаенко С.Н. и др. // Лабораторная диагностика.-2004.-№ 3.-С.43-46

5. Прилуцкий А.С. Иммунодефицитные состояния в клинической практике // Лікування та діагностика.-2004.- №2.-С.25-41.

6. Рекалова Е.М. Пневмоцистоз в пульмонологии // Укр. пульмонолог. журнал.-2001.- №2.-С.58-64.

7. Сучасні методи аналізу стану імунітету: Методичні рекомендації.-Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2003.-20 с.

8. Чухриенко Н.Д., Калинин Д.В. Микробная характеристика тяжелой внегоспитальной ВИЧ-ассоциированной пневмонии. Место и роль пнев-

моцисты // Збірник матеріалів VII міжнародної конференції студентів та молодих вчених „Новини та перспективи медичної науки”.-Дніпропетровськ, 2007.- С.113.

9. El-Sadr W.M. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) // Clinical Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 29, N4. – P.775-783.

10. Osoba D. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine // Cancer Investigation. – 2001. – Vol. 19, N6. – P. 573-580.



УДК 616.711-018.3-007.43-036.87

*Є.Г. Педаченко,  
О.А. Єрошкін*

## **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РЕЦИДИВІВ ГРИЖ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА**

*ДУ “Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова АМН України”  
м. Київ*

**Ключові слова:** рецидив, грижа міжхребцевого диску, клінічні прояви

**Key words:** relapse, intervertebral disk hernia, clinical manifestations

**Резюме.** Клиническая картина рецидивов грыж межпозвоноковых дисков в поясничном отделе позвоночника с использованием интраканальных методик при первичном хирургическом вмешательстве, в сравнении с внеканальными, характеризуется увеличением частоты полирадикалярной симптоматики, наложением резидуальных корешковых синдромов, которые сохраняются после первой операции, увеличением количества явлений стеноза позвоночного канала и относительно небольшим количеством рефлекторных вертеброгенных деформаций.

**Summary.** Clinical picture of relapses of intervertebral disks hernias, located in the lumbar part of the spine, using intracanal procedures in primary surgical intervention as compared to extracanal ones, are characterized by the increase of incidence of polyradicular symptoms, deposit of residual radix syndromes, which are preserved after the first intervention, increase of the number of stenosis manifestations in the spinal canal and by a relatively small number of the reflex vertebrogenic deformations.

Клініко-неврологічним проявам синдрому невдало оперованого хребта присвячена велика кількість публікацій [5,9,10,13,15,16]. При цьому до останнього часу питанням особливостей клінічних проявів та клінічного перебігу саме при рецидивах гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта приділялося значно менше уваги, що, по-перше, пояснювалось однаковою спрямованістю консервативної терапії при

первинних та рецидивних грижах і, по-друге, частково перебільшеними сподіваннями на можливість нейровізуалізації. Впровадження в практику нових малоінвазивних методів хірургічного лікування гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, з визначенням показів до операції та вибором методу втручання, не виключає певної кількості рецидивів цього захворювання [3,5]. Ретроспективне дослідження

клінічних проявів при рецидиві грижі міжхребцевого диску у співставленні із структурними післяопераційними змінами ураженого сегменту з визначенням об'єму повторного оперативного втручання є вирішальним фактором вірного передопераційного планування хворого та ефективного хірургічного втручання.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Групу аналізу склали 157 хворих, оперованих у різний час у відділенні лазерної та ендоскопічної спінальної нейрохірургії ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України" в період з 1996 по 2008 роки з приводу іпілатеральних рецидивів гриж міжхребцевих дисків (65 жінок та 92 чоловіків). При аналізі випадків рецидивів гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта на себе звертали увагу особливості клінічних проявів рецидиву захворювання у хворих у залежності від методу першого оперативного втручання. Внутрішньоканальні методи склали: традиційна відкрита дискетомія та метод мікродискетомії з використанням нейрохірургічного мікроскопу. До позаканальних методів віднесені пункційна лазерна мікродискетомія та ендоскопічна портальна мікродискетомія. Неврологічне обстеження проводилось за загальноприйнятою методикою з урахуванням залишкової неврологічної симптоматики, у випадках її часткового регресу після первинної операції, та виявленням долучившихся симптомів. Неврологічні прояви оцінювали по-синдромно із використанням основних принципів класифікації неврологічних проявів остеохондрозу хребта за Ю.П. Лиманським із співавт. [2].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У клінічній картині рецидивів гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта найбільш розповсюдженими виявились сполучення корінцевих, рефлекторних та корінцево-судинних синдромів, зазвичай із домінуванням одного (превалюючого) симптомокомплексу. У всіх хворих при повторному поступленні в клініку спостерігалась картина рецидиву больового синдрому та поновлення або поглиблення неврологічних розладів. Основним симптомом, що превалював у переважній кількості хворих – 136 (86,6%) був виразний біль, який вимагав постійного застосування знеболюючих препаратів. Хворих, що страждали на помірні болі із необхідністю періодичного застосування анальгетиків, було значно менше – 21 (13,4%). Інтенсивність больового синдрому в певному ступені корелювала з виразністю симптомів натяг-

нення. У 151 пацієнта при неврологічному огляді визначався позитивний симптом Ласега: у 57 (37,8%) хворих він був різко виражений (до кута 30 градусів), помірного характеру (з 30 до 60 градусів) у 76 (50,3%) хворих, та слабо виражений (більше 60 градусів) у 18 хворих (11,9%).

Корінцевий синдром виявляв себе явищами випадіння функцій корінця в 96 випадках спостережень (67,1%), або ірритації – у 47 хворих (32,9%), та превалював в переважній більшості наших спостережень (143 із 157 хворих – 91,1%). Слід зазначити, що в випадках рецидиву захворювання у хворих первинно оперованих інтраканальними методами (мікродискетомія або традиційна відкрита дискетомія) зростала частота полірадикулярної симптоматики (7,8%). В таких випадках втягнення в патологічний процес двох нервових корінців було більш характерним в порівнянні з хворими, вперше оперованими позаканальними методиками (пункційна лазерна мікродискетомія або ендоскопічна портальна мікродискетомія). Найбільш поширеними були виявлені здебільшого односторонні сполучення L5 та S1 корінцевих синдромів.

Рефлекторні синдроми переважно характеризувались виразністю люмбалгії та вертеброгенними рефлекторними деформаціями в поперековому відділі хребта (згладжений та фіксований поперековий лордоз та, в частині випадків, ішіалгічний дискогенний сколіоз), а також варіабельними клінічними проявами нейродистрофічних, вегетативно-судинних та м'язево-тонічних симптомів. Рефлекторні деформації в поперековому відділі хребта визначались в різний час рецидиву захворювання під час загострень в 46,5% спостережень, та були більш характерні при ураженні L3-L4 та L4-L5 сегментів. Особливістю клінічних проявів при рецидивах гриж міжхребцевих дисків можна вважати відносно невелику кількість виявлень компенсаторних сколіотичних деформацій в поперековому відділі хребта та напруги довгих м'язів спини, що зустрічались рідше в порівнянні з первинними грижами. Відсутність сколіозу та паравертебральної міофіксації в певній кількості хворих досліджуваної групи, імовірно обумовлено не тільки первинною декомпресією нервово-судинних утворень, але й недостатністю компенсаторних захисних механізмів оперованого сегменту, що забезпечують в випадку виникнення больового синдрому, іммобілізацію ураженого відділу хребта.

М'язево-тонічні порушення та рефлекторно-нейродистрофічні прояви у вигляді гіпотрофії м'язів гомілок, підвищення сухості шкіри та ін.



були більш виражені у пацієнтів із тривалим анамнезом захворювання (5 років і більше) та частіше зустрічались у пацієнтів, первинно оперованих методикою класичної відкритої дискектомії. Корінцево-судинний синдром спостерігався в 2,8% спостережень та характеризувався важким перебігом і високою частотою залишкових явищ перенесеної компресії нервових структур. Основні клінічні прояви, що спостерігались у хворих з рецидивом грижі міжхребцевих дисків в поперековому відділі хребта представлені в таблиці 1 (згідно з класифікацією Ю.П. Лиманського із співавторами).

### Основні клінічні прояви дискогенних нейрокомпресійних синдромів у хворих з іпсилатеральним рецидивом грижі міжхребцевого диску в поперековому відділі хребта

Клінічні прояви	Кількість спостережень (в %)
<b>I. Корінцевий</b>	<b>91,1%</b>
1. випадіння функції корінця	67,1%
2. іритация корінця	32,9%
<b>II. Рефлекторний</b>	
1. рефлекторні деформації	46,5%
2. люмбалгія	86,6%
3. нейродистрофічні розлади	12,5%
4. м'язево-тонічні прояви	6,9%
5. вегето-судинні симптоми	7,6%
<b>III. Корінцево-судинний</b>	<b>2,8%</b>
<b>IV. Гостра компресія "кінського хвосту"</b>	<b>2,1%</b>

Таким чином, неврологічні прояви рецидивів захворювання дозволили виявити структуру та частоту дискогенних больових синдромів, що потребували повторної хірургічної корекції.

Імовірно, що виникнення відстрочених рецидивів після достатньо довгого періоду ремісії є наслідком триваючих дегенеративно-дистрофічних змін в міжхребцевому диску. На цьому фоні, в більшості випадків, факторами, що сприяли реалізації клінічних проявів повторної компресії нервових корінців, стали отримана хворими травма (8 випадків), тяжке фізичне навантаження (47 випадків) та переохолодження (19 випадків).

У переважної більшості хворих (86%) больовий синдром після першої операції тотально регресував та пацієнти певний проміжок часу відчували себе задовільно. За часом виникнення рецидиви попереково-крижової радикулопатії у

хворих основної групи розподілилися на ранні (що виникли від кількох тижнів до 3 місяців) – 37,4%, та відстрочені (від 3 міс та більше) – 62,6%.

У групі пацієнтів, оперованих первинно методами з використанням інтраканального доступу, частіше спостерігались резидуальні корінцеві симптоми, що зберігались певний час впродовж раннього післяопераційного періоду, в додаток до звичайного дискомфорту в ділянці рани. Факт збереження симптомів, схожих з тими, що мали місце перед операцією, в частині випадків був зумовлений підвищеною інтраопераційною тракцією корінця та, іноді, недостатньою його декомпресією. Гіпестезія, зниження рефлексів та руховий дефіцит зберігалися, як правило, впродовж декількох місяців, а в деяких випадках (18,5%) відновлювалися лише частково або набували стійкого характеру. У зв'язку з вищезазначеними особливостями клінічна діагностика компресійно-ішемічних радикальних больових синдромів при рецидивах гриж міжхребцевих дисків утруднювалася через наявність залишкової неврологічної симптоматики, що зберігалася після первинної операції.

Клінічний перебіг хворих із рецидивами гриж дисків після першої операції, що виконувалися внутрішньоканальними доступами, характеризувався більш частими та вираженими загостреннями в порівнянні з групою пацієнтів, оперованих первинно позаканальними методиками. Але в той же час статистично достовірної різниці в кількості хворих із рідкими, помірної частоти та частими рецидивами больового синдрому до та після первинної операції не було, однак у післяопераційному періоді достовірно підвищилася кількість пацієнтів із постійними болями (4,7% та 12,9% відповідно).

В частині випадків рецидив грижі диску поєднувався з прогресуючим після операції спондилезом, що розвинувся в післяопераційному періоді при явищах нестабільності ураженого сегменту. В клінічній картині у таких пацієнтів (12 хворих) окрім симптомів компресії корінців були присутні явища спинальної нейрогенної переміжної хромоти, що вказували на стеноз каналу хребта. В діагностиці у таких хворих використовували рентгенологічний метод дослідження з функціональними пробами та МРТ з контрастуванням, що давало можливість з'ясувати супутній ступінь нестабільності сегменту і виразність рубцевих змін оперованої ділянки та виявити їх роль у виникненні клінічної картини рецидиву грижі. Вищезазначені динамічні зміни дозволяють зробити висновок про те, що одною з

важливих особливостей, які характеризують клінічний перебіг захворювання у хворих на рецидив грижі міжхребцевого диску поперекового відділу хребта, в групі пацієнтів, яким перша операція виконувалась інтраканальними методами, є зростання в клінічній картині ішемічних корінцево-спинальних порушень, що вказує на значну роль рубцево-спайкової компресії нерво-судинних утворень у ділянці первинної операції.

В більшій частині випадків рецидивів гриж дисків у клінічній картині на себе звертала увагу неврологічна симптоматика, що складалась із порушення статики та біомеханіки поперекового відділу хребта, рухових, чутливих та рефлекторних порушень, а в окремих випадках – розладів функцій тазових органів. Серед вищевказаних симптомів в аналізованій групі хворих найбільш суттєвими в клінічній картині були рухові розлади та розлади функцій органів тазу.

У цілому аналіз спостережень у переважної більшості хворих, оперованих методами із застосуванням інтраканального доступу, виявляв значну неврологічну симптоматику, здебільшого у вигляді загострення корінцевих та рефлекторних синдромів, при цьому навіть невелика за розмірами грижа супроводжувалась вираженими неврологічними проявами.

### ПІДСУМОК

Клінічна картина рецидивів гриж міжхребцевих дисків у поперековому відділі хребта з використанням інтраканальних методик при первинному оперативному втручанні, у порівнянні з позаканальними, характеризується підвищенням частоти полірадикулярної симптоматики, нашаруванням резидуальних корінцевих синдромів, що зберігаються після першої операції, збільшенням частки явищ стенозу каналу хребта та відносно невеликою кількістю рефлекторних вертеброгенних деформацій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боев В.А., Полищук А.В. Методы диагностики вертеброгенных нейрокомпрессионных поражений: (обзор литературы) // Укр.нейрохір.журн. – 2003. – № 4. – С.16-22.
2. Неврологічні синдроми остеохондрозу / Лиманський Ю.П., Мачерет Е.Л., Ващенко Е.А., Чеботарьова Л.Л. – К.: Здоров'я, 1988. – 160с.
3. Педаченко Е.Г., Хижняк М.В., Танасейчук А.Ф. Мининвазивные вмешательства при компрессионных дискогенных синдромах – сравнительная оценка пункционных, эндоскопических и микрохирургических операций // Укр.нейрохір.журн. – 2002. – № 3. – С.20.
4. Diagnosis and decision making in lumbar disc prolapse and nerve entrapment / Morris E.W., Di Paola M., Vallance R. et al. // Spine.-1986. - Vol.11.- P.436-439.
5. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence / Carragee E.J., Han M.Y., Suen P.W. et al. // J. Bone. Joint. Surg. Am. - 2003. - Vol.85-A. - P.102-108.
6. Clinical features of the failed-back syndrome / Long D.M., Filtzer D.L., BenDebba M. et al. // J Neurosurg.-1988.-Vol.69. – P.61-71.
7. Computed tomography of epidural fibrosis after discectomy: A comparison between symptomatic and asymptomatic patients / Cervellini P., Curri D., Volpin L. et al. // Neurosurgery.-1988. - Vol.23. – P.710-713.
8. Contrast-enhanced MR imaging after performed after successful lumbar disc surgery. Prospective study / Boden S.D., Davis D.O., Dina T.S. et al. // Radiology.-1992. - Vol.182. – P.59-64.
9. Failed back syndrome: a study on 95 patients submitted to reintervention after lumbar nerve root decompression for the treatment of spondylotic lesions / Laus M., Alfonso C., Tigani D. et al. // Chir. Organi. Mov.-1994.-Vol.79. – P.119-126.
10. Jönsson B., Strömqvist B. Repeat decompression of lumbar nerve roots. A prospective 2-year evaluation // J. Bone. Joint. Surg. Br. - 1993. - Vol.75. – P.894-897.
11. Jönsson B., Strömqvist B. Symptoms and signs in degeneration of the lumbar spine // J. Bone. Joint. Surg. Br.-1993.-Vol.75. – P.381-385.
12. Lowback pain following multiple lumbar spine procedures. Failure of initial selection? / Spengler D.M., Freeman C., Westbrook R. et al. // Spine.-1980.-Vol.5.- P.356-360.
13. No relation between epidural fibrosis and sciatica in the lumbar postdiscectomy syndrome / Annertz M., Jönsson B., Strömqvist B., Holtas S. // Spine.-1995.- Vol.20.-P.449-453.
14. Prevalence of lumbosacral intervertebral disk abnormalities on MR images in pregnant and asymptomatic nonpregnant women / Weinreb J.C., Wolbarsht L.B., Cohen J.M. et al. // Radiology.-1989.- Vol.170.- P.125-128.
15. Postoperative lumbar epiduro-arachnoiditis. Diagnostic and therapeutic aspects / Benoist M., Ficat C., Baraf P. et al. // Spine.-1980.-Vol.5. – P.432-436.
16. Results of surgical intervention in the symptomatic multiplyoperated back patient. Analysis of sixty-seven cases followed for three to seven years / Finnegan W.J., Fenlin J.M., Marvel J.P. et al. // J. Bone. Joint. Surg. Am. – 1979.-Vol.61.–P.1077-1082.
17. Strömqvist B., Jönsson B. Computerized follow-up after surgery for degenerative lumbar spine diseases // Acta Orthop. Scand. Suppl.-1993.-Vol.64.–P.138-139.
18. The longrange prognosis of arachnoiditis / Guyer D.W., Wiltse L.L., Eskay M.L. et al. // Spine.-1989.-Vol.14.- P.1332-1341.

С.В. Маргітіч

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВЕЛОЕРГОМЕТРІЇ У ЗВ'ЯЗКУ З ЕНЕРГЕТИЧНИМИ РІВНЯМИ РУХОВОГО РЕЖИМУ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова  
відділення алергології  
(зав. - С.В. Маргітіч)  
м.Дніпропетровськ

**Ключові слова:** бронхіальна  
астма, велоергометрія  
**Key words:** bronchial asthma,  
veloergometry

**Резюме:** В работе приведены результаты обследования 90 больных бронхиальной астмой с сопутствующими хроническими obstructивными заболеваниями легких, которым проводили велоэргометрию до порога толерантности к физической нагрузке. Показано, что во время велоэргометрии частота сердечных сокращений и двойное произведение достоверно увеличиваются, насосная функция миокарда и миокардиальный резерв преимущественно сохранены, а коронарный резерв сердца может быть как высоким, так и низким. Больные, имея сниженный уровень физического состояния, при велоэргометрии способны выполнить физическую нагрузку в  $98,9 \pm 3,3$  Вт, что соответствует  $52,0 \pm 1,3\%$  от должной величины максимального потребления кислорода. Установлено, что допустимые энергозатраты двигательного режима больных находятся в среднем на уровне  $6,72 \pm 0,22$  ккал/мин, которые при условии учета индивидуально для каждого больного будут адекватными функциональным возможностям организма.

**Summary:** In this work the results of checkup of 90 patients with bronchial asthma with accompanying chronic obstructive diseases pulmonary (COPD) who underwent veloergometry to a tolerance threshold to physical activity are presented. It is shown that during veloergometry the frequency of heartbeat and double product authentically increase, the pumping ability of the myocardium and myocardium reserve are mainly preserved, and the coronary reserve of the heart may be both high and low one. Patients with the lowered level of a physical condition are capable to execute physical activity in  $98,9 \pm 3,3$  Wt during veloergometry, that corresponds to  $52,0 \pm 1,3\%$  from the due volume of the maximal consumption of oxygen. It is established that possible power expenditures of a motor regimen of patients are on the level of  $6,72 \pm 0,22$  kcal/minutes; this, if taken into account individually, will be adequate to functional possibilities of an organism.

Серед багатьох захворювань внутрішніх органів значне місце займають хвороби бронхолегеневої системи, зокрема – бронхіальна астма (БА). За даними вітчизняних та зарубіжних дослідників, поширеність БА з кожним роком підвищується, незважаючи на вдосконалення методів діагностики, профілактики та лікування [7]. До 6% населення земної кулі страждають на БА, а у дітей цей показник досягає до 30%. Значний вплив на захворюваність БА мають клімато-географічні, санітарно-гігієнічні, генетичні фактори і та. ін. Найбільш високі показники реєструються в умовах підвищеної вологості та випадіння значної кількості опадів, забруднення довкілля побічними продуктами промислового і хімічного виробництва та автотранспорту [2, 11]. За останні десятиріччя значно зросла захво-

рюваність на БА серед молодого населення. Цікавий той факт, що у високорозвинених країнах відсоток хворих на алергічні захворювання, в тому числі на БА, значно вище, ніж у слаборозвинених країнах. Так, наприклад, у Східній Німеччині відсоток хворих із виявленою патологією бронхолегеневої системи, у тому числі БА, досягає 18,2%, тоді, як у регіонах Західної Німеччини – 36,7%. Такий високий рівень захворюваності на БА, значне поширення побічних дій фармакологічних препаратів диктують необхідність розробки нових протиастиматичних препаратів та методів діагностики, профілактики, лікування та реабілітації хворих [5].

Зважаючи на актуальність відновного лікування і фізичної реабілітації хворих на БА, особливий інтерес становлять питання визначення

спроможності пацієнтів до граничних фізичних зусиль, тобто – фізичної працездатності. Терміном «фізична працездатність» (англ. physical working capacity) визначають потенційну здатність людини до прояву максимального зусилля в динамічній, статичній чи змішаній роботі. Такі дослідження визнані доцільними ВООЗ, особливо коли це стосується оцінки функціональних резервів організму та диференціальної діагностики порушень серцевої діяльності, побудування достатнього за величиною і одночасно безпечного рухового режиму хворих та програм фізичної реабілітації [6, 8]. Але дослідники змушені обмежувати свої прагнення реальністю, тобто визначенням реакцій на фізичне навантаження, яке за своїми властивостями є близьким до тих зусиль, що зустрічаються у житті, по-перше, і, разом із тим, досить значним, по-друге. Остання умова дозволяє виявити важливий показник функціонального стану організму – толерантність до різних навантажень, тобто здатність організму витримувати їх без порушень його стану [6].

Такі дослідження проводили у клініці внутрішніх хвороб, більшою частиною – в кардіології та пульмонології [1,6,8 та ін.]. Проте, проводячи велоергометричні дослідження при БА, дослідники не мали на меті пов'язувати їх результати з енергетичними рівнями рухового режиму хворих, як при побудові індивідуальних програм фізичної реабілітації, так і при професійній діяльності, а також у побутових умовах. Тому метою нашого дослідження було визначення вихідного рівня фізичної працездатності та показників гемодинаміки під час велоергометрії у хворих на БА для оцінки безпечних енергетичних рівнів їх рухового режиму.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 90 хворих на БА у віці від 19 до 65 років, з них 52 жінки та 38 чоловіків, які у 2007-2008 роках перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова (м. Дніпропетровськ). Лікування хворих проводили згідно з Міжнародним Консенсусом з діагностики та лікування БА та наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". У 19 хворих БА мала інтермітуючий перебіг (ці хворі проходили курс специфічної імунотерапії алергенами), у 15 – персистуючий легкий перебіг, а у 56 хворих – персистуючий середньої тяжкості перебіг. У всіх хворих із супутніми захворюваннями були

хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ).

Під час перебування у стаціонарі, поряд з обстеженням і лікуванням, передбаченими стандартами діагностики та лікування хворих пульмонологічного профілю, досліджували рівень фізичної працездатності та показники гемодинаміки під час велоергометрії для оцінки безпечних енергетичних рівнів рухового режиму при різних перебігах БА, на що отримували згоду хворих. Дослідження проводили в кабінеті функціональної діагностики лікарні за допомогою велоергометра VE – 15 із використанням електрокардіографії за спеціально розробленою комп'ютерною програмою обробки даних, яка додається до велоергометра.

Величину навантаження (Вт) визначали за критеріями Б.П. Преварського [8] з урахуванням відсотка від належного максимального споживання кисню (НМСК). Використовували ступеневоподібне безперервне фізичне навантаження протягом 2 хвилин на кожному ступені навантаження з частотою обертів педалей 60 за хвилину. Навантаження припиняли при появі суб'єктивних чи об'єктивних ознак неадекватності фізичного навантаження і розцінювали його як порогове [8].

Для обґрунтування раціонального рухового режиму хворих, перед усім, вивчали показники ЧСС у стані спокою, максимальну ЧСС, її приріст і показник у відсотковому співвідношенні, а також порогове навантаження (у Вт та в % від НМСК) та зміну подвійного добутку на пороговому рівні у порівнянні зі станом спокою. Поряд із цим, оцінювали насосну функцію міокарда, міокардіальний та коронарний резерви серця, проводили пробу на ішемічну хворобу серця. Додатково давали комплексну оцінку фізичного стану [8].

Зважаючи на те, що одним із найбільш важливих питань комплексної фізичної реабілітації є установка раціональних енергетичних затрат рухового режиму, розраховували енергетичний рівень порогового навантаження за формулою Reiterer W [12]. Для цього потужність порогового навантаження (у Вт) під час велоергометрії перемножували на коефіцієнт 0,068 та отримували шуканий енергетичний рівень (у ккал/хв).

При статистичному аналізі розраховували відсоток (P) та його стандартну помилку (m) за таблицями В.С. Генеса [3], а також середнє значення (M) та його стандартну помилку (m). Достовірність різниці (p) оцінювали за t – критерієм Стьюдента [10]. При  $p < 0,05$  різницю вважали статистично достовірною.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час велоергометричного тесту отримані гемодинамічні показники, наведені у таблиці 1, з якої видно, що максимальні значення ЧСС на пороговому рівні досягали  $128,5 \pm 1,8$  уд./хв, тоді як вихідна ЧСС перед проведенням велоергометрії в обстежених у середньому дорівнювала  $97,4 \pm 2,3$  уд./хв, що за приростом складало  $38,6 \pm 1,3\%$ . Подвійний добуток (індекс Робінсона), що характеризує систолічну роботу серця, на пороговому рівні достовірно перевищував показники спокою ( $t=16,2$ ;  $p<0,001$ ). Насосна функція

міокарда обстежених переважно знаходилась у межах критеріїв, що приймаються за норму. Кількість хворих з її порушеннями була достовірно меншою ( $t=6,5$ ;  $p<0,001$ ). Це стосується і міокардіального резерву, який був збережений у більшості обстежених ( $t=10,5$ ;  $p<0,001$ ). На протилежність цьому, високий коронарний резерв серця мали  $59 \pm 5\%$  хворих, а знижений –  $41 \pm 5\%$ , що не має статистично достовірної різниці ( $t=0,28$ ;  $p>0,05$ ). У всіх обстежених проба на ішемічну хворобу серця була негативною.

Таблиця 1

### Показники гемодинаміки під час велоергометрії у хворих на бронхіальну астму (n=90)

ЧСС макс. (M±m, уд./хв)	ЧСС від вихідної (M±m,%)	Динаміка зміни подвійного добутку (P±m,%)		Насосна функція міокарда (абс.; P±m,%)		Міокардіальний резерв (абс.; P±m, %)				Коронарний резерв серця (абс.; P±m,%)	
		у спокої	порогове	порушена	норма	значно знижений	різко знижений	помірно знижений	збережений	знижений	високий
128,5 ±1,8	38,6±1,3	107,6±2,4	193,5±4,7	24 27±5	66 73±5	11 12±4	2 2±2	12 13±4	65 72±5	37 41±5	53 59±5

При оцінці показників фізичної працездатності та фізичного стану отримані результати, що містяться у таблиці 2. З таблиці 2 можна судити про недостатній рівень загальної фізичної працездатності обстежених, який в абсолютних величинах становив  $98,9 \pm 3,3$ Вт, а у відсотках від НМСК - лише  $52,0 \pm 1,3\%$ . Окрема оцінка відповідних показників за статтю дала такі результати: у чоловіків порогове навантаження в

середньому дорівнювало  $119,3 \pm 4,9$ Вт ( $54,0 \pm 1,9\%$  НМСК), а у жінок –  $82,5 \pm 3,1$  Вт ( $50,5 \pm 1,1\%$  НМСК), де різниця статистично достовірна при порівнянні за потужністю ( $t=6,3$ ;  $p<0,001$ ), що і очікувалось, і недостовірна за % НМСК ( $t=1,6$ ;  $p>0,05$ ). На наш погляд, останнє свідчить про те, що хворі на БА чоловіки і жінки мають близький відносно статі аеробний функціональний резерв.

Таблиця 2

### Показники фізичної працездатності та фізичного стану хворих на бронхіальну астму за даними велоергометрії (n=90)

Порогове навантаження (M±m)		Фізична працездатність (абс.; P±m, %)				Фізичний стан (M±m, бали)
Вт	% НМСК	низька	нижче середньої	середня	вище середньої	
98,9±3,3	52±1,3	66 73±5	12 13±4	7 8±3	5 6±2	200,3±4,2

Порівняння показників порогового навантаження за перебігом БА дало наступні результати: при інтермітуючому перебігу порогове навантаження в середньому дорівнювало  $109,8 \pm 7,9$  Вт ( $50,6 \pm 3,2\%$  НМСК), при персистоуючому легкому –  $108,1 \pm 6,4$  Вт ( $55,3 \pm 2,7\%$  НМСК), де

різниця статистично недостовірна ( $t=0,16$ ;  $p>0,05$ ), а при персистоуючому середньої тяжкості –  $94,5 \pm 3,5$  Вт ( $51,5 \pm 1,5\%$  НМСК), що також при порівнянні з інтермітуючим перебігом статистично недостовірно ( $t=1,6$ ;  $p>0,05$ ).

Середні та вище середніх градації фізичної

працездатності були у 12 ( $13 \pm 4\%$ ), а низькі і нижче середніх - у 78 ( $87 \pm 4\%$ ) з 90 обстежених ( $t=13,1$ ;  $p<0,001$ ).

У результаті комплексної оцінки фізичного стану хворі отримали у середньому  $200,3 \pm 4,2$  бала, що значно менше, ніж у практично здорових осіб [8].

Поряд із зазначеним, нами вперше проведена оцінка безпечних енергетичних рівнів рухового режиму хворих на БА. Для цього ми визначили енергетичні еквіваленти порогової потужності фізичного навантаження. Виявилось, що чоловіки здатні в середньому підтримувати руховий режим, який потребує до  $8,11 \pm 0,33$  ккал/хв. ( $33,9 \pm 1,4$  кДж/хв.), а жінки –  $5,61 \pm 0,21$  ккал/хв. ( $23,5 \pm 0,87$  кДж/хв.), де різниця статистично достовірна ( $t=6,5$ ;  $p<0,001$ ).

Обговорюючи отримані результати, слід зазначити, що фізичні навантаження (в т.ч. фізичні вправи в комплексах лікувальної гімнастики та для самостійних занять) будуть адекватними функціональним можливостям організму, якщо не перевищувати наведені вище енергетичні рівні. Крім того, якщо хворі працюють, можливо для кожного з них індивідуально визначити придатність до тої чи іншої трудової діяльності, знаючи її енергетичний рівень. Так, беруть до уваги, що для легкої фізичної праці характерні короткочасні енерговитрати  $2,5 - 5,0$  ккал/хв. ( $10,5 - 21$  кДж/хв.), середньої тяжкості –  $5,0 - 7,5$  ккал/хв. ( $21 - 31,5$  кДж/хв.), а для важкої фізичної праці –  $7,5 - 10$  ккал/хв. ( $31,5 - 42$  кДж/хв.), які на висоті навантаження можуть досягати  $15,0$  ккал/хв. ( $63$  кДж/хв.) [6].

З практичної точки зору, для підрахунку витрат енергії найбільш придатний метод L.

Вроука, заснований на визначенні ЧСС під час фізичного навантаження, оскільки ті чи інші витрати (ккал/хв.) характеризуються певною ЧСС [4]. Так, під час м'язової роботи при ЧСС 80 уд./хв. (у спокої – 60-70 уд./хв.) людина витрачає  $2,5$  ккал/хв., при 80-100 уд./хв. –  $2,5-5,0$  ккал/хв.; при 100-120 уд./хв. –  $5,0-7,5$  ккал/хв.; при 120-140 уд./хв. –  $7,5-10,0$  ккал/хв.; при 140-160 уд./хв. –  $10,0-12,5$  ккал/хв.; при 160-180 уд./хв. –  $12,5-15,0$  ккал/хв.

### ВИСНОВКИ

1. У хворих на БА із супутніми ХОЗЛ під час велоергометрії ЧСС досягає у середньому  $128,5 \pm 1,8$  уд./хв., яка достовірно підвищується у порівнянні з вихідною на  $38,6 \pm 1,3\%$ , що зареєстровано на пороговому рівні під час проведення велоергометрії. Подвійний добуток, що характеризує систолічну роботу серця, достовірно підвищується, насосна функція міокарда та міокардіальний резерв переважно збережені, а коронарний резерв серця може бути як високим ( $59 \pm 5\%$ ), так і зниженим ( $41 \pm 5\%$ ;  $p>0,05$ ).

2. Чоловіки, хворі на БА із супутніми ХОЗЛ, маючи знижений рівень фізичного стану, при велоергометрії здатні виконати фізичне навантаження в  $119,3 \pm 4,9$  Вт, що відповідає  $54,0 \pm 1,9\%$  від належної величини максимального споживання кисню, а жінки –  $82,5 \pm 3,1$  Вт ( $50,5 \pm 1,1\%$ ).

3. Безпечні енерговитрати рухового режиму чоловіків хворих, на БА, знаходяться в середньому на рівні  $8,11 \pm 0,33$  ккал/хв. ( $33,9 \pm 1,4$  кДж/хв.), а жінок –  $5,61 \pm 0,21$  ккал/хв. ( $23,5 \pm 0,87$  кДж/хв.).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовский Б.А., Триняк Н.Г. Лечебная физкультура при заболеваниях дыхательных путей и легких. – К.: Здоров'я, 1988. – 112с.
2. Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. акад. Б.В. Петровский. – изд. 3-е. – М.: Советская энциклопедия, 1981. – Т. 16. – С. 467-475.
3. Генес В.С. Некоторые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. – М.: Наука, 1967. – 208с.
4. Гриненко М.Ф., Саноян Г.Г. Труд, здоровье, физическая культура. – М.: Физкультура и спорт, 1974. – 288с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – 603с.
6. Лікувальна фізкультура та спортивна медицина / [Клапчук В.В., Дзяк Г.В., Мурахов І.В. та ін.]; за ред. В.В. Клапчука та Г.В. Дзяка. – К.: Здоров'я, 1995. – 312с.
7. Перцева Т.А. Болезни органов дыхания: методическое пособие. – Днепропетровск: 2001. – 171с.
8. Преварский Б.П., Буткевич Г.А. Клиническая велоэргометрия. – К.: Здоров'я, 1985. – 80с.
9. Справочник семейного врача. Вып. 1. Внутренние болезни/Г.П. Матвейков, Л.Г. Баранов, И.И. Гончарик и др.; под ред. Г.П. Матвейкова. – Минск: Беларусь, 1992. – 637с.
10. Стенон Гланц. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самолова. – М.: Практика, – 1999. – 602с.
11. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 624с.
12. Reiterer W. Evaluation on physical performance by rectangular-triangular bicycle ergometry and computer-assisted ergospirometry // Basic Res. Cardiology. – 1976. – Vol. 71. – P. 482-503.

**В.О. Дитятковський,  
К.Д. Дука**

## **ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АЛЕРГОВАКЦІНАЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ, ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи  
(зав. – д. мед. н., проф. К.Д. Дука)*

**Ключові слова:** діти, специфічна  
алерговакцинація, поліноз,  
проблемні питання

**Key words:** children, specific  
allergen vaccination, pollinosis,  
problem issues

**Резюме.** В статті проаналізовані проблемні питання специфічної алерговакцинації (САВ) у дітей, больных полінозом. На даний момент недостатньо досліджуваних, демонструючих терапевтичний і профілактичний ефекти інвазивних і неінвазивних методів САВ у дітей, больных полінозом. Систематизовані основні завдання відносно цієї проблеми і наведені напрямки для їх рішення.

**Summary.** In the article the problem issues of specific allergen vaccination (SAV) in children suffering from pollinosis were analyzed. At present there is a lack of the investigations which clearly represent therapeutic and prophylactic effects between invasive and non-invasive methods of SAV in children suffering from pollinosis. The main goals referring to this problem were systematized and the directions to their realizing are presented.

В останні роки переважна кількість досліджень вказує на значний ріст алергічних захворювань у дітей. Атопічні (IgE- залежні) захворювання зустрічаються у 40-45% відсотків населення, при цьому кількість хворих подвоюється кожні 10 років [13, 17]. Спектр алергенів, які здатні викликати їх, надзвичайно великий. До них відносять харчові та медикаментозні алергени, домашній і бібліотечний пил, пилок рослин, частинки епідермісу тварин та людини, різноманітні види цвілі. Існуючі варіанти фармакотерапії алергічних захворювань не завжди дають бажаний результат. У деяких випадках гіподіагностика призводить до несвоєчасного початку лікування або відсутності його як такого. Наприклад, при відсутності своєчасного лікування алергічного риніту у дітей з сенсibiliзацією до пилку амброзії хвороба трансформується у бронхіальну астму [7]. Це пов'язано з неможливістю врахувати всю численність механізмів, які беруть участь у реалізації клінічних симптомів захворювання. Більшість із фармакологічних препаратів, що застосовуються, діють тільки на певну фазу алергічного запалення. Але наявність змін імунітету, виявлених у дітей з пилковою сенсibiliзацією навіть у періоді ремісії [7], диктує необхідність ефективної терапевтичної тактики, особливо при алергії на пилок рослин, насамперед у період ремісії захворювання. Імунотерапію, як метод лікування, почали застосовувати з 1902 року [17]. Логічне обґрунтування цього методу зробив А.М. Безредка на підставі спостереження за людьми, які мали пасивний та

активний імунітет до інфекційних захворювань. Імунотерапія була і першим методом для лікування алергічних захворювань. Л.Нун та Дж. Фрімен (1911) отримали пилковий екстракт, придатний для клінічних досліджень, і застосували його у 20 пацієнтів, хворих на поліноз. Вони вважали, що за допомогою цього методу, який потім був названий специфічною імунотерапією, індукується антитоксичний імунітет до токсичної складової частини пилку. Пізніше з'ясувалося, що алергічні захворювання пов'язані з гіперчутливістю, а метод їх лікування стали називати специфічною гіпосенсибілізацією, а потім - специфічною імунотерапією. Сьогодні, за рекомендацією ВООЗ, замість термінів «специфічна гіпосенсибілізація» (СГ), «специфічна імунотерапія» (СІТ) та інших використовують такі назви методу імунотерапії алергічних захворювань: «специфічна алерговакцинація» (САВ), «специфічна вакцинація алергії», «імунотерапія алергенами», «алергенспецифічна імунотерапія», «алергенні вакцини» або «терапевтичні вакцини для алергічних захворювань» (січень 1997 р.). Найбільш вдалим і більш вживаним терміном є «специфічна алерговакцинація» [15, 16].

За допомогою САВ вітчизняні алергологи досягли досить високої ефективності в лікуванні алергічних захворювань. Позитивні результати перевищують 99%, що вище за дані ВООЗ та аналогічні дані багатьох зарубіжних досліджень [2, 22, 23]. Досить важливо, що частота слабо виражених побічних реакцій при САВ, як правило, не перевищує 3-5%, а при пероральному способі вона ще менша – у межах 1,5%. За

60 років застосування САВ у СРСР та країнах СНД не було зафіксовано жодного смертельного випадку [4]. Подальший розвиток методів імунотерапії пов'язаний з іменами А.Д. Адо, В.В. Ботвін'євої, Д.С. Соколової, І.І. Балаболкіна, І.С. Гущина, В.М. Сидельникова, Б.М. Пухліка, С.М. Недельської.

Алерген-специфічна імунотерапія є одним із наріжних каменів сучасної терапії алергічного ринокон'юнктивіту [32]. З моменту появи нових неінвазивних форм її проведення з'явилася зростаюча тенденція до її призначення у дітей. Але на сьогоднішній день немає систематизованої оцінки ефективності САВ, особливо у дітей, та впливу САВ на необхідність медикаментозної терапії та динаміки симптомів захворювання [32, 47].

Вважають, що механізми САВ поширюються на всі етапи алергічного запалення, гальмуючи як ранню, так і пізню фази імунної відповіді. Але суть механізмів, за допомогою яких така спільність подій приводить до тривалої ремісії, залишається і досі невиясненою. Тому механізми її лікувальної дії продовжують уточнюватися. Багато дослідників пов'язують ефект САВ зі збільшенням концентрації імуноглобулінів G4 та G1 (IgG4, IgG1) та зменшенням вмісту імуноглобуліну E (IgE) у сироватці крові. [5, 10]. Сучасні погляди на модель алергологічного запалення відводять провідну роль Т-лімфоцитам-хелперам, які в результаті розпізнавання алергену можуть трансформуватися з неактивної форми Th0 у активні форми 1 або 2 типів. Th-2-опосередкований варіант завжди призводить до atopічного алергічного запалення: Th-2-лімфоцити за допомогою цитокинів – інтерлейкинів 4,5,13 (IL-4,IL-5,IL-13) – , мембранозв'язуючих молекул (gp39) та секретованих В-лімфоцитами (у стадії плазмоцитів) IgE, створюють мережу взаємопідтримуючих сигналів, які і становлять собою «каркас» алергічного запалення [2, 42].

Успішне проведення САВ зменшує вміст у шоковому органі клітин-міше-ней (мастоцитів, базофілів) з пригніченням накопичення клітин запалення (нейтрофілів і еозинофілів) за рахунок зміни хемотаксичної активності. Внаслідок цього стає нижчою чутливість тканин до специфічних і неспецифічних подразників.

Отже, покращення перебігу симптомів захворювання та тривалий лікувальний ефект САВ зумовлені, насамперед, дією на раніше сформовану в організмі IgE –відповідь та пригніченням ознак алергічного запалення [10, 16, 17]. Проте далеко не завжди імунологічно-молекулярні зміни у крові хворих співпадають з

покращенням клінічної симптоматики та самопочуття хворих, яким проведена САВ. Окрім того, результати деяких досліджень свідчать про відсутність чіткого зв'язку між гальмуванням синтезу IgE-антитіл та вираженістю позитивного клінічного ефекту САВ [30, 46]. Це свідчить про те, що механізми САВ набагато складніші, ніж відомо зараз, а для вивчення повноцінної картини імунологічних механізмів САВ потрібні нові дослідження.

Ефективність та безпечність САВ змінюються в залежності від виду сенсibilізації, фізико-хімічних властивостей алергенів, які вводяться, шляхів їх доставки та режимів проведення САВ. Тому більшість сучасних досліджень повинні бути направлені на підвищення ефективності САВ та зменшення вірогідності розвитку побічних ефектів через покращення фармакологічних властивостей алергенів та способів їх введення в організм [5, 19]. У той же час удосконалюються режими та способи введення алергенів при САВ. Різні шляхи доставки алергенів у організм (інгаляційний, пероральний, підшкірний, сублінгвальний або комбінований) діють на різні ланки механізму толерантності до алергенів [8, 18, 21, 24, 25]. В останнє десятиріччя, особливо в педіатрії, відмічається постійно зростаючий інтерес саме до неінвазивних методів проведення САВ (перорального, сублінгвального, інгаляційного тощо).

Згідно з постановою Європейської Академії Алергології та Клінічної Імунології (ЕААСІ) [17, 32], призначення САВ суворо базується на ступені тяжкості захворювання; спектрі пилкової сенсibilізації; потребі в ефективному симптоматичному лікуванні; існуючому ризику для здоров'я дитини та перебігу захворювання і психологічних його захворювання; ставленні дитини та батьків до захворювання і лікування.

Під час імунотерапії особливо важливі позитивний настрій, мотивація та співпраця дитини з лікарем – тому критичним вважають інформування дитини та батьків, оскільки комплайєнс залежить від віку та може становити значну проблему під час проведення курсу САВ. Оцінка лікування методом САВ включає: аналіз ефективності та безпечності, критерії для продовження або припинення лікування.

Протягом двох - трьох десятиріч специфічна підшкірна імунотерапія вважалась золотим стандартом САВ. Її ефективність була доведена в багатьох дослідженнях. Підшкірна САВ вже показала свою ефективність при алергічному риніті, ринокон'юнктивіті та бронхіальній астмі легкого та середнього ступеня тяжкості [16, 17,



22], при офіційно задокументованій сенсибілізації до пилку смітникових трав та дерев. Так, метааналіз, проведений групою експертів Cochrane (2006, 2007), показав, що при правильному підборі пацієнтів для САВ значно зменшуються вираженість симптомів та потреба в медикаментозній терапії. Тривалість ефективності залежить від термінів лікування. У двох рандомізованих дослідженнях Borer-Reinhold (2002, 2006) [36] були доведені клінічні переваги від підшкірної САВ через 10 і 12 років після закінчення останнього курсу. Але недоліком підшкірного методу САВ є ризик тяжких побічних ефектів, включаючи системні алергічні реакції. Це пов'язано з тим, що підшкірний метод проведення САВ у дітей з 5 до 10-12 років незручний, що суттєво знижує можливість його застосування [32]. Також залишається висока ймовірність розвитку серйозних побічних ефектів, що обмежує його використання навіть досвідченими лікарями [12, 15].

Це викликало появу нових методів введення препаратів алергенів, які стали більш сприятливими, зокрема у дітей. Протягом останніх років з'явилися численні свідчення про так званій слизовий (пероральний, під'язиковий) шлях введення алергенів. Так, існують дані про назальну, пероральну та сублінгвальну САВ [1, 15, 16, 17, 36]. Останні систематичні огляди [32, 33, 36] показали, що пероральна САВ досить ефективна при лікуванні алергічного риніту та бронхіальної астми з пилковою сенсибілізацією у дітей.

На сьогодні, особливо в дитячій алергології, зростає інтерес до використання неінвазивних шляхів введення алергенів при САВ. Ми спробували узагальнити досвід досліджень, присвячених теоретичній обґрунтованості та клінічній ефективності і безпечності перорального методу САВ.

Перша проблема, на нашу думку, полягає в методологічних відмінностях цих досліджень: дослідження неспівставні, тому що вони проводилися за різними протоколами, з використанням різних алергенів, у різних концентраціях, дозах та з різною тривалістю лікування [39]. Існує і критична думка [36] щодо ефективності пероральної САВ, тому що деякі дослідження (Urbanek & Gehl (1982), Reinert & Reinert (1983), Cooper et al. (1984), Urbanek et al. (1990), Caffarelli et al. (2000)) не можуть достовірно її продемонструвати. При цьому основними методологічними проблемами можна вважати: відсутність періоду звикання до препаратів, короткі курси лікування та обмежену кількість випадків. Відсутні чіткі критерії тяжкості захворювань,

співставлення доз експозиції до алергену з лікувальними дозами. У вітчизняній літературі немає систематичного аналізу ефективності САВ у всіх формах, які використовуються зараз у дитячій алергології. Існуючі іноземні джерела мають недостатню даних про якість життя пацієнтів під впливом САВ [36].

Ефективність пероральної САВ – її тривалість та вплив на перебіг захворювання – і досі залишаються відкритими питаннями. Існуючі публікації [12, 37, 38, 40] показують дозозалежну ефективність при використанні таблеток з алергенами трав (Durham et al., 2006 та ін.), але при цьому ефективність для інших алергенів не доведена. Дослідження з пероральної САВ у дітей з алергією на пилок смітникових трав теж не продемонстрували значущої ефективності (Pajno GB et al., 2003; Ippoliti F et al., 2003; Rolinck-Werninghaus et al., 2004; Roeder et al., 2007;). Метааналіз, проведений групою експертів Cochrane [33], заключає, що пероральна САВ є безпечним лікуванням, яке значно зменшує вираженість клінічної симптоматики та потребу у використанні симптоматичних препаратів. Але ступінь цієї ефективності у порівнянні з підшкірною САВ не встановлений. Деякі дослідження (Moeller et al. та ін.) [28, 29, 36, 48] вказують на ефективність пероральної САВ по зменшенню симптомів та потреби у медикаментах, але в них використані неспівставні види алергенів – пилкові, побутові, епідермальні без можливості оцінки ефективності окремої групи.

На жаль, у вітчизняній літературі немає систематичних оглядів щодо співставлення ефективності підшкірної та пероральної САВ. Це, можливо, пов'язано з багаторічним досвідом клінічно успішного використання підшкірної САВ у дорослих. Тому ми звернули увагу на систематичний огляд імунотерапії при алергічному ринокон'юнктивіті (полінозі) у дітей, проведений Е. Roeder et al. [36]. Наведені дані свідчать про недостатній рівень доказовості усіх робіт протягом останніх 40 років. До того ж, деякі дані про призначення такого лікування досліджуваним були недостатніми, що спричинило завищені очікування від САВ [32, 37] – це, у свою чергу, ускладнювало інтерпретацію результатів досліджень.

Незважаючи на загальноприйняту в офіційних документах [12, 16, 17, 22, 26] позицію щодо імунотерапії, на даний час немає суттєвих достовірних доказів того, що САВ високо-ефективна щодо клінічної картини або потреби у симптоматичних препаратах у дітей, хворих на поліноз.

Тому, на нашу думку, дослідження САВ повинні бути спрямовані на вивчення як підшкірної, так і пероральної САВ у контексті співставлення їх ефективності, безпечності та, що дуже важливо, - на якості життя та комплайенсі до цих методів лікування. Для вирішення проблеми використання методу САВ у лікуванні дітей, хворих на поліноз, необхідні: ґрунтовні проспективні, рандомізовані, плацебо-контрольовані, подвійні сліпі дослідження з пероральної САВ у відношенні довготривалої ефективності, безпечності та профілактичного ефекту цього методу. Необхідне визначення

довготривалості ефекту підшкірної та пероральної САВ (не менш як за 10-12 років) та використання САВ у дітей меншого віку; аналіз якості життя - особливо у дітей, які отримували підшкірну САВ - у порівнянні із симптоматичним лікуванням; дослідження економічної ефективності САВ. Заслугує на увагу подальше вдосконалення дозування, тривалості лікування та режимів підшкірної і неінвазивної САВ. Необхідна незалежність подальших досліджень від фармацевтичної індустрії, щоб отримати результати, що не ґрунтуються на комерційних факторах.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання алергології в педіатрії»: Матеріали конференції / Під ред. О.М. Охотнікової. – Київ: 2008. – 133с.
2. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К., Колосова Т.С. Пероральная специфическая аллерговакцинация при atopических заболеваниях / Витебский государственный медицинский университет. - <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1162230>
3. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – С. 119- 140.
4. Гуцин И.С. Достижения в лечении аллергических заболеваний дыхательного тракта // Отчет о Международной конференции "Новости науки и медицины. Аллергия, астма и клиническая иммунология". – М.: Медицина, 1998. – №9. - С. 5-9.
5. Гуцин И.С. Специфическая иммунотерапия как перспективный метод противоаллергического лечения // Иммунология - 1997.- №2. - С. 4-8.
6. Коновалова М.И. Топическая аутоцитокинотерапия в лечении больных поллинозом/ М.И. Коновалова: Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Смоленск, 1999. – 18с.
7. Ласиця О.Л., Охотнікова О.М. Діагностика, лікування і профілактика бронхіальної астми у дітей. – Київ: 2006. – 112с.
8. Мошкевич В.С., Назаров А.А. Респираторные аллергозы. – Ташкент: Медицина, 1989. – 235с.
9. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Е.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей. – М.: Витебск, 1998. – 335с.
10. Орлов С.М., Гольдштейн М.М. Иммунные механизмы аллергеноспецифической иммунотерапии // Клиническая иммунология и аллергология. Экспресс-информация. - 1991. – № 10. - С. 1-7.
11. Передкова Е.В., Медуницын Н.В., Порошина Ю.А. Пероральный метод специфической иммунотерапии поллинозов // Иммунология. - 1986. - №6. - С. 49-51.
12. Пухлик Б.М. Аллергология: путь от консервативного к прогрессивному, без крайностей // Новости медицины и фармации. – 2008.- №256.- С.8-11.
13. Пухлик Б.М. Конспект аллерголога. – Винница: ООО «ИТИ», 2008.
14. Смолкин Ю.С., Ветров В.П., Страхова М.С. Иммунотерапия при atopических заболеваниях у детей // Рос. мед. журнал. – 1998. – № 6. - С. 50-54.
15. Специфічна алерговакцинація у дітей. С.М. Недельська, Н.В. Кизима, Т.С. Герасимчук, А.А. Мироненко та ін.// Алергія у дитини. – 2008. – №12. – С.12-13.
16. Специфічна імунотерапія алергійних захворювань/Б.М. Пухлік, І.В. Корицька, Є.М. Дитятковська, С.М. Пухлік та ін. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №3/1, спец. вип. – С.91-99.
17. Специфічна імунотерапія алергійних захворювань/ Б.М. Пухлік, Є.М. Дитятковська, С.М. Пухлік, Л.І. Романюк та ін. – Київ; Вінниця, 2008.
18. Сравнительное изучение эффективности 2-х методов специфической иммунотерапии поллинозов / О.В. Полсачева, И.С. Гуцин, Ю.А. Порошина и др. // Терапевтический архив. - 1986. - № 4. - С.120-123.
19. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. – М.: 1990. – 255с.
20. A 1year placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults / O.T. Olsen, K.R. Larsen, L. Jacobsen , U.G. Svendsen // Allergy. - 1997. - Vol. 52, N4. - P. 853-859.
21. Adkinson N.F. Immunotherapy of allergic disorders: Traditional and Novel Approaches // Inter. Arch. Allergy & Immunology. - 1992. – Vol. 99. - P. 257.
22. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases/ WHO Position Paper // Allergy. - 1998. - Vol. 53, Suppl. - P. 1-42.
23. Bernstein D.I. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injection and skin testing:1990-2001 // J. Allergy Clin. Immunology. – 2004. – Vol.113. – P. 1129-1136.
24. Bousquet J. Allergic rhinitis and it's impact on asthma / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev & Aria Workshop Group World Health Organization// J. Allergy Clin. Immunology. – 2001. – Vol. 108. - P. 147-334.
25. Bousquet J., Michel F.B. Subcutaneous and local specific immunotherapy in perspective. // Proceedings of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. – Madrid, 1995. - P. 717-722.

26. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H-J. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. – 1998. – Vol. 341. – P. 468-475.
27. Durham S.R., Till S.J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy // *Allergy Clin. Immunology* - 1998. - Vol. 102, N2. - P. 3-53.
28. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy/ G. Passalacqua, L. Guerra, M. Pasquali, C. Lombardi et al. // *Ann. Allergy, Asthma Immunology*. – 2004. – Vol. N93. – P.3-12.
29. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo controlled double-blind studies / M. Penagos, E. Compalati, F. Tarantini et al. // *Ann. Allergy, Asthma Immunology*. – 2006. – Vol. 97. – P.141-148.
30. Foucard T., Johansson S.G.O. Allergen-specific IgE and IgG antibodies in pollen allergic children given immunotherapy for 2 to 6 years // *Clin. Allergy*. - 1978. - N8. - P. 249-59.
31. Hakkaart G.A., Aalberse R.C., van Ree R. Epitope mapping of the house dust mite allergen Der. p. 2 by means of site directed mutagenesis // *Allergy*. - 1998. – Vol.53, N 2. - P. 165-172.
32. Halken S., Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends // *Pediatric Allergy Immunology*. – 2008. – Vol.19, Suppl.19. – P. 60-70.
33. Higgins JPT. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6/ JPT Higgins, S. Green (eds.) // 2006. - [www.cochrane.org/resources/handbook/Index.htm](http://www.cochrane.org/resources/handbook/Index.htm)
34. IgE binding capacity of synthetic and recombinant peptides of the major storage mite (*Lepidoglyphus destructor*) allergen /L.H. Elfman , P. Whitley et al. // *Inter. Arch. Allergy Immunology*. - 1998. – Vol. 117, N 3. - P. 167-173.
35. Immune responses after immunisation with plasmid DNA encoding Bet v 1, the major allergen of birch pollen / A. Hartl, J. Kiesslich et al. // *Allergy Clin. Immunology*. - 1999. – Vol. 103, N1, Pt. 1. - P. 107-113.
36. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review/ E. Roeder, M.Y. Berger, H.de Groot. R.G. van Wijk // *Pediatric Allergy Immunology*. – 2008. – Vol.19, N 3. – P. 197-207.
37. Long-term clinical efficiency of grass-pollen immunotherapy / S.R. Durham, S.M. Walker, E-M. Varga et al. // *New Engl. J. Medicine*. – 1999. – Vol. 341. – P. 468-475.
38. Malling H-J. Is sublingual therapy clinically effective?/H-J. Malling // *Current Opinion Allergy Clin. Immunology*. – 2002. – N 2. – P.523-531.
39. Moher D., Pham B., Jones A. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? // *Lancet*. – 1998. – Vol. 3352. – P. 609-613.
40. Olaguibel J.M., Puebla M.J. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergen in children. Conclusions from one meta-analysis // *J. Investigations Allergology Clin. Immunology*. – 2005. – Vol.15. – P.9-16.
41. Patterson R. *Allergic Diseases*. – Zippincott-Raven, 1997. –634 p.
42. Ponvert C. Present concepts of mechanisms of hyposensitization // *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin*. - 1996. – N7. - P. 782-790.
43. Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis – the seeming and the real // *Inter. Archive Allergy Immunology*. – 2005. – Vol.137. – P.181-186.
44. Roman M., Spiegelberg H.L. Gene immunization for allergic disorders // Springer. *Semin. Immunopathology*. -1997. – Vol.19, N2. - P. 223-232.
45. Sabbah A. Apropos of sublingual specific immunotherapy (editorial) // *Allergy Immunology*. - 1998. – Vol.30, N4. - P. 97-98.
46. Studies of perennial ragweed immunotherapy, associated changes in cellular responsiveness, total serum antigen-binding capacity and specific IgE antibody concentrations / J.S. Irons, J.J. Pruzansky, R. Patterson, C.R. Zeiss R. // *Allergy Clin. Immunology*. - 1997. – Vol.59. - P. 190- 199.
47. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review // L.S. Cox, D.L. Linnemann, H. Nolte, D. Weldon et al. // *J. Allergy Clin. Immunology*. – 2006. – Vol.117. – P.1021-1035.
48. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature/ S.M. Sopo, M. Macchiaiolo, G. Zozzi et al. // *Arch. Dis. Children*. – 2004. – Vol.89. – P. 620-624.
49. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration / C. Antunez, C. Mayorga, J.L. Corzo, A. Jurando et al. // *Pediatric Allergy Immunology*. – 2008. – Vol.19, N 3. – P. 208-209.
50. Urbach E., Gottlieb P. *Allergy*. Second edition. – New York: Grune and Stratton, 1946. – 968p.
51. Van Nierkirk G.H., De Wet J.I. Efficacy of grass-maize pollen oral immunotherapy in patients with seasonal hay fever. A double-blind study // *Clin. Allergy*. - 1987. – Vol. 17. - P. 507-513.
52. Wilson D.R., Torres Lima M., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis // *Cochrane Database Systematic Review*. – 2003. – N 2. – CD002893.
53. Wortmann F. Oral hyposensitisation of children with pollinosis or house-dust asthma // *Allergology Immunopathology* - 1977. – N 5. - P. 15-26.



УДК: 616.441-089:616.89-008.45/48

**О.О. Шайда**

## **СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ НА ЩИТОВИДНІЙ ЗАЛОЗІ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра анестезіології та інтенсивної терапії  
(зав. – д.мед.н., проф. Ю.Ю. Кобеляцький)*

**Ключові слова:** післяопераційна когнітивна дисфункція, тиреоїдектомія, психофізіологічне дослідження

**Key words:** postoperative cognitive dysfunction, thyroidectomy, psychophysiological investigation

**Резюме.** В статті розглядається стан когнітивних функцій при оперативних втручаннях на щитовидній залозі. В клінічному спостереженні взяли участь 18 пацієнтів, підлягаючих тотальній тиреоїдектомії (10 пацієнтів з еутиреоїдним та 8 з гіпертиреоїдним станом). При допомозі тестування, охоплюючого різні когнітивні домени, визначено стан нейропсихологічних функцій до операції та вивчено вплив на них хірургічної травми та анестезії. Результати дослідження вказують на наявність порушень пам'яті та уваги в ранньому післяопераційному періоді у цій групі пацієнтів, що вимагає розробки методів захисту когнітивних функцій.

**Summary.** The state of cognitive functions after operations on the thyroid gland is considered in the article. 18 patients undergoing total thyroidectomy were enrolled in the clinical observation (10 euthyroid and 8 hyperthyroid patients). By means of testing, which covers different cognitive domains, the state of neuropsychological functions before operations was defined, and the influence of surgical trauma and anesthesia on these functions was investigated. The results of the study indicate that this group of patients has memory and attention impairment in early postoperative period, this requires development of methods of cognitive functions protection.

Останнім часом значна увага приділяється змінам когнітивних функцій у післяопераційному періоді, як одному з важливих показників якості анестезіологічного забезпечення [1,2,3]. Тривала післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) призводить до порушення запам'ятовування нової інформації, обмежує повсякденну діяльність [5,7], здатність виконувати свої професійні та соціальні функції на попередньому рівні. Та, як показали останні дослідження у цій галузі, тривала післяопераційна когнітивна дисфункція у людей похилого віку асоціюється з підвищеним рівнем летальності протягом року після операції [6]. Слід, однак, зазначити, що основна увага у дослідженні цього питання приділяється порушенням когнітивних функцій у людей похилого віку, у той час як розвиток когнітивної дисфункції у людей середнього і молодого віку залишається недостатньо вивченим.

Нашу увагу привернув стан когнітивних функцій у хворих, що підлягають операціям на щитовидній залозі. Дисфункція щитовидної залози, як показано у багатьох дослідженнях, сама по собі здатна викликати порушення у когнітивній сфері. Гіпертиреоїдний стан асоціюється з пору-

шеннями уваги, здатності зосередитись, виконувати тонкі моторні функції [8]. Навпаки, при гіпотиреозі увага та праксис не зазнають значних змін, натомість спостерігаються порушення пам'яті, зменшення швидкості інтелектуальних процесів, відмічаються складності у вирішенні завдань, що потребують просторового сприйняття [4]. Враховуючи вже існуючу когнітивну дисфункцію, у таких пацієнтів негативний вплив хірургічної травми та загальної анестезії може призвести до значних порушень вищих психічних функцій.

Метою дослідження було визначити вплив загальної анестезії на стан когнітивних функцій у хворих при операціях на щитовидній залозі, щоб з'ясувати, чи потребують вони протекції.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження проведено на базі Обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова за період з травня 2008 р. по грудень 2009 р. У дослідженні після інформованої згоди взяли участь 18 пацієнтів, що підлягали оперативним втручанням на щитовидній залозі під загальним знеболенням в об'ємі тотальної тиреоїдектомії. Критерії включення: вік від 18 до 60 років; I-II клас за класифікацією ASA; вільне володіння українсь-

кою або російською мовою, здатність до письма, відсутність значних порушень зору або слуху, що заважають проведенню психофізіологічних досліджень. Критеріями виключення були: захворювання центральної нервової системи, психіатричні захворювання, вживання препаратів, що впливають на вищі нервові функції (антидепресанти, транквілізатори, ноотропні препарати та ін.), алкогольна або інша залежність.

Пацієнти були розподілені на 2 групи:

1) пацієнти з еутиреοїдною функцією щитовидної залози (10 хворих);

2) пацієнти у стані гіпертиреозу (8 хворих).

Анестезія проводилась методом тотальної внутрішньовенної анестезії зі збереженням самостійного дихання з використанням пропофолу та фентанілу. Перед операцією, наприкінці операції та на першу добу післяопераційного періоду проводилось визначення показників червоної крові, аналіз газів крові та кислотно-лужного стану. Під час оперативного втручання проводився моніторинг гемодинаміки.

Нейропсихологічне дослідження проводилось напередодні операції, на 3, 5, 7 добу післяопераційного періоду. Дослідження проводилось однією й тією ж особою у тихій кімнаті наодинці з хворим. Серія нейропсихологічних тестів включала дослідження:

1) пам'яті за методикою Лурія (запам'ятовування 10 слів);

2) уваги (тест Бурдона за коректурними таблицями В.Я.Анфімова);

3) біологічного інтелекту (прогресивні матриці Равенна);

4) соціометричного інтелекту (Mini-Mental State Examination).

Скрізь, де було можливим, використовувались паралельні форми тестів.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft). Для оцінки достовірності різниці між пов'язаними вибірками (повторні дослідження) було використано Wilcoxon Matched Pairs Test, для непов'язаних вибірок (різниця між групами) використовувався Mann-Whitney U Test. Оцінка кореляції проводилась за Kendall Tau Correlation.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристики пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, наведено у таблиці 1.

Як видно з таблиці, досліджувані групи були схожими стосовно віку та статі. У групі з субкомпенсованим гіпертиреозом за класифікацією Американської асоціації анестезіологів фізичний стан пацієнтів був тяжчий за рахунок основної патології. Тривалість анестезії була достовірно

більшою у групі з гіпертиреοїдним станом ( $p=0,0222$ ).

Результати психофізіологічного дослідження наведено у таблицях 2 та 3.

Таблиця 1

### Характеристика пацієнтів та хірургічного втручання

	З еутиреοїдним станом (n = 10)	У стані гіпертиреозу (n = 8)
Вік, роки	49,12±2,38	42,87±2,90
Стать		
чоловіки	1	2
жінки	9	6
ASA фізичний стан:		
I	3	
II	7	8
Тривалість анестезії, хв	68,57±4,96	95,83±9,43

Зміни негайної пам'яті в обох досліджуваних групах носять однонаправлений характер, та на всіх етапах дослідження в післяопераційному періоді показник залишається вищим, ніж до операції.

У той же час відстрочена пам'ять (згадування вивчених слів через 30 хвилин) в обох групах знижується на третю добу у порівнянні з рівнем до операції. Потім у групі хворих з еутиреозом показник поступово підвищується, та на останньому етапі практично не відрізняється від рівня до операції. У хворих із гіпертиреοїдним станом відстрочена пам'ять залишається зниженою на всіх етапах післяопераційного періоду.

Звертає на себе увагу динаміка співвідношення негайної та довгострокової пам'яті: якщо до операції кількість слів, повторюваних через 30 хвилин після запам'ятовування (5-разового повторювання), набагато більша, ніж кількість слів, згаданих після першого повторювання, то на 3-ю добу після операції кількість слів майже однакова. Ситуація дещо покращується на 5-у та 7-у добу у групі пацієнтів з еутиреοїдним станом, але залишається майже незмінною у групі з гіпертиреозом. Ці дані свідчать про порушення процесів переходу інформації у довготривалу пам'ять.

Обсяг уваги на всіх етапах дослідження дещо більший у групі з гіпертиреοїдним станом, ніж у групі з еутиреозом (на 3-ю добу  $p=0,001$ , на 5-у добу  $p=0,003$ , на 7-у добу  $p=0,003$ ). У групі з еутиреοїдним станом обсяг уваги зменшується на

3-ю добу післяопераційного періоду у порівнянні з доопераційним рівнем, а потім підвищується на подальших етапах дослідження. У групі з гі-

пертиреїдним станом обсяг уваги залишається практично незмінним протягом всього періоду дослідження.

Таблиця 2

**Результати психофізіологічного дослідження пацієнтів з еутиреїдним станом (M±m)**

	До операції	Після операції		
		на 3-ю добу	на 5-у добу	на 7-у добу
Негайна пам'ять, кіль-ть слів	5,00±0,267*	6,25±0,490 <sup>#</sup>	5,12±0,666	6,60±0,400
Відстрочена пам'ять, кіль-ть слів	8,43±0,571*	5,87±0,789 <sup>&amp;</sup>	7,12±0,766	8,25±1,181
Об'єм уваги, кіль-ть символів	717,87±25,611*	643,00±35,468**	672,86±40,134**	650,80±16,069**
Концентрація уваги	75,63±17,338	141,58±44,484	83,47±20,143	142,18±50,112
MMSE, кіль-ть балів	28,25±0,250 <sup>#</sup>	27,87±0,440 <sup>#</sup>	29,37±0,263	29,20±0,583
Матриці Равена, % вірних відповідей	74,40±5,63	72,20±5,63 <sup>#</sup>	85,53±5,63	76,66±6,76

Примітки: у таблиці наведено середнє арифметичне ± помилка середньої, \* - достовірна різниця з результатами на 3-у добу, <sup>#</sup> - достовірна різниця з результатами на 5-у добу, <sup>&</sup> - достовірна різниця з результатами на 7-у добу; \*\* - достовірна різниця з результатами у групі з гіпертиреїдним станом

Концентрація уваги до операції у групі з гіпертиреозом значно нижча, ніж у групі хворих зі станом еутиреозу, що вірогідно зумовлено дією надлишку тиреоїдних гормонів на нервову систему. На третю добу концентрація уваги у групі з еутиреїдним станом знижується, у той час як у групі з гіпертиреозом підвищується. У подальшому зміни мають подібний характер в обох групах: на 5-у добу показник покращується та знову погіршується на 7-у добу після операційного періоду.

Динаміка результатів тестування за прогресивними матрицями Равена різняться у двох

групах. У групі з еутиреїдним станом кількість вірних відповідей зменшується на 3-ю добу післяопераційного періоду, на 5-у добу достовірно підвищується у порівнянні з попереднім рівнем, а потім знову знижується. У хворих із гіпертиреїдним станом спочатку відбувається значне покращення результатів тестування на 3-ю добу післяопераційного періоду, а потім поступове зниження показників. Незважаючи на різницю динаміки змін результатів тестування, вихідний та кінцевий рівні в обох групах практично співпадають.

Таблиця 3

**Результати психофізіологічного дослідження пацієнтів у стані гіпертиреозу (M±m)**

	До операції	Після операції		
		на 3-ю добу	на 5-у добу	на 7-у добу
Негайна пам'ять, кіль-ть слів	5,00±0,534	6,00±0,447	5,33±0,494	5,75±0,479
Відстрочена пам'ять, кіль-ть слів	7,87±0,440	6,20±1,562	5,33±0,909	5,75±1,250
Обсяг уваги, кіль-ть символів	873,37±55,073	908,40±51,697**	911,50±50,667**	920,75±68,758**
Концентрація уваги	57,80±13,397	101,45±43,304	140,71±65,259	81,48±35,006
MMSE, кіль-ть балів	27,75±0,559	28,00±0,707	28,33±0,803	27,00±0,408
Матриці Равена, % вірних відповідей	74,46±5,28	85,00±3,19	80,00±6,32	75,00±8,33

Примітки: у таблиці наведено середнє арифметичне ± помилка середньої, \*\* - достовірна різниця з результатами у групі з еутиреїдним станом

Результати тестування за MMSE знаходяться у взаємозв'язку з концентрацією уваги до операції, на 3-ю та 5-у добу післяопераційного періоду ( $p < 0,05$  за Kendall Tau Correlation) та зазнають протягом дослідження подібних змін.

Таким чином, за результатами дослідження виявлено, що для хворих із гіпертиреоїдним станом характерні більш високий обсяг уваги та гірша здатність до її концентрації. При операціях на щитовидній залозі у ранньому післяопераційному періоді відмічається порушення довготермінової пам'яті, більш виражене у групі хворих, що до операції мають субкомпенсований гіпертиреоз. Зменшення обсягу уваги, навпаки, характерне для хворих з еутиреоїдним станом. Та у обох досліджуваних групах відмічалось зниження концентрації уваги. Хоча результати оці-

нювання біологічного та психометричного інтелекту за прогресивними матрицями Равену та MMSE були менш інформативними у діагностиці післяопераційних порушень когнітивних функцій, простота використання робить їх доступними у клінічній практиці.

#### ВИСНОВКИ

1. При оцінці стану когнітивних функцій у хворих при операціях на щитовидній залозі визначено, що для хворих із гіпертиреоїдним станом характерні порушення уваги в доопераційному періоді.

2. При операціях на щитовидній залозі відмічаються порушення довготермінової пам'яті та уваги, що потребують корекції з використанням когнітивзберігаючих технологій.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болтянський С.В. Забезпечення безкровних оперативних втручань в абдомінальній хірургії у осіб похилого віку: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, 2006. – 20 с.

2. Неймарк М.И., Давыдов В.В. Состояние высших психических функций после применения различных видов анестезии // Интенсивная терапия. – 2006. – № 3(7). – С. 156-161.

3. Усенко Л.В., Ризк Ш.Е., Криштафор А.А. Тиоцетам в профилактике нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде у больных пожилого возраста // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2007. – Т. 3, № 1-2. – С. 59-65.

4. Dugbartey A.T. Neurocognitive Aspects of Hypothyroidism // Arch Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1413-1418.

5. Postoperative cognition disorders in elderly pa-

tients. The results of the "International study of postoperative cognitive dysfunction" / Biedler A., Juckenhöfel S., Larsen R. et al. // Anaesthesist. – 1999. – Vol. 48, N 12. – P. 884-895.

6. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108. – P. 18-30.

7. Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108. – P. 8-17.

8. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States / Wu T., Flowers J.W., Tudiver F. et al. // BMC Pediatr. – 2006. – N. 6. – P. 6-12.



УДК 616.12-008.331.1-005.4.8:616.831-005.1:616.13-004.6:611.1.018.74.004.67

**Н.В. Кузьміна**

**РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

*Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова  
кафедра внутрішньої медицини №1 ВНМУ  
(зав. – д. мед. н., проф. М.А.Станіславчук)*

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, мозковий інсульт, ремоделювання судин, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз

**Key words:** hypertensive disease, ischemic heart disease, infarction of myocardium, cerebral stroke, remodeling of vessels, endothelial dysfunction, atherosclerosis

**Резюме.** *Обследован 381 больной гипертонической болезнью (ГБ), 212 мужчин и 169 женщин, средний возраст 53,3±0,4 года. ГБ II стадии диагностирована у 231 (60,6%) пациента, III стадии – у 150 (39,4%). Сочетание ГБ с ишемической болезнью сердца (ИБС) было у 259 (68,0%) пациентов: стенокардия напряжения II-III функциональных классов – у 252 (66,1%), инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе – у 88 (23,1%), мозговой инсульт (МИ) – 45 (11,8%), и ИМ и МИ – 17 (4,5%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-IIА стадии имела у 338 (88,7%). Средняя длительность заболевания 10,1±0,32 года. Установлено, что наличие осложнений ГБ ассоциировалось с увеличением степени патологического ремоделирования сосудов, нарастанием частоты атеросклеротических поражений и сопровождалось значительным нарушением вазоактивной функции эндотелия. Прогрессирование заболевания приводило к усугублению нарушений, наибольшие изменения наблюдались у пациентов с церебро-кардиальными осложнениями в анамнезе.*

**Summary.** *381 patients with hypertensive disease (HD), 212 men and 169 women, the average age of 53,3±0,4 years were inspected. HD disease II stage was diagnosed in 231 (60,6%) patients, III stage – in 150 (39,4%). Combination of HD with ischemic heart disease (IHD) was in 259 (68,0%) patients: stable angina of II-III functional class was diagnosed in 252 (66,1%), infarction of myocardium (IM) in anamnesis – in 88 (23,1%), cerebral stroke (CS) – in 45 (11,8%), and IM and CS – in 17 (4,5%). Chronic heart failure (CHF) stage I-II-A was present in 338 patients (88,7%). Average duration of the disease course was 10,1±0,32 years. It was set that the presence of HD complications was associated with the increase of degree of pathological remodeling of vessels, growth of frequency of atherosclerotic defeats and was accompanied by considerable violation of vasoactive function of endothelium. Progressing of the disease resulted in aggravating of violations, the greatest changes were observed in patients with cerebrocardial complications in anamnesis.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) відіграє особливу роль у патогенезі всіх типів мозкового інсульту і в більшості випадків є безпосередньою причиною мозкових катастроф. Показана роль структурних змін судинної стінки, переважно артеріол і капілярів, у підвищенні периферійного опору при АГ [10]. Причиною підвищення периферійного опору є зміна властивостей судинної стінки, так зване ремоделювання судин - важливий механізм, який відповідає за процеси підвищення судинного резерву, ауторегуляцію церебрального кровотоку і розвиток атеросклерозу [2]. Ремоделювання серцево-судинної (СС) системи – з одного боку – це ускладнення АГ, а з іншого – фактор її прогресування. Ураження судин при АГ включає

дисфункцію ендотелію, потовщення комплексу інтима-медіа великих артерій, насамперед сонних, і, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу [6]. Стінки артерій потовщуються, стають ригідними; просвіт судин змінюється, артерії часто подовжуються та становляться звитими. При цьому спостерігається зменшення перфузії органів, у тому числі головного мозку [1, 5]. Особливо несприятливе поєднання АГ з атеросклеротичним ураженням сонних артерій: навіть незначне їх атеросклеротичне ураження має таке ж значення, як і гемодинамічно значущий стеноз [8]. Товщина комплексу інтима-медіа (ТІМ) в сонних артеріях (СА) вважається одним із незалежних факторів ризику розвитку транзиторних ішемічних атак та інсульту. Чим вона



вища, тим більша імовірність розвитку інсульту [11]. Підтвердження компенсаторної ролі потовщення комплексу інтима-медіа для забезпечення адекватності кровотоку і залежність товщини просвіту сонної артерії від товщини комплексу інтима-медіа отримані в ході дослідження, що проведене R. Kazmierski et al. (2004) [9]. Існує також думка, що значущість ТІМ, як фактору ризику розвитку судинних катастроф, на теперішній час остаточно не визначена [14]. Таким чином, роль ремоделювання судин, що забезпечують постачання крові в головний мозок, у генезі порушень мозкового кровотоку та інших СС ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) вивчена недостатньо. Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова «Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ремоделювання серця та вегетативного гомеостазу», номер державної реєстрації 0108U001233, шифр роботи 14.01.11 – кардіологія, і є часткою дисертаційної роботи на тему: „Кардіальні, судинні та нейро-гуморальні механізми ремоделювання міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу та можливості їх корекції”.

Мета дослідження – визначити наявність і ступінь структурних змін судинної стінки, функціональний стан судинного ендотелію та їх прогностичну значущість у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від ступеня важкості захворювання та наявності серцево-судинних ускладнень.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Обстежений 381 хворий на ГХ, 212 чоловіків і 169 жінок, у віці від 35 до 70 років, середній вік  $53,3 \pm 0,4$  року. ГХ II стадії діагностовано у 231 (60,6%) пацієнта, III стадії – у 150 (39,4%). Поєднання ГХ з ішемічною хворобою серця (ІХС) мали 259 (68,0%) пацієнтів: стабільну стенокардію напруги II функціонального класу (ФК) – 56 (14,7%) осіб, стабільну стенокардію напруги III ФК – 196 (51,4%), перенесений інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі – 88 (23,1%). 45 (11,8%) хворих перенесли в минулому гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), поєднання ІМ та мозкового інсульту (МІ) – 17 (4,5%). Переважна більшість хворих (292 (76,6%)) мали 2-й ступінь АГ, 1-й і 3-й ступені АГ – 16 (4,2%) та 73 (19,2%) пацієнтів, відповідно. Хронічна серцева недостатність (ХСН) I стадії (за класифікацією М.Д.Стражеска і В.Х.Василенка (1935 р.)) I-II ФК (за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА)) була виставлена 175 (45,9%) пацієнтам,

II-A стадії II-III ФК – 163 (42,8%). Тривалість АГ становила в середньому  $10,1 \pm 0,32$  року. Діагноз ГХ встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару з застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер гіпертензії згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) і клінічними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007 р.) [7, 12]. Критеріями віднесення пацієнтів до III стадії ГХ були наявність ускладнень або порушення функції органів-мішеней. Стенокардію напруги верифікували за допомогою велоергометричної проби та холтерівського моніторингу ЕКГ. Післяінфарктний кардіосклероз діагностували на підставі анамнезу, підтвердженого медичною документацією, і типових змін на електрокардіограмі (ЕКГ): патологічного зубця Q або стійких негативних зубців T, принаймні у двох послідовних відведеннях, і/або на підставі виявлених під час ехокардіографічного обстеження зон сегментарної гіпо-акінезії. У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли ІМ або ГПМК менше 3 місяців тому, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок із порушенням функції, цукровий діабет, пороки серця, ХСН II-B - III стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальна недостатність. Контрольна група включала 30 здорових осіб аналогічного віку і статі.

Початку дослідження передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Клініко-інструментальне обстеження проводили в «контрольному періоді» перебування у клініці після 48-годинного «відмивочного» періоду.

Визначення морфо-функціонального стану судин проводили методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування току крові на апараті “Logic” – 500 МО (фірма GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5-13 МГц за методикою, що є загальноприйнятою [4]. Досліджували загальні, внутрішні та зовнішні СА. Оцінювали проходження артерій, судинну геометрію, стан комплексу інтима-медіа СА, наявність змін, їх виразність та структуру, лінійну та об’ємну швидкості кровотоку в загальній СА (ЗСА). Гемодинамічну значущість атеросклеротичних уражень і деформації артерій визначали за наявністю чи відсутністю пози-

тивного градієнту пікової систолічної лінійної швидкості кровотоку до та після ділянки судини, що була змінена і/або якісної зміни спектру доплерівського зсуву частот. Товщина інтимо-медіального шару визначалась у В-режимі на рівні біфуркації ЗСА трикратно з обчисленням середнього значення [13]. Ознаками ураження судин вважали ТІМ>0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки.

Для вивчення функціонального стану ендотелію судин усім хворим проводили доплерографію плечових артерій (вимірювання діаметра артерій, лінійної швидкості кровотоку (ЛШК)), з вивченням судиннорухливої і вазодилатуючої функції ендотелію з проведенням проб із реактивною гіперемією (ПРГ) та з периферійним вазодилатором нітрогліцерином, відповідно (апарат «Logiq» – 500 МО, лінійний датчик 6,5-13,0 МГц, США). Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) визначали як співвідношення зміни діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії по відношенню до його значення у стані спокою, розраховану у процентах ( $\Delta drh$ , %). Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію на фоні ПРГ більше ніж на 10% від вихідних значень. Якщо цей показник складав <10%, це свідчило про порушення ЕЗВД [15]. Пробу з периферійним вазодилатором нітрогліцерином проводили після 15-хвилинного

відпочинку хворого. Вимірювали діаметр плечової артерії, потім давали хворому таблетку нітрогліцерину (Т.0,5 мг) сублінгвально, а через 2 хвилини знов досліджували діаметр плечової артерії. Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНЗВД) оцінювали після розрахунку співвідношення величини зміни діаметра артерії після прийому нітрогліцерину до вихідних значень ( $\Delta dn$ , %). Нормальною вважали реакцію плечової артерії з приростом діаметру > 15%.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Середні значення відображали у вигляді Me (II), где Me – медіана, II - інтерквартильний інтервал. Визначення достовірності відмінностей між групами проводили за допомогою тесту Манна-Уїтні. Порівняльний аналіз відмінностей проводили за критерієм  $\chi^2$  Пірсона [3].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз показників ремоделювання СА у хворих на ГХ у залежності від стадії захворювання показав, що частота наявності атеросклеротичного ураження достовірно збільшувалась у хворих із ГХ III стадії (86,7%), порівняно із II стадією (47,1%), причому більш виразні зміни визначались у лівій ЗСА: 82 (54,7%) проти 48 (32,0%) в правій (таблиця 1).

Таблиця 1.

**Показники ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на ГХ у залежності від стадії захворювання**

Показники	ГХ II стадії (n=231)		ГХ III стадії (n=150)		p	
	права ЗСА	ліва ЗСА	права ЗСА	ліва ЗСА	p1-3	p2-4
	1	2	3	4		
Наявність бляшок, (n / %)	47* (20,3%)	62* (26,8%)	48* (32,0%)	82* (54,7%)	0,01	0,0001
Наявність стенозу (>30%), (n / %)	30* (13,0%)	33* (14,3%)	40* (26,7%)	42* (28,1%)	0,0008	0,001
Наявність деформацій, (n / %)	28* (12,1%)	23* (10,0%)	28* (18,7%)	25* (16,7%)	0,08	0,045
D, мм	6,2 (5,6; 6,65)	6,0 (5,55; 6,55)	6,5 (6,25; 7,1)	6,3 (5,8; 6,85)	0,029	0,25
ТІМ, мм	0,9 (0,8; 1,2)	0,9 (0,8; 1,2)	1,2* (0,9; 1,4)	1,2* (0,9; 1,5)	0,25	0,19
ЛШК, м/с	0,9* (0,77; 0,98)	0,83* (0,75; 0,97)	0,77* (0,68; 0,84)	0,82* (0,7; 0,95)	0,023	0,73

Примітки: 1 – \* - вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при (p<0,05); 2 – D, мм – діаметр ЗСА; 3 – ЛШК, м/с – лінійна швидкість кровотоку

Бляшки локалізувались в основному в ділянці біфуркації ЗСА, були гомогенні, помірної ехо-

генності. Іноді, переважно у хворих з III стадією ГХ, визначались нечіткі межі бляшок, ехоген-

ність носила гіпоехогенний/гетерогенний характер. У деяких пацієнтів мало місце поширення атеросклеротичних бляшок на гирло внутрішньої сонної артерії. У частки хворих (15,6%) спостерігалось двобічне ураження артерій атеросклеротичним процесом.

У пацієнтів з III стадією ГХ значно збільшувалась частота стенозу і деформацій СА. Наявність стенозу ЗСА (>30% просвіту артерії) визначена у 27,3% хворих з II стадією і у 54,8% - з III стадією (p<0,05). Деформації у вигляді згинів (кутових і вічкоподібних) та звивів виявлені у 22,1% хворих на ГХ II стадії і у 35,4% пацієнтів з ГХ III стадії. Відмічено потовщення комплексу інтима-медіа, як при II, так і при III стадії ГХ, однак більш значних змін ТІМ набувала у хворих з ГХ III стадії. Також абсолютна величина ТІМ прогресивно збільшувалась пропорційно віку та тривалості АГ, що співпадає з даними літератури [6]. Не виявлено суттєвих змін діаметра загальних сонних артерій у хворих

на ГХ II стадії в порівнянні з групою контролю. У пацієнтів з III стадією ГХ відбувалось збільшення діаметру ЗСА, паралельно із збільшенням товщини комплексу інтима-медіа. Отримані нами дані дещо збігаються з результатами інших авторів, які свідчили, що збільшення ТІМ ЗСА до 1,2 мм супроводжується пропорційним збільшенням просвіту судини, а подальший ріст ТІМ (більше 1,3 мм) призводить до зворотного процесу – концентричного звуження просвіту артерії [9]. Структурні зміни в судинах асоціювались з суттєвим зниженням швидкості лінійного кровотоку в СА.

При аналізі структурно-функціональних показників, що були отримані при дуплексному скануванні і кольоровому доплерівському картуванні току крові в СА хворих з ГХ III стадії в залежності від характеру ускладнень, визначено, що найбільші порушення відбувались у пацієнтів, що мали в анамнезі перенесені і ІМ, і МІ (таблиця 2).

Таблиця 2

**Показники ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на ГХ III стадії в залежності від характеру ускладнень**

Показники	ГХ III ст. CH2a (n=34)	ГХ III ст. ІМ (n=71)	ГХ III ст. ГПМК (n=28)	ГХ III ст. ІМ+ГПМК (n=17)	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-4	P3-4
	1	2	3	4						
Наявність а/с бляшок (%)	32,3%*	38,7%*	46,4%*	79,4%*	нд	0,06	0,003	0,06	0,01	0,01
Наявність стенозу СА (>30%) (%)	16,2%*	21,8%*	37,5%*	55,9%*	нд	0,013	0,001	0,03	0,01	нд
Наявність деформацій СА (%)	7,35%	13,4%*	25,0%*	44,1%*	нд	0,043	0,001	0,09	0,011	0,07
D, мм	6,30 (5,70; 8,00)	6,40 (5,80; 7,40)	6,50 (6,20; 6,70)	6,30 (5,80; 7,10)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
ТІМ, мм	1,30* (1,20; 1,80)	1,1* (0,80; 1,20)	1,1* (0,90; 1,20)	1,50* (1,30; 2,00)	нд	нд	нд	нд	0,037	0,031
ЛШК, м/с	0,72* (0,60; 0,85)	0,75* (0,66; 0,80)	0,84* (0,80; 0,90)	0,73* (0,60; 0,88)	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примітки: 1 – \* - вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при (p<0,05); 2 – нд – немає достовірності відмінностей; 3 – D, мм – діаметр ЗСА; 4 – ЛШК, м/с – лінійна швидкість кровотоку

Так, у цій групі ступінь ураження атеросклеротичним процесом сонних артерій становив 79,4%, що достовірно відрізнялось від інших пацієнтів з ГХ III стадії. Слід зазначити, що кількість бляшок в СА у хворих, які мали післяінфарктний кардіосклероз, була меншою, ніж у хворих із перенесеним ГПМК в анамнезі (p=0,06). Атеросклеротичний процес призводив до значного звуження СА. Стеноз, що більше ніж на 30% перекривав просвіт судин, значно час-

тіше, порівняно з іншими групами, виявлявся у пацієнтів, що мали в анамнезі мозковий інсульт (p<0,03). У цій же групі хворих достовірно зростала кількість деформацій СА, що проявлялось згинами та звивами, що, в свою чергу, призводило до подальшого порушення гемодинаміки. Аналіз товщини комплексу інтима-медіа виявив значне її потовщення (до 1,5 мм) у найтяжчій групі хворих: з перенесеними і кардіальними, і мозковими катастрофами у мину-

лому, що значно відрізнялось від величини ТІМ у хворих, які перенесли або ІМ, або МІ ( $p < 0,03$ ). Виявлені ознаки ремоделювання СА супроводжувались значним зниженням швидкості кровотоку, без суттєвої різниці між різними групами.

Процес ремоделювання великих артерій

супроводжувався суттєвим порушенням вазоактивної функції ендотелію (ФЕ). При проведенні манжеточної проби виявлено значне зниження ЕЗВД у відповідь на реактивну гіперемію у хворих як з ГХ II стадії, так і з ГХ III стадії, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) (таблиця 3).

Таблиця 3.

**Показники ендотеліальної функції у хворих на ГХ у залежності від стадії захворювання**

Показники		ГХ II стадії (n=231)	ГХ III стадії (n=150)	p
D, см		4,05 (3,60; 4,75)	4,10 (3,50; 4,80)	0,32
V, м/с		0,71 (0,60; 0,76)	0,69 (0,60; 0,90)	0,86
Δdrh, %		7,22* (6,72; 11,46)	6,75* (4,38; 9,05)	0,031
Δdn, %		13,06 * (10,00; 16,12)	10,53* (6,63; 13,91)	0,026
Тип реакції на пробу з rh	Норма	78 (33,8%)	29 (19,3%)	0,002
	Знижена	129 (55,8%)	98 (65,3%)	0,07
	Констрикція	24 (10,4%)	23 (15,4%)	0,15
Тип реакції на пробу з nitrogl	Норма	88 (38,1%)	40 (26,7%)	0,021
	Знижена	126 (54,5%)	92 (61,3%)	0,19
	Констрикція	17 (7,4%)	18 (12,0%)	0,13

Примітки: 1 – \* - вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при ( $p < 0,05$ ); 2 – D, см – діаметр плечової артерії до проведення проби; 3 - V, м/с – лінійна швидкість кровотоку, м/с; 4 - Δdrh, % - приріст діаметру плечової артерії у відповідь на пробу з реактивною гіперемією; 5 - Δdn, % - приріст діаметру плечової артерії у відповідь на пробу з нітрогліцерином

Прогресування захворювання супроводжувалось подальшим погіршенням судиннорухливої функції ендотелію: у групі пацієнтів із ГХ, що була ускладнена, відсоток приросту діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію був достовірно більш низьким, ніж у хворих із ГХ II стадії ( $p < 0,03$ ). Паралельно з порушенням ЕЗВД спостерігалось погіршення ЕНЗВД у пацієнтів із ГХ, по відношенню до осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГХ III стадії ступінь порушення ЕНЗВД був значно вище, порівняно з пацієнтами, які не мали ускладнень ГХ ( $p < 0,026$ ). Переважна більшість хворих, що були обстежені, мала знижену реакцію ендотелію у відповідь як на пробу з реактивною гіперемією, так і на введення екзогенного вазодилатора нітрогліцерину. Нормальний тип реакцій значно рідше спостерігався у хворих на ГХ III стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії.

Визначення судиннорухливої функції ендотелію у хворих на ГХ III стадії в залежності від характеру ускладнень виявило більш значне її

порушення у найтяжчій категорії пацієнтів – тих, що перенесли інфаркти і міокарда, і мозку («подвійну катастрофу») (таблиця 4).

Відповідь ендотелію в цій групі на пробу з оклюзією була дуже низькою (Δ4,98%) і достовірно відрізнялась від відсотків приросту діаметру плечової артерії у хворих, що мали по одному ускладненню – ІМ або МІ (Δ 6,69% і Δ7,47%, відповідно). До того ж, у пацієнтів з ІМ та МІ відмічена тенденція до збільшення патологічної вазоконстрикції у відповідь як на пробу з реактивною гіперемією, так і на введення нітрогліцерину. Значної різниці в порушенні ЕНЗВД між хворими, що перенесли у минулому будь-яку одну судинну катастрофу (або ІМ, або ГПМК), не визначено. Однак у пацієнтів з ГХ III стадії, які не мали в минулому інфарктів міокарда або інсультів, ступінь порушення ЕНЗВД був менш вираженим.

Таким чином, отримані нами дані про те, що артеріальний компонент гіпертонічної ангіопатії складається з порушення структури, ехогенності і потовщення комплексу інтима-медіа, розвитку

артеріальних деформацій і прогресування атеросклеротичного процесу, збігається з результатами інших дослідників [2, 5, 6]. Наявність ускладнень АГ асоціюється зі збільшенням ступеня патологічного ремоделювання судин і зростанням частоти атеросклеротичних уражень. Процеси ремоделювання судинного русла у хворих на гіпертонічну хворобу супровод-

жуються суттєвим порушенням вазоактивної функції ендотелію. Зазначені явища значно збільшуються при прогресуванні захворювання та появі церебро-кардіальних ускладнень. Дисфункція ендотелію, що супроводжує ГХ, у свою чергу, сприяє ще більшому атеросклеротичному ураженню судин і зростанню загального кардіо-васкулярного ризику.

Таблиця 4

**Показники ендотеліальної функції у хворих на ГХ III стадії в залежності від характеру ускладнень**

Показники	ГХ III ст. CH2a (n=34)	ГХ III ст. ІМ (n=71)	ГХ III ст. ГПМК (n=28)	ГХ III ст. ІМ+ГПМК (n=17)	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-4	P3-4	
	1	2	3	4							
D, см	4,00 (3,45; 4,65)	4,25 (3,85; 4,70)	4,05 (3,30; 4,60)	4,10 (3,60; 4,80)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	
V, м/с	0,72 (0,60; 0,96)	0,66 (0,60; 0,88)	0,68 (0,54; 0,92)	0,62 (0,56; 0,90)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	
Δdrh, %	8,10* (6,80; 9,52)	6,69* (4,73; 9,10)	7,47* (4,82; 9,24)	4,98* (-0,54; 6,44)	0,011	0,009	0,010	нд	0,046	0,033	
Δdn, %	12,26* (6,01; 17,27)	8,21* (5,00; 17,73)	10,32* (5,44; 16,97)	9,42* (4,88; 16,42)	0,038	0,047	0,041	нд	нд	нд	
Тип реакції на пробу з rh	Норма	11 (32,4%)	12 (16,9%)	5 (17,9%)	1 (5,9%)	0,07	нд	0,036	нд	нд	нд
	Знижена	18 (52,9%)	49 (69,0%)	19 (67,9%)	12 (70,6%)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
	Констрикц	5 (14,7%)	10 (14,1%)	4 (14,2%)	4 (23,5%)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Тип реакції на пробу з nitrogI	Норма	14 (41,2%)	17 (23,9%)	7 (25,0%)	2 (11,8%)	0,07	нд	0,033	нд	нд	нд
	Знижена	16 (47,1%)	48 (67,6%)	17 (60,7%)	11 (64,7%)	0,043	нд	нд	нд	нд	нд
	Констрикц	4 (11,7%)	6 (8,5%)	4 (14,3%)	4 (23,5%)	нд	нд	нд	нд	0,08	нд

Примітки: 1 - \* - вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при (p<0,05); 2 - нд - немає достовірності відмінностей; 3 - D, см - діаметр плечової артерії до проведення проб; 4 - V, м/с - лінійна швидкість кровотоку, м/с; 5 - Δdrh, % - приріст діаметру плечової артерії у відповідь на пробу з реактивною гіперемією; 6 - Δdn, % - приріст діаметру плечової артерії у відповідь на пробу з нітрогліцерином

**ВИСНОВКИ**

1. У хворих із ГХ III стадії достовірно збільшується частота атеросклеротичного ураження судин порівняно з пацієнтами з ГХ II стадії, що супроводжується прогресуванням ремоделювання судин та погіршенням кровотоку.

2. При ГХ III стадії спостерігається значне порушення судиннорухливої функції ендотелію та збільшення відсотку патологічного типу реакцій ендотелію у відповідь на проведення проб із реактивною гіперемією і периферійним вазодилататором.

3. Наявність церебральних ускладнень ГХ супроводжується більш вираженим атеросклеро-

тичним ураженням сонних артерій порівняно з пацієнтами, які не мали в анамнезі перенесеного мозкового інсульту.

4. Перенесення хворими «подвійної катастрофи» (інфаркту міокарда та мозкового інсульту) асоціювалось з найбільшим атеросклеротичним ураженням сонних артерій (79,4%), переважно білатеральним, прогресивним порушенням вазоактивної функції ендотелію і більш вираженим патологічним ремоделюванням судин порівняно з пацієнтами, які мали по одному ускладненню в анамнезі (інфаркт міокарда або мозковий інсульт).

Продовження проведення досліджень у цьому

напрямку, визначення наявності зв'язку патологічного ремоделювання судин при АГ з гуморальними чинниками регуляції функції судинного ендотелію при різних стадіях захворювання та наявності різних ускладнень дозволить більш

глибоко вивчити патогенез змін структурно-функціонального стану артерій, більш точно прогнозувати появу цереброваскулярних порушень і розробити своєчасні профілактичні заходи.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии // Кардиология. – 2002. - № 3. – С. 83 – 86.
2. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М. и др. // Кардиология. – 2000. - № 1. – С.83 – 88.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. Митькова В.В. – М.: Видар, 1997. – С. 185 – 220.
5. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. и др. // Укр. терапевт. журн. - 2005. - № 3. - С. 62-66.
6. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800с.
7. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ППВМБ; 2008. – 80 с.
8. Berk V.C. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol.81. – P.999-1030.
9. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria / Kazmierski R., Watala C., Lukasik M. et al. // *J. Neuroimaging.* – 2004. – Vol.14. – P.258-264.
10. Folkow B. The “structural factor” in hypertension with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* – New York: Raven Press Ltd., 1990.-P. 565-581.
11. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. Primary prevention of ischemic stroke // A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart Association Stroke. – 2001. – Vol.32. – P.280.
12. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J.Hypertens.* – 2007. – Vol.25. – P.1101-1187.
13. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease / Kaprio J., Norio R., Personen E. et al. // *Circulation.* - 1993. - Vol.87. - P.1960-1968.
14. Mannheim intima-media thickness Consensus. on Behalf of the Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference, Mannheim, Germany, May 14, 2004 / Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et.al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol.18, N4. – P.346-349.
15. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol.340, N 8828. – P.1111-1115.



**Т.А. Гайдук,  
Л.Р. Шостакович-Корецька**

## **АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ПРЕДИКТОРИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра інфекційних хвороб  
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Р. Шостакович-Корецька)*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, діти, предиктори  
**Key words:** arterial hypertension, metabolic syndrome, children, predictors

**Резюме.** *Обследовано 40 дітей со стабільной и лабільной формами артериальной гипертензии (АГ) в возрасте 13-18 лет, госпитализированных в кардиопульмонологическое отделение с диагнозом вегето-сосудистой дисфункции. Установлено, что наиболее частой формой АГ у детей является изолированная систолическая АГ, однако почти у половины детей выявлена комбинированная (систо-диастолическая) АГ. Анализ метаболических нарушений у детей с АГ показал, что изолированная АГ (с нормальной массой тела и без метаболических изменений) наблюдалась в 22,5%, АГ в сочетании только с избытком массы тела - у 17,5%, метаболические нарушения отмечались у 37,5% детей. Метаболический синдром был диагностирован у 22,5% детей. Выявленная высокая частота ассоциации АГ у детей с метаболическими нарушениями свидетельствует о начале формирования высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний уже в детском возрасте и требует комплексного подхода к ведению детей с повышенным артериальным давлением.*

**Summary.** *40 children at the age of 13-18 years with stable and labile forms of arterial hypertension (AH) hospitalized to cardiopulmonary department with diagnosis of autonomic dysfunction were observed. It is established, that isolated systolic arterial hypertension is the most frequent form of AH in children, however, the combined (systolic-diastolic) AH is revealed almost in half of children. Analysis of metabolic disturbances in children with AH showed that isolated AH (with normal body mass without metabolic disturbances) was observed in 22,5%, AH without metabolic disturbances with overweight in 17,5%, metabolic disturbances in 37,5% of cases, metabolic syndrome was diagnosed in 22,5% of children. High frequency of association of AH is found out in children with metabolic disturbances; this testifies to the beginning of formation of high risk of cardiovascular diseases already in childhood and demands a complex approach to treating children with high blood pressure.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) в усіх вікових групах є незалежним та потужним фактором ризику для передчасного розвитку кардіоваскулярних захворювань, які впливають на якість та тривалість життя [9]. Індивідууми з артеріальною гіпертензією мають у 2-3 рази більший ризик розвитку коронарних захворювань серця та у 7 разів – інсульту [9]. Частота системної гіпертензії у дорослих вкрай висока і становить від 10 до 30% [9], а у дітей вона коливається від 2,4 до 18% [2, 6, 14]. Існують докази того, що природна історія есенційної гіпертензії дорослих починається в дитячому віці, найчастіше маніфестує у дітей 14-15 років та персистує протягом життя [1, 2, 6, 7, 12, 13]. З усіх характеристик дитинства саме рівень артеріального тиску є найбільш прогностично значущим для подальших його змін [16]. У великих популяційних дослідженнях (Bogalusa Heart Study, Muscatine

Study, Finns Study) показано, що раннє підвищення артеріального тиску обов'язково прогресує у клінічну гіпертензію [14, 16]. Доведено, що підлітки з гіпертензією мають у 2-4 рази більший ризик розвитку фіксованої (стабільної) гіпертензії в дорослому віці, ніж їх нормотензивні однолітки [16].

У наш час точно встановлено, що гіпертензія, в цілому, починаючи з дитячого віку, не зустрічається ізольовано, а в різній мірі співіснує з такими станами, як ожиріння, інсулінорезистентність / гіперінсулінемія та дисліпідемія, тобто взаємопов'язаними метаболічними порушеннями, що характеризують метаболічний синдром (МС) [3, 8, 13, 15]. Кожний з цих станів сам по собі підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, але найбільш важливо те, що їх комбінація призводить до синергічного або адитивного ефекту [9, 10, 14]. Наявність МС у

дорослих призводить до 2,5-4-кратного підвищення відносного ризику для смерті від кардіо-васкулярних захворювань [9]. Кластер факторів ризику, пов'язаний з інсулінорезистентністю, починає формуватися ще в дитячому та підлітковому віці [8, 11]. Однак немає точних даних про прояви МС у дитячому віці та про вплив, що здійснюють метаболічні порушення на серцево-судинну систему. В педіатричній практиці дослідження МС у дітей є поодинокими, а чіткі клініко-діагностичні критерії його не встановлено [3]. Тому існує необхідність ранньої діагностики артеріальної гіпертензії з урахуванням її особливостей у дитячому і підлітковому віці, виявлення асоційованих з нею факторів ризику для проведення ефективної профілактики і лікування даного стану, оскільки це може дозволити значно змінити віддалений прогноз у таких пацієнтів. Метою дослідження є визначення предикторів метаболічного синдрому у дітей з артеріальною гіпертензією.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Обстежено 40 дітей (35 хлопчиків і 5 дівчаток) зі стабільною та лабільною формами АГ віком 13-18 років, госпіталізованих у кардіопульмонологічне відділення дитячої міської клінічної лікарні №2 з діагнозом вегето-судинної дисфункції за гіпертензивним типом.

Усім дітям був визначений добовий профіль артеріального тиску за допомогою безперервного 24-годинного моніторування артеріального тиску та ЕКГ реєстратором «Cardiotens-01» фірми «MEDITECH» (Угорщина) з плечовою манжеткою у відповідності до віку дитини. При аналізі даних ДМАТ оцінювались наступні параметри: середні добові значення систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), середнього АТ (АТср), пульсового АТ (ПАТ), ЧСС, максимальні та мінімальні значення САТ, ДАТ, АТср, ПАТ, ЧСС, коефіцієнти варіації САТ і ДАТ у денний та нічний час, індекси часу гіпертензії САТ і ДАТ у денний та нічний час, добові індекси САТ і ДАТ, час максимального ранкового АТ, величина максимального ранкового та мінімального нічного АТ, величина ранкового підйому АТ, швидкість підвищення САТ у ранкові часи [2, 6, 7].

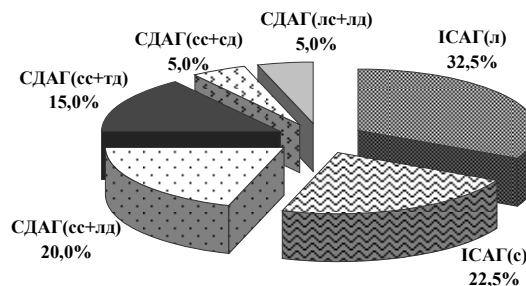
Стабільна АГ (САГ) була діагностована при рівні середньодобового АТ вище 95 перцентиля, індексі часу гіпертензії понад 50%, лабільна АГ (ЛАГ) визначалася при індексі часу гіпертензії від 25% до 50%, однак середньодобовий АТ був нижчим за 95 перцентиль [2, 6, 7].

Для виключення вторинного характеру АГ усім дітям було проведено анкетування за

факторами ризику, визначення індексу Кетле, доплерехокардіографія, ЕКГ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та зачеревного простору, офтальмоскопія, дослідження рівня глюкози натщесерце, проведений оральний глюкозотолерантний тест, визначався рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), β-ліпопротеїдів у сироватці крові. Вміст ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ та ЛПДНЩ), а також індекс атерогенності (ІА) визначалися розрахунковим методом [9]. МС визначався у відповідності до критеріїв Adult Treatment Panel III (АТР ІІІ, 2001) [4]. Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням критерію Стьюдента [5].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Встановлено, що у 62,5% дітей (n=25) відмічалась стабільна АГ, у 37,5% (n=15)- лабільна. Найбільш частою формою АГ була ізольована систолічна АГ (55%), у структурі якої ізольована стабільна АГ становила 22,5%, ізольована лабільна АГ 32,5% (рис.1.)



**Рис.1. Структура АГ у дітей**

Примітки: ІСАГ - ізольована систолічна АГ, СДАГ - систоло-діастолічна АГ; (л) - лабільна, (с) - стабільна; (лс) - лабільна систолічна, (сс) - стабільна систолічна, (лд) - лабільна діастолічна, (сд) - стабільна діастолічна, (тд) - транзиторна діастолічна

У 45% дітей відмічалась систоло-діастолічна АГ. Причому комбінація діастолічного компоненту зі стабільним характером САГ (40%) спостерігалась майже у 8 разів частіше, ніж із лабільним (у 5% випадків). Так, у 20% дітей (n=8) стабільна САГ була в поєднанні з лабільною ДАГ, у 5% дітей (n=2) зі стабільною ДАГ і в 15% (n=6) з транзиторною ДАГ (індекс часу діастолічної гіпертензії становив від 10 до 25%). Комбінація лабільної САГ із лабільною ДАГ відмічалася лише у 5% (n=2) дітей. Ізольованої діастолічної форми АГ не було визначено ні в кого з дітей.



Спадкова обтяженість по АГ 1 лінії сподіднення відмічалась у 67,9% (n=19 з 28), по 2 лінії споріднення - 64,3% (n=18), по ожирінню - 17,9% (n=5), цукровому діабету - 1 лінії - 3,6% (n=1), 2 лінії - 10,7% (n=3).

Аналіз метаболічних порушень у дітей з АГ показав, що ізольована АГ (з нормальною масою тіла та без метаболічних змін) (група 4) спостерігалась у 22,5% (n=9), АГ у поєднанні тільки з надлишком маси тіла (МТ) (група 3) - 17,5% (n=7), метаболічні порушення (МП) (група 2) відмічались у 37,5% (n=15) дітей. Частота МС становила 22,5% (n=9) (група 1) (Рис.2.).

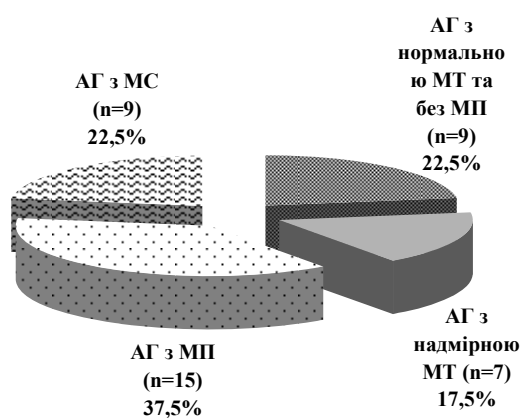


Рис.2. Частота метаболічних порушень у дітей з АГ

Серед усіх дітей з АГ надлишок маси тіла і ожиріння відмічались у 62,5% (n=25), причому

ожиріння спостерігалось у 27,5% (n=11), надлишок маси тіла - у 35% (n=14).

МС був діагностований у 22,5% (n=9) дітей з АГ. В усіх випадках компонентами його були АГ, ожиріння та гіпертригліцеридемія. Крім того, у 33,3% (n=3) ця триада комбінувалась зі зниженням рівня ЛПВЩ, у 44,4% (n=4) - з підвищенням рівня ЛПНЩ, у 55,6% (n=5) - ЛПДНЩ та 55,6% (n=5) - ЗХС.

У групі дітей з метаболічними порушеннями, проявами яких були зміни в ліпідному профілі крові та вуглеводному обміні (порушення толерантності до глюкози), 66,7% (n=9) мали надлишок ваги тіла і тільки 33,3% (n=6) - нормальну масу тіла. Порушення толерантності до глюкози відмічалось у 3 (7,5%) дітей у групі дітей з МП та надлишком маси тіла та не було виявлено ні в одній з інших груп. Ліпідний профіль характеризувався гіпертригліцеридемією в 33,3% (n=5), причому в усіх випадках вона сполучалась або зі зниженням рівня ЛПВЩ (n=2), або з підвищенням рівня ЛПДНЩ (n=3). Гіперхолестеринемія спостерігалась в 40% дітей (n=6), зниження рівнів ЛПВЩ у 46,7% (n=7), підвищення рівня ЛПДНЩ у 26,7% (n=4), а ЛПНЩ- у 6,7% (n=1). Сполучені зміни ліпідного профілю були знайдені майже у половини дітей - у 46,7% (n=7). При аналізі зсувів у ліпідограмі в групі дітей з МП та надлишком маси тіла тільки в 2 випадках із 9 (22,2%) були визначені зміни одного показника - (в 1-зниження ЛПВЩ, у 1 - підвищення ЗХС), а у дітей з нормальною масою тіла та без метаболічних змін - у 4 випадках із 6 (66,7%) (у 3 - зниження ЛПВЩ, у 1 - підвищення ЗХС). Характеристика груп надана в таблиці.

### Характеристика груп дітей з артеріальною гіпертензією (M±m)

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Рівень глюкози натще, ммоль/л	3,71±0,81	3,92±0,80	3,85±0,16	3,72±0,24
Тригліцериди, ммоль/л	1,89±0,62*	1,38±0,87	0,79±0,44	0,83±0,69
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,45	1,25±0,36	1,34±0,21	1,42±0,45
Окружність талії, см	113,6±10,0	91,0±6,0	94,5±2,5	74,7±2,5
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м <sup>2</sup>	31,0±3,30*	24,7±3,85	27,4±3,25	20,2±3,00
Систолічний АТ, мм.рт.ст.	134,0±14,0	134,0±12,0	138,0±3,00	133,0±8,50
Діастолічний АТ, мм.рт.ст.	77,7±11,00	73,5±9,00	76,0±15,00	72,0±9,00
ЗХС, ммоль/л	5,12±1,32*	4,43±1,08	3,54±0,56	3,49±0,95

Примітка: \* - величина в групі 1 статистично вірогідно відрізняється від аналогічної в групах дітей 3 і 4

Була виявлена залежність частоти МП у дітей з АГ від маси тіла. Так, серед дітей з надлишком ваги тіла МП були виявлені в 72% випадків (n=18), причому в половині з них (36%) був

діагностований МС, а серед дітей з нормальною вагою тіла МП були визначені в 40% (n=6) дітей.

З одного боку, ці дані свідчать про вплив надлишку ваги тіла на частоту метаболічних по-

рушень, з другого – вказують на високу частоту метаболічних порушень у дітей з АГ на фоні нормальної маси тіла.

### ВИСНОВКИ

1. Найбільш частою формою АГ у дітей була ізольована систолічна АГ (55%), у 45% дітей відмічалась комбінована систоло-діастолічна АГ.
2. Виявлена висока частота асоціації артері-

альної гіпертензії у дітей з метаболічними порушеннями (частота метаболічного синдрому скла-ла 22,5%, метаболічних змін - 37,5%,) та ожирінням і надлишком маси тіла (у 62,5% дітей), що свідчить про початок формування високого ризику кардіоваскулярних захворювань вже в дитячому віці та потребує комплексного підходу до ведення дітей з підвищеним артеріальним тиском.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков // Российский педиатрический журнал. -1998. - №2. – С.16-20.
2. Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / Майданник В.Г., Коренев М.М., Хайтович Н.В., Богмат Л.Ф. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №6. – С. 5-10.
3. Кисляк О.А., Петрова Е.В. Состояние сосудистой стенки у подростков с метаболическим синдромом // Педиатрия. – 2006.- №2. – С.23-28.
4. Кожухар О.В., Хайтович Н.В., Терлецький Р.В. Маркери метаболічного синдрому у дітей та підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №2. – С. 37-41.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2001.- 401с.
6. Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Метод суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С.32-38.
7. Майданник В.Г., Хайтович Н.В. Артеріальна гіпертензія у дітей: діагностика та лікування // Внутрішня медицина. – 2008. - №3(9). – С. 13-20.
8. Маркеры метаболического синдрома у детей и подростков с артериальной гипертензией различного генеза / Соболева М.К., Чупрова А.В., Нефедова Ж.В., Таранов А.Г. и др. // Педиатрия. – 2004.- №3. – С.23-28.
9. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80с.
10. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией / Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. // Педиатрия. – 2003.- №2. – С.16-20.
11. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women / Thomas F., Bean K., Guize L. et al. // Eur. Heart J. – 2002. - Vol. 23, N7. – P. 528-535.
12. Family history as a predictor of blood pressure in a longitudinal study in Australian children / Burke V., Gracey M.P., Beilin L.J. et al. // J. Hypertens. – 1998. - Vol. 16, N3. – P. 269-276.
13. Flynn J.T. Evaluation and management of hypertension in childhood // Prog. Pediatr. Cardiol. – 2001. - Vol. 12, N 2. – P. 177-188.
14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, N2, Suppl, 4th Report. - P. 555-576.
15. Sorof J.M., Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions // Hypertension. – 2002. - Vol. 40, N4. – P. 441-447.
16. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents / Freedman D.S., Dietz W.H., Srinivasan S.R., Berenson G.S. // Am. J. Epidemiol. – 2000. - Vol. 151, N10. – P. 1007-1019.



**В.О. Кондратьєв,  
О.В. Єгоренко,  
В.О. Огнянова**

## **КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ І ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра госпітальної педіатрії №1  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О.Кондратьєв)  
Обласна дитяча клінічна лікарня  
м.Дніпропетровськ

**Ключові слова:** діти, пневмонія,  
антибактеріальна терапія  
**Key words:** children, pneumonia,  
antibacterial therapy

**Резюме.** Изучено влияние клинических особенностей течения негоспитальных пневмоний на эффективность антибактериальной терапии у 162 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Двусторонняя пневмония, плевропневмония имеют более тяжелое течение с выраженными дыхательными расстройствами в фазе разгара болезни, продолжительным периодом клинико-рентгенологической регрессии, что требует более длительного курса антибактериальной терапии. Начало антибактериальной терапии уже на догоспитальном этапе в случаях очаговой и сегментарной форм пневмонии способствует более быстрой регрессии пневмонического процесса. При лечении детей с негоспитальной пневмонией в условиях стационара наиболее эффективным является применение антибиотиков цефалоспоринового ряда второго и третьего поколения, а также их комбинация с аминогликозидами.

**Summary.** The impact of clinical peculiarities of extra-hospital pneumonias course and efficacy of antibacterial therapy in 162 children at the age of 1-15 years was studied. Bilateral extra-hospital pneumonia, pleuropneumonia have a more severe course with marked respiratory disorders in phase of disease height, prolonged period of roentgenologic and clinical regression; this requires a more prolonged course of antibacterial therapy. Onset of antibacterial therapy in case of focal and segmentary forms of pneumonia already at the pre-hospital stage favors a quicker regression of pneumonic process. Application of antibiotics of cephalosporin line of the second and third generation as well as their combination with aminoglycosides is the most effective in the treatment of children with extra-hospital pneumonia in conditions of a hospital stay.

Останніми роками перебіг негоспітальних пневмоній у дітей, незважаючи на успіхи дитячої пульмонології, продовжує часто супроводжуватися розвитком ускладнень (плеврит, емпієма, легенева деструкція, пневмоторакс) і може приводити до летальних випадків, про що свідчить досить висока смертність від негоспітальних пневмоній у дітей, яка становить у середньому 13,1 на 100000 дитячого населення в економічно розвинених країнах світу [1,2]. При цьому гинуть в основному діти раннього віку - 11,3 на 100000 дітей, що народилися живими [7]. У різних регіонах України летальність від пневмонії у дітей першого року життя складає від 1,5 до 6 випадків на 10000 дітей [6]. Урахування в клінічній практиці чинників ризику, що сприяють виникненню пневмоній, прогнозування перебігу захворювання, а також ефективність антибактеріальної терапії є резервами зниження смертності від пневмоній у дітей.

Метою нашого дослідження було визначення клінічних особливостей перебігу негоспітальних пневмоній у дітей та їх впливу на ефективність антибактеріальної терапії.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Нами було проведено аналіз 162 випадків негоспітальних пневмоній у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпропетровська протягом останніх п'яти років. У віковому аспекті проведено оцінку клінічного перебігу випадків вогнищевої і сегментарної форм неускладнених пневмоній, а також пневмоній, ускладнених плевритом. Було виділено три вікові групи у дітей дошкільного віку - діти до 1 року (50 випадків), 2-3 роки (28 випадків), 4-6 років (25 випадків), а також три вікові групи шкільного віку - діти 7-9 років (22 випадки), 10-12 (21 випадок) і 13-15 років (16 випадків).

Усім хворим в умовах стаціонару проводилося клінічне, лабораторне і інструментальне обстеження у відповідності до затверджених Протоколів надання медичної допомоги дітям за фахом «дитяча пульмонологія» МОЗ України №18 від 13.01.2005 року. Діагноз пневмонії у всіх випадках був підтверджений рентгенологічно.

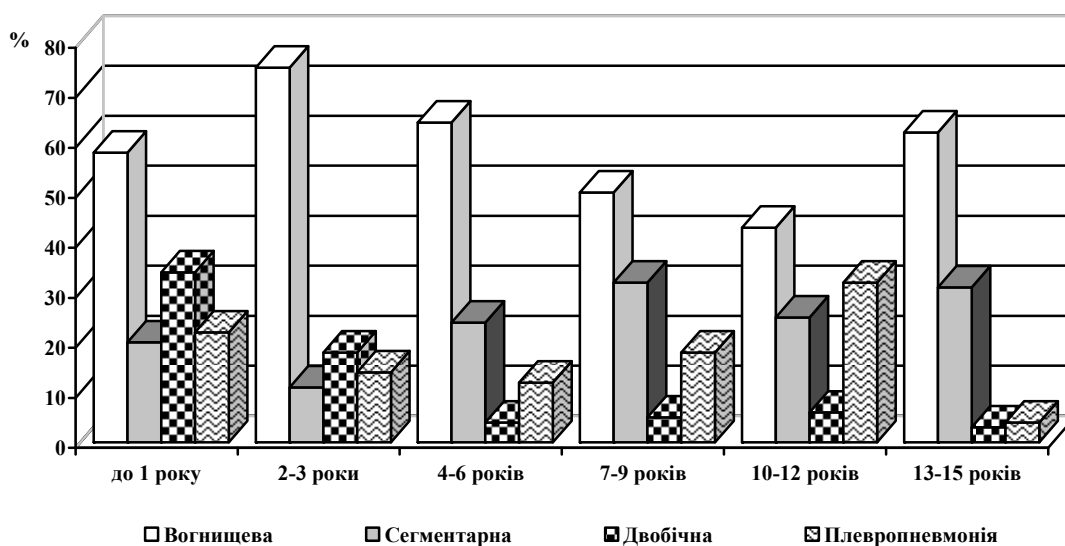
Оцінка ефективності антибактеріальної терапії, яка застосовувалася у випадках негоспітальних пневмоній, здійснювалася по термінах регресії клініко-рентгенологічних проявів запального процесу в легенях. Терапію вважали ефективною за умови регресії патологічного процесу на тлі використання одного або двох курсів антибіотиків у терміни, які були середніми для кожної форми негоспітальної пневмонії.

Математична і статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0. Цифрові результати були статистично оброблені за допомогою методів альтернативного і варіаційного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалася за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Як показали результати аналізу вікової структури форм негоспітальних пневмоній, у хворих дітей першого року життя переважала вогнищева

форма пневмонії, яка склала 58%, при цьому сегментарна форма та пневмонії, ускладнені плевритом, виникали рідше ( $p < 0,01$ ), а двобічний процес зустрічався у 34% випадків цієї вікової групи (рисунок). Серед хворих 2-3 років вогнищева форма пневмонії зустрічалася дещо частіше, ніж у попередній групі ( $p > 0,05$ ), а сегментарна форма, пневмонії ускладнені плевритом і двобічні пневмонії - дещо рідше ( $p > 0,05$ ). У групі хворих 4-6 і 7-9 років переважали вогнищева форма пневмонії, яка зустрічалася в 50%-64% випадків, і сегментарна форма – в 24%-32% випадків. Пневмонія, ускладнена плевритом, і двобічна пневмонія розвивалися рідко (12%-18% і 4%-5%, відповідно), тобто у дошкільному і молодшому шкільному віці структура негоспітальних пневмоній за формою відрізнялася мало. Серед хворих 10-12 років вогнищева і сегментарна форми пневмонії також переважали (68%), але збільшувалася кількість випадків плевропневмоній (32%). У хворих підлітків 13-15 років у структурі переважали вогнищева і сегментарна форми пневмонії - 93% усіх випадків у групі. Таким чином, вогнищева форма пневмонії найчастіше зустрічалася у дітей 2-3 років і 13-15 років, сегментарна пневмонія - найчастіше у дітей дошкільного віку. Пневмонія, ускладнена плевритом, була найбільш характерною для дітей 10-12 років. Двобічний запальний процес у легенях, який в першу чергу визначав тяжкість перебігу захворювання, найчастіше розвивався у хворих першого року життя.



**Структура негоспітальних пневмоній у дітей різних вікових груп**

Серед усіх спостережень, що були проаналізовані, переважали неускладнені форми во-

гнищевої і сегментарної форм пневмонії, які склали 82,5% випадків. Серед таких форм пато-

логічний процес частіше мав однобічну локалізацію (86,4%), переважно з ураженням правої легені (62,1%). Негоспітальна пневмонія ускладнювалася плевритом у кожного шостого хворого (17,5%), при цьому переважала сегментарна форма плевропневмонії (82,1%) і однобічна локалізація запального процесу в легенях - 78,6% таких випадків.

Виявлені особливості відповідають отриманим нами раніш даним, згідно з якими в дитячому віці найчастіше зустрічаються неускладнені вогнищеві і сегментарні форми негоспітальних пневмоній з однобічною локалізацією патологічного процесу [3,5]. При цьому переважання правобічного процесу пояснюється анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, а саме більш широким правим бронхом, який відходить під тупим кутом від трахеї, що сприяє більш швидкому розповсюдженню інфекції.

Розподіл за статтю у вікових групах був практично рівним. Проте у дівчаток переважала вогнищева форма пневмонії, а у хлопчиків частіше виникав двобічний процес. Останнє можна пояснити більшою фізичною активністю хлопчиків як у приміщеннях, так і на подвір'ї, що веде до більш інтенсивної вентиляції легенів і відповідно збільшує можливість аерогенного попадання інфекційного збудника, при цьому також підвищується ризик переохолодження, враховуючи ігри на свіжому повітрі.

Виявлений розподіл міських і сільських мешканців серед дітей, що хворіли на пневмонію, мав деякі вікові тенденції. Сільські діти направлялися до стаціонару з приводу негоспітальної пневмонії частіше у віці до одного року (64%), що було зумовлено складністю лікування дитини грудного віку з пневмонією на ділянці в сільській місцевості та відсутністю у деяких районах області педіатрів. У вікових групах 2-6 років і 7-12 років, як правило при сегментарному характері пневмонії, переважали мешканці міст (55% і 69%, відповідно), що було пов'язано з першими відвідинами дитячого дошкільного колективу і складною адаптацією дітей через часті захворювання на ГРВІ (6-8 епізодів на рік), а також більшою скупченістю дитячого населення в цьому віці саме у містах. Навпаки, серед школярів 13-15 років, що хворіли на сегментарну пневмонію, сільські мешканці надходили до стаціонару в три рази частіше, ніж мешканці міст, що зумовлювалося недостатнім медичним спостереженням за підлітками в сільській місцевості, відсутністю насторожуваності батьків щодо стану здоров'я дітей у таких сім'ях, схильністю до затяжного перебігу пневмоній саме в цій віковій групі.

Аналіз захворювань, які були перенесені дітьми, в анамнезі показав, що найчастіше повторні гострі бронхіти передували у минулому хворим із плевропневмонією (84,6%). Такі обставини в анамнезі виявлялися рідше у хворих із вогнищевою - 37,5% ( $p < 0,001$ ) і сегментарною формою пневмонії - 33,3% випадків ( $p < 0,001$ ). Серед хворих на вогнищеву форму пневмонії дещо частіше зустрічалися часто хворіючі діти, які за рік мали більш ніж шість епізодів гострих респіраторних захворювань (риніти, фарингіти, синусити, ларинготрахеїти) - 63,5% ( $p > 0,05$ ). Таким чином, гострі бронхіти і респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, які є маркерами зниження активності імунних механізмів захисту слизових оболонок респіраторного тракту, були чинниками прогресування респіраторної інфекції, що в подальшому реалізувалося у пневмонічний процес.

Гострі пневмонії, явища атопії у вигляді алергічного риніту, синуситу, кон'юнктивіту, атопічного дерматиту в анамнезі, зустрічалися у спостережених хворих на негоспітальні пневмонії відносно рідко (10,7-13,8%), що пояснювалося малозміненою імунологічною реактивністю організму дітей у таких випадках і підтверджувалося результатами оцінки показників клітинного і гуморального імунітету.

Середня тривалість захворювання на момент надходження до стаціонару складала для дітей з вогнищевою формою захворювання -  $10,4 \pm 7,6$  дня, з сегментарною формою -  $11,6 \pm 6,8$  дня, з плевропневмонією -  $7,3 \pm 3,9$  дня, тобто в найбільш ранні терміни поступали до стаціонару діти з плевропневмонією. Останнє пояснювалося більш яскравою клінічною картиною і тяжкістю стану хворого з перших днів хвороби, що визначало необхідність термінової госпіталізації.

У клінічній картині у дітей з негоспітальною пневмонією переважали скарги на кашель - 90-96% всіх випадків. Явища дихальної недостатності також спостерігалися у більшості таких хворих (73%-75%). При цьому більш виражені явища дихальної недостатності II-III ступеня в гострому періоді було відзначено у дітей з плевропневмонією - 50% випадків ( $p < 0,05$  у порівнянні з іншими формами пневмоній).

У всіх хворих на пневмонію перших 3 років життя відзначалася блідість шкірних покривів. При цьому акроціаноз частіше зустрічався у хворих на двобічну і плевропневмонію ( $p < 0,05$ ). При фізикальному обстеженні в більшості випадків виявлялися характерні для пневмонії зміни. Дихальні розлади були найбільш вираженими у дітей віком до 6 років. З віком у дітей

зростала частота пневмоній з типовими для цього процесу об'єктивними симптомами, що виявлялися при аускультатції і перкусії, - від 69,4% у дітей до 1 року до 93,6% у віці 13-15 років.

Серед супутньої фонові патології, яка спостерігалася найчастіше на тлі негоспітальної пневмонії, виділялася залізодефіцитна анемія. У дітей перших 3 років із сегментарною пневмонією така форма анемії зустрічалася достовірно частіше, ніж у дітей з вогнищевою формою пневмонії (66,7% і 39,9% відповідно,  $p < 0,05$ ). Найбільш часто супутня залізодефіцитна анемія при негоспітальній пневмонії відзначалася у віковій групі 10-12 років, при цьому сегментарна пневмонія супроводжувалася анемією в 100% випадків, достовірно частіше, ніж у дітей з вогнищевою пневмонією (72,7%,  $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігалися у дітей віком 13-15 років (50% і 20% відповідно,  $p < 0,05$ ). Таким чином, для дітей шкільного віку наявність залізодефіцитної анемії була одним з обтяжуючих чинників розвитку негоспітальної пневмонії, переважно її сегментарної форми.

Недостатня ефективність антибактеріальної терапії негоспітальних пневмоній, за літературними даними, зумовлена невиправдано раннім призначенням антибіотиків при респіраторних вірусних інфекціях, призначенням антибіотиків без урахування основних збудників інфекцій, надлишково тривалими або зредуктованими курсами антибактеріальної терапії [1,2].

За результатами проведеного нами аналізу, середня тривалість антибактеріальної терапії, яку отримували діти з негоспітальною пневмонією, складала при вогнищевій формі  $14,4 \pm 4,9$  доби, при сегментарній формі -  $15,0 \pm 5,1$ , при плевропневмонії дещо більше -  $17,6 \pm 6,5$  доби ( $p > 0,05$ ). Діти, що хворіли на вогнищеву форму пневмонії, у 70,5% випадків починали отримувати антибактеріальну терапію ще до госпіталізації у стаціонар. При цьому загальна середня тривалість антибактеріальної терапії у таких хворих була менша в порівнянні з хворими, які не отримували антибактеріальну терапію до госпіталізації ( $13,9 \pm 4,4$  і  $17,5 \pm 5,4$  доби відповідно,  $p > 0,05$ ). У загальній тривалості антибактеріальної терапії в групі дітей із сегментарною формою пневмонії спостерігалась аналогічна тенденція: до госпіталізації починали отримувати антибактеріальну терапію 72% хворих, при цьому тривалість необхідного курсу в порівнянні з хворими, які не отримували антибактеріальну терапію до госпіталізації, була приблизно однаковою - ( $14,1 \pm 4,9$  і  $15,1 \pm 4,8$  доби відповідно,  $p > 0,1$ ). Отже, своєчасний ранній, ще

на догоспітальному етапі початок антибактеріальної терапії у випадках установлення діагнозу вогнищевої або сегментарної форм пневмонії сприяв більш швидкому одужанню хворих і коротшому спільному курсу лікування захворювання. Тривалість антибактеріальної терапії у дітей із пневмонією, ускладненою плевритом, які отримали антибактеріальну терапію до госпіталізації (75%), була найбільшою в порівнянні з іншими формами пневмонії і складала  $18,9 \pm 5,7$  доби, що пояснювалося не лише більш значною тяжкістю пневмонічного процесу, але і схильністю таких випадків до затяжного перебігу.

Аналіз ефективності антибактеріальних засобів, які застосовувалися для лікування випадків негоспітальних пневмоній у дітей на стаціонарному етапі, показав деякі відмінності, що залежали від форми пневмонії. За умови рентгенологічної регресії патологічного процесу на тлі використання одного або двох курсів антибіотиків у терміни, які були середніми для кожної форми негоспітальної пневмонії, отримані результати свідчили про досить ефективне і доцільне використання при вогнищевій формі антибіотиків цефалоспоринового ряду другого і третього покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим), а також 14-, 15- і 16-членних макролідних антибіотиків (азитроміцин, спіроміцин, кларитроміцин) при необхідності другого курсу лікування. При ефективній терапії вогнищевої пневмонії у 23% випадків використовувалися цефалоспоринової другого покоління, у 42% - цефалоспоринової третього покоління, у 13% випадків - макроліди. При сегментарній формі негоспітальної пневмонії найбільш ефективними були цефалоспоринової третього покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим) і комбінація аміноглікозидів (амікацин, нетроміцин) з цефалоспоринової. При ефективній терапії сегментарної форми негоспітальної пневмонії у 33% випадків використовувалися цефалоспоринової третього покоління, у 30% випадків комбінація цефалоспоринової і аміноглікозидів. При пневмоніях, ускладнених плевритом, також у достатній мірі були ефективними цефалоспоринової антибіотики третього покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим), а також комбінація цефалоспоринової і аміноглікозидів. У разі ефективної терапії в 48% використовувалася комбінація цефалоспоринової і аміноглікозидів, а в 25% випадків - тільки цефалоспоринової третього покоління.

### ВИСНОВКИ

1. Двобічна негоспітальна пневмонія, плевропневмонія мають найбільш тяжкий перебіг, із

вираженими дихальними розладами, тривалим періодом рентгенологічної і клінічної регресії, що вимагає триваліших курсів антибактеріальної терапії, а так само і цілеспрямованого запобігання розвитку такого процесу з урахуванням преморбідного фону.

2. Початок антибактеріальної терапії на догоспітальному етапі в разі вогнищевої і сегмен-

тарної форм пневмонії сприяє більш швидкій регресії пневмонічного процесу.

3. При лікуванні дітей з негоспітальною пневмонією в умовах стаціонару найбільш ефективним є призначення антибіотиків цефалоспоринового ряду другого і третього покоління, а також їх використання в комбінації з аміноглікозидами.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Григорьев К.И. Современный взгляд на пневмонию у детей и подходы к ее лечению и профилактике // Медицинская помощь.-2005.-№2.-С.3-9.

2. Заболевания органов дыхания у детей / Под ред. Б.М.Блохина.-М.:Медпрактика, 2007.-С.241-274.

3. Кондратьев В.О., Єгоренко О.В., Мошик Л.Г. Вікові та статеві особливості перебігу негоспітальних пневмоній у дітей // Медичні перспективи.-2007.-№4.-С.44-48.

4. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии.- М.: РАМН, 2000.- 51с.

5. Факторы риска развития внебольничных пнев-

моний у детей / Кондратьев В.А., Єгоренко А.В., Кондратенко Г.Н., Мошик Л.Г. // Актуальні питання дитячої пульмонології і дитячої хірургії: Матеріали наук.-практ. конф. – Кривий Ріг, 2007.-С 95-97.

6. Цимбалиста О.Л., Сенюта Л.М. Острая пневмония у детей: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и реабилитация переболевших: Метод. рекомендации.- Ивано-Франковск, 2006.- 26с.

7. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Клиника, диагностика и лечение внебольничных пневмоний у детей. – Донецк: Регина, 2004.-215с.



УДК 616.71-001.5-089.2-036.83

**Ю.П. Литвин,  
А.Г. Кушніренко,  
А.М. Гулай**

## АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ МАЛОІНВАЗИВНОГО МЕТАЛООСТЕОСИНТЕЗУ

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра медицини катастроф та військової медицини  
(зав. – д. мед. н, проф. Ю.П. Литвин)

### Ключові слова:

металоостеосинтез, реабілітація

**Key words:** metallosteosynthesis,  
rehabilitation

**Резюме.** В статті проведено аналіз оперативних втручання у 46 больних. Изложены преимущества проводимых операций, освещены показания, техника проведения малоинвазивного металлоостеосинтеза. Используемые технологии позволяют ускорить реабилитацию и уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, улучшить жизнедеятельность пациентов, применение минимально-инвазивных методов лечения обеспечивает стабильную фиксацию и снижение количества воспалений мягких тканей в послеоперационном периоде. Использование малоинвазивного остеосинтеза обеспечивает более стабильный синтез. Метод не имеет противопоказаний относительно возраста и качества костной ткани, что позволяет рекомендовать его к широкому использованию в практической травматологии. Положительные результаты, полученные при применении функционально-стабильного остеосинтеза, дают основание авторам пропагандировать шире использование данного направления в травматологии.

**Summary.** In the article the analysis of operative interferences in 46 patients is presented. The used technologies allow to accelerate the rehabilitation and to decrease the terms of patients hospital stay, to improve the vital functions. Application of minimaly-invasive methods of treatment provides a stable fixation and decline of a number of inflammations of soft tissues in a post-operative period. Using of low-invasive osteosynthesis provides a more

*stable synthesis. It does not have contraindications concerning age and quality of bone tissue; this allows to recommend it to a wide use in practical traumatology. The positive results, obtained in application of functionally-stable osteosynthesis, give grounds to the authors to wider propagandize the use of this direction in traumatology.*

Малоінвазивний остеосинтез передбачає використання імплантантів зі зменшеним контактом з кісткою та малі хірургічні доступи з незначним порушенням васкуляризації в зоні перелому. Остеосинтез, головною метою якого є збереження життєздатності тканин у ділянці перелому, прийнято називати мінімально інвазивним. Деякі автори вважають його в недостатній мірі повно відображаючим напрямок впровадження остеосинтезу, що пов'язано з мінімізацією операційної травми [1,4,5,6]. Тому, в залежності від тяжкості операційної травми, вони поділяють остеосинтез на традиційний стабільно-функціональний остеосинтез, малоінвазивний остеосинтез, мінімально інвазивний або біологічний остеосинтез [2,3,6,7].

Основна мета біологічного остеосинтезу:

- збереження кровообігу кістки;
- захист м'яких тканин;
- зменшення системного навантаження шляхом виключення таких антигенних навантажень, як біль, стрес, кровотеча, ішемія, руйнування тканин, бактеріальна інфекція.

Для досягнення цих цілей використовують такі технічні прийоми:

1. Остеосинтез за допомогою пластин:

- а) використання імплантантів із титану;
- б) зведення до мінімуму контакту між пластиною та кісткою;
- в) зменшений хірургічний доступ: субфасціальний остеосинтез, використання містоподібних пластин, еластичний остеосинтез.

2. Остеосинтез за допомогою гвинтів:

- а) форми використання – черезшкірне введення канюльованих гвинтів;
- б) використання динамічних гвинтів.

3. Інтрамедулярний остеосинтез:

- а) системи без розсвердлювання кістково-мозкової порожнини, міцні титанові цвяхи;
- б) спеціальна техніка (зменшений діаметр, перемінний діаметр блокуючих фіксаторів);
- в) закритий блокуючий остеосинтез без розсвердлювання кістково-мозкової порожнини.

4. Остеосинтез за допомогою зовнішніх фіксаторів.

Активно проводиться впровадження остеосинтезу канюльованими гвинтами, використання порожніх стрижнів [3,6], які дають можливість вводити через них антибіотики та виконувати промиваюче дренування кістки в зоні перелому.

Мета дослідження – висвітлити переваги малоінвазивних технологій при ушкодженнях опорно-рухового апарату.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У даний час пошуки ефективних методик лікування переломів привели до впровадження в клінічну практику високотехнологічних операцій при цілому ряді пошкоджень, що дозволило поліпшити результати лікування і якісні показники нашої роботи. Останнім часом ми практично перестали використовувати малоефективне консервативне лікування перелому. Перспективним ми вважаємо застосування високотехнологічних методик оперативного лікування по концепції АО динамічними гвинтами. Ці фіксатори володіють можливістю створення компресії на лінії перелому завдяки спонгіозній різьбі на гвинті.

Позитивні результати одержані при застосуванні функціонально-стабільного остеосинтезу при переломах щиколоток. Оперативне лікування дає можливість відмовитися від тривалої гіпсової фіксації кінцівки, почати ранні рухи в оперованому гомілковостопному суглобі і проводити раннє навантаження на ногу.

До сучасних рішень слід віднести використання закритого інтрамедулярного остеосинтезу цвяхом без розсвердлювання з блокуванням по концепції АО при переломах стегна і гомілки. Це так званий біологічний остеосинтез трубчастих кісток, який не передбачає оголення місця перелому, що зберігає параосальні механізми регенерації. Досягається стабілізація відламків, яка дозволяє з перших днів після операції навантажувати оперовану кінцівку, швидко почати ходьбу без додаткової опори і своєчасно стати до роботи. Знижується ризик запальних ускладнень, посттравматичної жирової емболії.

Протягом останніх дев'яти років на базі клініки кафедри медицини катастроф та військової медицини застосовуються розроблені нами методики малоінвазивного остеосинтезу при переломах кісток [5]. За цей час оперативні втручання були проведені 46 пацієнтам із закритими переломами кісток кінцівок. За типом ушкодження хворих розподілено таким чином: переломи в ділянці гомілковостопного суглобу (дво- та три-кісточкові) – 19; переломи проксимального відділу великої гомілкової кістки – 14;



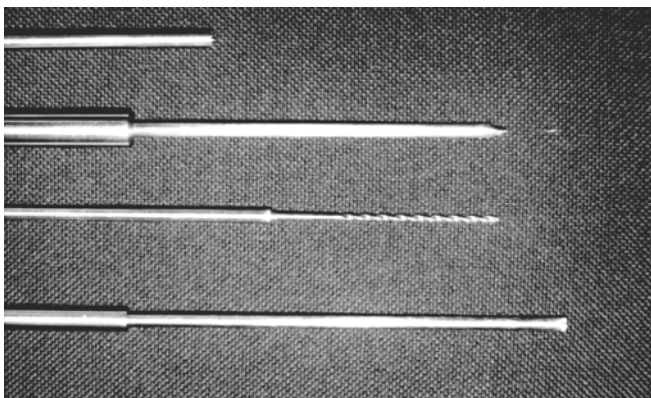
переломи дистального відділу плечової кістки – 10; черезвертлюговий перелом стегнової кістки – 3.

У наших дослідженнях переломи зі зміщенням відламків становили 30 випадків (15 переломів у ділянці гомілковостопного суглобу, 5 переломів дистального відділу великої гомілкової кістки, а також 10 переломів дистального відділу плечової кістки). У зазначених випадках в умовах операційної виконувалась закрита ручна репозиція відламків із подальшою їх фіксацією. Інші переломи були без зміщення відламків, і стабілізація їх проводилась без попередньої репозиції.

Метою використання даних методик було:

- а) зниження травматичності оперативних втручань;
- б) жорстка стабілізація відламків для більш раннього їх зрощення;
- в) більш ранній початок функціонального лікування.

Методики проведення оперативних втручань ґрунтувались на використанні спеціально розробленого нами інструмента (рис.).



**Загальний вигляд набору інструментів для малоінвазивного остеосинтезу**

Для зменшення розтину шкіри і запобігання травмуванню м'яких тканин нами розроблений набір спеціальних стилетів із троакарами. Внутрішній діаметр троакару відповідає діаметру голівки гвинта, яким здійснюється остеосинтез. В умовах операційної виконувалась розтин шкіри довжиною 0,5-0,7 см у місці запланованого введення фіксуючого гвинта. Напрямок введення гвинта та його довжина визначались по рентгенограмах при підготовці до операції. В рану до кістки вводиться стилет із гострим тригранним кінцем, яким на поверхні кістки формується заглиблення для подальшого свердлення. Надалі стилет видаляється, а троакар утримується на

поверхні кістки завдяки наявності зубців-насичок на його кінці. Через троакар за допомогою свердла відповідного діаметра формується кістковий канал і заводиться фіксуючий гвинт. При цьому обов'язково проводити рентгенологічний контроль на операційному столі. Після цього на рану накладається один шов. Використовуючи ці методики, ми застосовували "маячки" з серкляжного дроту (000-розміру), які накручувались на голівку гвинта і розміщувались безпосередньо під шкірою перед накладанням шва на рану. В подальшому це дозволило без особливих проблем відшукати голівку гвинта при видаленні металоконструкції.

Під час оперативних втручань ми не спостерігали пошкоджень магістральних судин та нервів.

### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У всіх 46 хворих післяопераційний період перебігав без ускладнень. Шви знімалися на 7-8 добу після операції. У 31 хворого зовнішня іммобілізація не використовувалась. У решти хворих проводилась іммобілізація у вигляді гіпсової лангети протягом 2-3 тижнів із подальшою ранньою ЛФК.

Заслуговує увагу значне зменшення обсягу набряку м'яких тканин у ранньому післяопераційному періоді у порівнянні з традиційними відкритими методиками металоостеосинтезу. В наших спостереженнях обсяг набряку м'яких тканин коливався в межах 12-15% (у порівнянні із здоровою кінцівкою), тоді як при відкритих традиційних методиках він становив 25-30% [4].

При проведенні клінічного дослідження результатів встановлено, що використання малоінвазивного остеосинтезу несе в собі менший ризик інфекційних ускладнень, забезпечує більш стабільний синтез і дає певно кращі результати лікування. Своєчасне оперативне лікування надає можливість відмовитися від тривалої гіпсової іммобілізації кінцівки, розпочати ранні рухи у суміжних суглобах.

Невеликий досвід лікування не дозволяє робити будь-які узагальнення, але за попередніми даними скорочення термінів відновлення працездатності у порівнянні з традиційними консервативними методами лікування відбувається у 1,5 раза скоріше.

### **ПІДСУМОК**

Впровадження мінімально-інвазивних методів лікування дозволяє прискорити реабілітацію та зменшити строки перебування хворих у стаціонарі, призводить до покращення життєвості пацієнтів, застосування мінімально-

інвазивних методів лікування забезпечує стабільну фіксацію та зниження кількості запалень м'яких тканин у післяопераційному періоді, використання малоінвазивного остеосинтезу несе в собі менший ризик інфекційних ускладнень, забезпечує більш стабільний синтез і дає певно кращі результати лікування. Своєчасне оперативне лікування надає можливість відмовитися

від тривалої гіпсової іммобілізації кінцівки, розпочати ранні рухи у суміжних суглобах. Також малоінвазивний остеосинтез не має протипоказань щодо віку та якості кісткової тканини, що дозволяє рекомендувати його до широкого використання у практичній травматології.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анкин Л.Н. Биологический остеосинтез – новое направление совершенствования методов хирургического лечения переломов // Ортопедия и травматология. - 1997. - № 4. - С. 127-130.
2. Анкин Л.Н. Минимально- и малоинвазивный остеосинтез в травматологии // Ортопедия и травматология. - 2000. - № 1. - С. 100-102.
3. Девятков А.А. Чрескостный остеосинтез. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 53с.
4. Кушніренко А.Г. Мінімальна інвазивність оперативних втручань як запорука успіху в лікуванні хворих з наслідками політравми у вигляді дефектів, деформацій та псевдоартрозів довгих кісток // Зб.

наук. праць Української військово-медичної академії.- Київ, 2002.- С.637-641.

5. Литвин Ю.П., Кушніренко А.Г. Реконструктивные минимально инвазивные операции при лечении ложных суставов и переломов шейки бедра // Вісник ортопедії, травматології та протезування.- 2001.- №4.- С.68-70.

6. Традиционный и малоинвазивный остеосинтез в травматологии / Гайко Г.В., Анкин Л.Н., Поляченко Ю.В. и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - № 2. - С. 73-74.

7. Шевцов В. И., Попков А. В. Оперативное удлинение нижних конечностей. – М.: Медицина, 1998. - С. 20-35.



УДК 616.379-008.64-036.83

*С.А. Калмиков*

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМИ КОМПЛЕКСНОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

*Харківська державна академія фізичної культури  
кафедра спортивної медицини та фізичної реабілітації*

**Ключові слова:** лікувальна гімнастика, лікувальна фізична культура, цукровий діабет  
**Key words:** therapeutics gymnastics, exercise therapy, diabetes mellitus

**Резюме.** В статті приведені дані про погляди сучасних авторів на використання засобів лікувальної фізичної культури при сахарному діабеті II типу та проаналізовані результати застосування запропонованої нами програми комплексної фізичної реабілітації, яка ґрунтується на виконанні регламентованого комплексу фізичних вправ, основою яких є йоговські асани та дихальні вправи в поєднанні з фітотерапією. Доведено її ефективність у порівнянні з загальноприйнятою програмою фізичної реабілітації.

**Summary.** In the article the views of present-day authors on using of means of exercise therapy in diabetes mellitus type II are given and the results of application of the program of a complex physical rehabilitation, which is based on performing of the regulated complex of physical exercises based on yoga asanas and respiratory exercises in combination with phytotherapy, offered by the authors, are analysed. Its efficiency as compared to generally accepted program of physical rehabilitation is proved.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найбільш поширених тяжких хронічних захворювань тривалого перебігу, є медико-соціальною проблемою для більшості країн. За різними джерелами, у теперішній час у всьому світі налічується від 120 до 180 млн. хворих на цукровий діабет, що складає 2-3% від всього населення планети і, згідно з прогнозами, кожні 15 років їх кількість потроюватиметься [1,10]. Це захворювання було визнане експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я неінфекційною епідемією ХХ століття (щорічно від ЦД і його ускладнень вмирає близько 300 тис. хворих) [1,13]. За даними дослідників Міжнародного інституту діабету (Австрія), до 2010 року прогнозується збільшення числа хворих на ЦД у світі до 239,3 млн. осіб. Причому хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД) – до 215,6 млн. осіб, інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД) – до 23,7 млн. осіб [1,2,13].

Нині основним засобом корекції рівня глюкози у крові є застосування замісної терапії інсуліном, оральними протидіабетичними препаратами та препаратами, що зменшують активність протиінсулярних позапанкреатичних чинників.

Проте навіть адекватне застосування цукрознижувальних препаратів, використання метаболітів та ангіопротекторів з урахуванням виникаючих ускладнень ЦД не завжди запобігає їх розвитку і забезпечує підтримку стабільного гомеостазу [1].

Значна кількість ускладнень інсулінотерапії і застосування цукрознижувальних препаратів, а також розвиток у деяких хворих алергічних реакцій обмежують призначення загальноприйнятого медикаментозного лікування хворим на ЦД і зумовлюють необхідність застосування комплексної медичної реабілітації, що повинна включати дієтотерапію, фітотерапію, лікувальну фізичну культуру (ЛФК), а також розробки нових програм фізичної реабілітації [1].

Ця робота виконувалася нами у відповідності до теми «Зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2006-2010 рр.» Міністерства України у справах сім'ї, молоді та спорту по темі «Медико-біологічне обґрунтування комплексного підходу до фізичної реабілітації тренуваних та нетренуваних осіб із захворюваннями різних систем організму з використанням інформаційного моделювання», шифр теми 4.3.3.2.п., номер державної реєстрації: 0108U004553.

Мета дослідження: стабілізувати і нормалізувати рівень глікемії в периферичній крові, а

також зменшити клінічні прояви ускладнень у хворих на ЦД середнього ступеня тяжкості за рахунок розробленої та впровадженої ними програми фізичної реабілітації, в яку включено комплекс фізичних вправ, основою яких є йогівські асани у поєднанні з дихальними вправами, а також запропоновану нами методику фітотерапії.

Завдання дослідження: 1. Вивчити та проаналізувати спеціальну літературу з фізичної реабілітації хворих на цукровий діабет. 2. Розробити найбільш ефективні комплекси фізичних вправ на основі йогівських асан і дихальної гімнастики у сполученні з фітотерапією. 3. Проаналізувати ефективність запропонованих комплексів лікувальної гімнастики у обстежуваного контингенту хворих.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Серед лікувальних чинників при терапії цукрового діабету велике значення має фізична активність, що надає багатобічну оздоровчу дію за рахунок підвищення функціональної активності різних органів і систем організму людини [3,14]. На думку багатьох авторів, м'язова робота, особливо та, що вимагає витривалості, супроводжується зниженням рівня інсуліну в плазмі і підвищенням вмісту глюкозону, катехоламінів, соматотропного гормону і кортизолу [3,4,11]. У результаті підвищуються глікогеноліз і ліполіз, необхідні для енергетичного забезпечення фізичної діяльності, що є дуже важливим для хворих на діабет II типу.

Завдяки цим фізіологічним механізмам регулярні заняття лікувальною фізичною культурою викликають позитивні зміни в організмі хворих на цукровий діабет: зниження рівня глікемії і потреби в інсуліні; збільшення чутливості клітин до інсуліну; зменшення вмісту катехоламінів в крові; зниження підвищеного артеріального тиску (АТ), ризику розвитку коронарної хвороби серця та інших судинних ускладнень внаслідок збільшення мережі капілярів, поліпшення мікроциркуляції, посилення кровообігу в судинах серця і інших органах і тканинах; зниження адгезії еритроцитів, що супроводжується меншою вірогідністю тромбоутворення; зниження концентрації тригліцеридів і збільшення концентрації ліпопротеїдів високої щільності; зниження вмісту жиру в організмі і відповідно маси тіла; зниження ризику розвитку остеопорозу; підвищення імунітету і стійкості до інфекції; розширення та економізація функціональних можливостей організму; поліпшення психоемоційного стану і соціальної адаптації хворого [3,11,14].

Проте, на думку В.А. Єпіфанова [3,4], неадекватні фізичні навантаження можуть погіршити перебіг захворювання і привести до таких ускладнень, як гіпо- і гіперглікемія, крововилив у сітківку ока при діабетичній ретинопатії, гострі стани з боку серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, інсульт, гіпертонічний криз), реєструється високий ризик утворення виразок при діабетичній стопі і травм нижніх кінцівок при периферичній нейропатії і мікроангіопатії. Крім того, призначення засобів ЛФК при ЦД обмежується ступенем тяжкості захворювання і наявністю ускладнень. Позитивна дія фізичних вправ має місце при легкому і середньому ступені тяжкості ЦД у стані компенсації. При тяжкій формі ЦД ЛФК призначати не слід, оскільки це може призвести до погіршення стану, підвищення рівня глікемії і кетонемії. Слід мати на увазі також, що недостатнє поповнення енергетичних витрат, тобто недостатній і невчасний прийом вуглеводів з їжею перед фізичним навантаженням при незмінній дозі інсуліну, може викликати гіпоглікемічний стан.

Відомі методики лікувальної гімнастики (ЛГ) для хворих на цукровий діабет II типу у вигляді виконання фізичних вправ циклічного характеру, що виконують із залученням великих м'язових груп у повільному і середньому темпі зі значною кількістю повторень в аеробній зоні інтенсивності і, внаслідок цього, супроводжуються підвищенням витрат глюкози працюючими м'язами [14]. При цьому використовують фізичні вправи з вираженим м'язовим зусиллям, при яких витрата глікогену буде значно більшою, ніж при виконанні вільних вправ. Однак такі фізичні вправи зумовлюють посилене споживання глюкози працюючими м'язами, але не нормалізують інкреторну функцію підшлункової залози. Крім того, виконання фізичних вправ хворими на цукровий діабет II типу тяжкого ступеня ускладнено внаслідок тяжкості стану, що зумовлено наявністю супутньої патології і можливістю розвитку гіпоглікемічного стану. Ефект зниження цукру в крові спостерігається тільки при систематичному безперервному використанні засобів лікувальної фізичної культури [11,14].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Для оцінки ефективності реабілітаційних заходів, запропонованих хворим на ІНЦД, застосовувалися наступні методи дослідження: визначення рівня глюкози в крові, загального холестерину, білірубіну, аланін-амінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, показника тимолової проби [1,6,14].

Під нашим спостереженням знаходилося 44 хворих на ЦД II типу середньої тяжкості у стадії субкомпенсації, чоловічої статі, у віці від 45 до 60 років. У всіх хворих мали місце супутні захворювання: діабетична ангіопатія сітківки, ангіопатія нижніх кінцівок, ожиріння, серцево-судинна недостатність, гіпертонічна хвороба, хронічний холецистит, хронічний панкреатит. Усі хворі отримували адекватну медикаментозну терапію у вигляді призначення таких препаратів, як Діабетон MR, Актрапід НМ, Протазан НМ, Хумодар Р, у індивідуально підібраній дозі. Хворі були доволі розділені на дві групи, які були однорідними за статтю, віком, рівнем фізичної підготовленості і характером перебігу захворювання:

I група – контрольна група (КГ) – хворі на ІНЦД середнього ступеня тяжкості, що займалися ЛФК за загальноприйнятою методикою (21 хворий – 47,7%);

II група – основна група (ОГ) – хворі на ІНЦД середнього ступеня тяжкості, що займалися ЛФК за нашою програмою фізичної реабілітації (23 хворих – 52,3%).

Супутня патологія та ускладнення ЦД надані в таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Супутня патологія та ускладнення в обстежених хворих**

Супутня патологія та ускладнення	ОГ (n=23)	КГ (n=21)
Діабетична ангіопатія сітківки	21	20
Ангіопатія нижніх кінцівок	21	19
Ожиріння	8	6
Серцево-судинна недостатність	5	8
Гіпертонічна хвороба	12	10
Хронічний холецистит	4	6
Хронічний панкреатит	7	5

На підставі даних, отриманих при первинному обстеженні, у хворих обох груп відзначалося підвищення рівня глюкози у крові та зміни показників біохімічного аналізу крові, що відображають ступінь ураження гепато-біліарної системи при цукровому діабеті II типу без наявності достовірних розрізень між обома групами хворих (див. табл. 2, 3).

Для вирішення поставлених завдань хворі основної групи займалися за запропонованою нами програмою фізичної реабілітації для хворих на цукровий діабет II типу, яка заснована на

виконанні регламентованого комплексу фізичних вправ, основою яких є йогівські асани і дихальні вправи у поєднанні з фітотерапією.

Таблиця 2

**Рівень глюкози у крові при первинному обстеженні (M±m)**

Показники	Групи обстежених	
	ОГ, n=23	КГ, n=21
Рівень глюкози в крові, ммоль*л <sup>-1</sup>	9,33±0,54	9,12±0,61

Хворі контрольної групи займалися за загальноприйнятою методикою лікувальної гімнастики.

Спостереження відбувалось протягом двох тижнів перебування хворих у стаціонарі.

Таблиця 3

**Показники біохімічного аналізу крові у хворих на ЦД при первинному обстеженні (M±m)**

Показники	Групи обстежених		t	p
	ОГ, n=23	КГ, n=21		
Холестерин загальний, ммоль*л <sup>-1</sup>	6,71±0,19	5,94±0,27	2,32	>0,05
Білірубін загальний, мкмоль*л <sup>-1</sup>	11,10±0,44	9,95±0,27	2,25	>0,05
Аланін-амінотрансфераза (АлАТ), мкмоль*л <sup>-1</sup>	0,84±0,08	0,60±0,08	2,11	>0,05
Аспартат-амінотрансфераза (АсАТ), мкмоль*л <sup>-1</sup>	0,84±0,07	0,56±0,07	2,69	>0,05
Тимолова проба, ед ШН	2,29±0,23	1,57±0,24	2,17	>0,05

На підставі повторних обстежень хворих на цукровий діабет II типу можна зробити виснов-

ки, що під час спостереження в основній групі хворих рівень цукру в крові зменшився на 22,7%, у контрольній групі хворих – на 18,4%. При аналізі біохімічного аналізу крові показники загального холестерину у хворих основної групи зменшились на 20,3%, контрольної групи – на 5,6%, загального холестерину – у хворих основної групи зменшились на 16,7%, контрольної групи – на 1,3%, АлАТ – у хворих основної групи зменшились на 47,6%, контрольної групи – на 13,3%, АсАТ – у хворих основної групи зменшився на 61,9%, контрольної групи – на 37,5%, тимолової проби – у хворих основної групи зменшився на 31,9%, контрольної групи – на 7,6%.

**ВИСНОВКИ**

1. Одержані нами данні обстеження чоловіків, хворих на цукровий діабет II типу, до застосування засобів фізичної реабілітації свідчили про однорідність обох груп хворих за статтю, віком, характером патологічного процесу, наявністю супутніх захворювань.

2. Нами була розроблена та науково обґрунтована комплексна програма фізичної реабілітації для хворих на цукровий діабет II типу, яка заснована на виконанні регламентованого комплексу фізичних вправ, основою яких є йогівські асани і дихальні вправи у поєднанні з фітотерапією.

3. Порівняльний аналіз динаміки показників між обома групами хворих після застосування реабілітаційних впливів підтвердив ефективність запропонованої нами комплексної програми фізичної реабілітації. При повторному обстеженні кількість хворих із гіперглікемією суттєво зменшилась, особливо в основній групі хворих.

4. Проведені дослідження з вивчення ефективності розробленої та застосованої нами комплексної програми фізичної реабілітації для хворих на цукровий діабет основної групи мають підтверджені дані та достовірну перевагу у порівнянні із загальноприйнятою програмою фізичної реабілітації та відкривають нові перспективи ефективного лікування даного контингенту хворих.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Генделека Г.Ф., Лакиза В.В. Сульфанилорезистентність больных сахарным диабетом II типа // Врачебное дело. – 1993. – № 4. – С. 51-56.
2. Дубровский В.И. Лечебная физическая культура. – М.: Владос, 1999. – С. 270-275.
3. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 249-262.
4. Епифанов В.А. Медицинская реабилитация: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 326 с.
5. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диabetология. – К.: Здоров'я, 1998. – 320с.
6. Казаков В.Н. Медицинская реабилитация в терапии [Электронный ресурс] / В.Н. Казаков, В.Н. Сокрут, Е.С. Поважная. – 80 min / 700 MB. – ДонГМУ,

2003. – 1 електрон. опт. Диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. требования: Pentium-266; 32 Mb RAM; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP.

7. Каптелин А.Ф., Лебедева И.П. Лечебная физкультура в системе медицинской реабилитации: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – 400 с.

8. Клапчук В.В., Дзяк Г.В. Лікувальна фізкультура та спортивна медицина. – К.: Здоров'я, 1995. – 309 с.

9. Лукомский И.В., Стэх Э.Э., Улащик В.С. Физиотерапия, лечебная физкультура, массаж: учебное пособие [для медицинских училищ]. – Минск: Высшая школа, 1998. – С. 273-275.

10. Мошков В.Н. Лечебная физическая культура в

клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1977. – С. 302-319.

11. Паньків В.И. Эпидемиология сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 41. – С. 44-46.

12. Пешкова О.В. Фізична реабілітація при захворюваннях внутрішніх органів. – Харків: ХаДІФК, 2000. – С. 20-32.

13. Попов С.Н. Физическая реабилитация: учебник для студентов, обучающихся по спец. Физическая реабилитация. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – С. 351-355.

14. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / М.Д. Тронько. – К., 2005. – С. 67-136.



УДК 616.33-002-036.1:546.296(477.63)

*Л.Л. Філіпченко,  
Л.О. Іщенко*

### МОРФОЛОГІЯ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ В ОСІБ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У РАДОНОНЕБЕЗПЕЧНОМУ РЕГІОНІ

*Український НДІ промислової медицини  
(дир. – д. мед. н., проф. М.Г. Карнаух)  
м. Кривий Ріг*

**Ключові слова:** *хронічний атрофічний гастрит, дисгенераторні зміни в покровно-ямковому епітелії, дисплазія, кишкова метаплазія, радононебезпечний регіон, радон*

**Key words:** *chronic atrophic gastritis, dysgeneratory changes in tegmental foleola epithelium, dysplasia, intestinal metaplasia, radon-dangerous region, radon*

**Резюме.** *Изучалась морфология хронического гастрита у 60 лиц, проживающих в двух радоноопасных районах г. Кривого Рога, где активность радона в воздухе жилых домов превышала допустимый уровень до шести раз. Преобладающей формой хронического гастрита является атрофический (83,3%), который протекает со значительным уменьшением количества желез и параллельной перестройкой его эпителия по пилорическому типу, эти изменения обуславливают снижение секреторной функции органа. В результате дисгенераторных процессов в покровно-ямочном эпителии, возникающих при хроническом атрофическом гастрите, в 8 случаях отмечалась его выраженная дисплазия, а в 13 – кишечная метаплазия (всего 35,0%). Эти больные составляют группу с повышенной онкологической настороженностью и находятся на учете.*

**Summary.** *Morphology of chronic gastritis in 60 persons, residents of 2 radon-dangerous districts of Krivoy Rog, where radon activity exceeded permissible rate by 6 times was studied. Atrophic gastritis is the predominant form of chronic gastritis (83,3 %). Its course is characterized by significant decrease of glands number and parallel reconstruction of epithelium by pyloric type; this causes gastric secretion decrease. As a result of dysgeneratory changes in tegmental foleola epithelium in chronic atrophic gastritis, manifested dysplasia was marked in 8 persons, intestinal metaplasia – in 13 persons (35,0%). These patients are referred to the group with increased oncologic alarm and are registered in a dispensary.*

Радон і його дочірні продукти розпаду (ДПР) роблять найбільший внесок у природний радіо-

активний фон, за різними оцінками від 33 до 51, і навіть 75% [3]. Експертами Міжнародного

агентства по вивченню раку радон і його ДПР було визнано, безумовно, канцерогенними для людини [13].

Джерелом підвищеного радонового опромінювання людини є безперервна дифузія радону з ґрунту і будівельних матеріалів. Оскільки радіоактивний газ радон в 7,5 раза важчий за повітря, то він накопичується усередині приміщень і зумовлює високі дози опромінювання населення [7]. В окремих областях України до 53% будинків не відповідають вимогам радіаційно-гігієнічного регламенту Норм радіаційної безпеки України (НРБУ-97) для будинків, які експлуатуються [6].

Високі рівні вмісту цього радіоактивного газу в житлових будинках та інших будівлях можуть створювати небезпеку виникнення онкологічних захворювань у значної частини населення [3].

У техногенно - порушених зонах освоєння корисних копалин відзначається накопичення високих активностей радону в повітрі приміщень. Так, у м. Кривому Розі – промисловому центрі України, де ведеться видобування і переробка залізородних порід, йде безперервний винос радіоактивного газу, активність якого лежить у широкому діапазоні [8]. Еквівалентна рівноважна об'ємна активність (ЕРОА) радону в повітрі житлових приміщень Жовтневого району міста коливається від 164 до 579 Бк·м<sup>-3</sup>, Тернівського – 91 – 231 Бк·м<sup>-3</sup>, при допустимому рівні для житлових приміщень, які експлуатуються, 100 Бк·м<sup>-3</sup>, згідно з НРБУ-97.

Показано, що високі дози опромінювання радоном відповідальні за 5-20% випадків раку легенів у населення [3, 14]. У США оцінювали зв'язок між середніми рівнями вмісту радону і коефіцієнтом смертності в них від різних типів раку. Найбільша кореляція встановлена для раку легенів, тимуса і ротової порожнини [11]. Довгоживучі продукти розпаду радону поступають у шлунково-кишковий тракт разом із водою, із мокротою і слиною, що приводить до контактного опромінювання слизових оболонок шлунка і кишечника. Серед людей, професійно контактуючих зі шкідливими чинниками, у тому числі і з радоном, підвищена частота захворюваності на лейкоз, рак печінки і шлунка [12].

Мета дослідження – вивчення морфології хронічного гастриту в осіб, що проживають в умовах підвищеного природного радіоактивного фону.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Обстежено 60 осіб, хворих на гастрит, двох районів м. Кривого Рогу: Жовтневого (33 чол.) і Тернівського (27 чол.). Всі хворі чоловіки, вік

яких: від 30 до 40 років – 12 чол., від 41 до 50 – 22 чол., від 51 до 60 – 19 чол., від 61 до 70 років – 5 чол., старші 70 років – 2 чол.

Всім хворим проводили езофагогастроуденоскопію з узяттям біоптатів з антрального відділу шлунка. Серійні зрізи гастробіоптатів забарвлювали гематоксилін-еозином, за Слінченко, для виявлення сполучної тканини, фібрину, проводили ШИК-реакцію для визначення мукополісахаридів.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Згідно з міжнародною Сіднейською конференцією гастритів, при гістологічному дослідженні слизової оболонки шлунка хронічне запалення оцінювали по характеру клітинної інфільтрації, ступеню її виразності, враховували активність запалення, а також наявність регенераторної активності покривно-ямкового епітелію, ступінь ураження паренхіми залоз [5, 10]. Розрізняли наступні варіанти хронічного гастриту: поверхневий, дифузний і атрофічний.

При морфологічному аналізі гастробіоптатів виявлено 5 випадків поверхневого гастриту, 5 – дифузних і 50 атрофічного (83,3%). Причому в 8 випадках атрофічний гастрит перебігав із тяжкою дисплазією, в 13 - з дрібно- і великовогнецевою кишковою метаплазією. Таким чином, у 21 хворого, що складає 35%, атрофічні гастрити перебігали з вираженою дисплазією, з наявністю кишкової метаплазії, які розглядаються як безпосередній фон, на основі якого може виникнути рак [1, 2, 9]. У 18 випадках процес перебігав із загостренням, що визначалося по набряку, гіперемії судин власної пластинки слизової, значному скупченню нейтрофільних лейкоцитів у запальному інфільтраті. Розподіл форм хронічного гастриту по районах наданий у таблиці.

У всіх спостереженнях у власній пластині слизової оболонки на фоні повнокров'я виявлялася запальна інфільтрація лімфоцитами і плазматочитами з переважною останніх, поодинокі еозинофіли. При поверхневому гастриті запалення визначалося на рівні ямок, при дифузному – охоплювало всю слизову. Виявлена найбільша кількість (50) атрофічного гастриту, яка зумовлена прогресуванням як поверхневого, так і дифузного гастритів. При цьому запальній інфільтрації високої щільності відповідає розвиток гранульоматозної тканини, дифузне розростання сполучної тканини, фіброз, рідше ліпоматоз, лімфоаденоматозна гіперплазія з формуванням лімфоїдних фолікулів – «лімфом» із великими зародковими центрами. Ці зміни ведуть до зменшення, іноді значного, числа залоз. Ступінь атрофічних змін різний – від

початкових ознак до значного заміщення залозистих елементів склеротичною тканиною. Нерідко укорочені залози розташовані рідко, окремими острівцями, розділені прошарками сполучної тканини, що надає їм виразно часточ-

ковий вигляд. У виражених випадках слизова оболонка може бути різко стоншеною з одночисними трубками шийкового типу, часто кістозно розширеними.

Райони	Кількість випадків	Поверхневий гастрит	Дифузний гастрит	Атрофічний гастрит	Атрофічний гастрит, в тому числі з	
					вираженою дисплазією	кишковою метаплазією
Жовтневий	33	1	3	29	4	11
Тернівський	27	4	2	21	4	2
Всього	60	5	5	50	8	13

Паралельно відмічається перебудова залозистого епітелію по пілоричному типу. Найбільшим змінам піддаються спеціалізовані клітини залоз, що забезпечують секреторну функцію шлунка. Кількість їх зменшена, причому в першу чергу зникають клітини, значно пізніше – паріетальні. На їх місці з'являються головні клітини шийкових мукоцитів, що продукують слиз і нездатні виробляти основні інгредієнти залозистого соку – HCl і пепсиноген. У цих клітинах з'являються невідповідні цим клітинам ШИК- позитивні включення. Слизова оболонка у всіх випадках атрофічного гастриту супроводжувалася осередковою або дифузною інтенсивною ШИК- позитивною реакцією. У епітелії псевдопілоричних залоз іноді виявлялися кістозні порожнини, заповнені слизом.

При всіх різновидах хронічного гастриту, особливо атрофічного, в покривно-ямковому епітелії спостерігалися дистрофічні зміни різного ступеня вираженості, такі як: злуцнення, ослаблення слизоутворення, пошкодження і іноді поява ерозій. Вони стимулюють регенераторну активність камбіальних клітин покривного епітелію. Посилення регенераторної здатності ямкового епітелію викликає різний ступінь його дисплазії: слабкий, помірний і виражений.

У поняття дисплазії входить клітинна атипія, порушення диференціювання структури слизової оболонки, зміна або повне падіння функціональної активності клітини. Слабка дисплазія часто спостерігається при поверхневому і дифузному гастриті, коли проліферація в ямковому епітелії супроводжується помірним поліморфізмом ядер, появою фігур мітотичного розподілу. Виразних меж між слабкою і помірною дисплазією немає, наростає лише вираженість цих змін. Найважливіше клінічне значення має виражена дисплазія, виявлена у 8 випадках атрофічного

гастриту. Вона супроводжувалася наростанням диспластичних змін епітелію, клітинною атипією з поліморфізмом і гіперхроматозом ядер, збільшенням числа мітозів. Іноді спостерігається порушення гістоархітекtonики слизової оболонки з утворенням трубчастих, залозистоподібних, сосочкових структур та їх галуженням; вони часто вислані епітелієм з псевдобагатоядерним розташуванням ядер, з великими базофільними клітинами, позбавленими ознак секреції слизу. Дійсно, за морфологічними ознаками клітинна атипія, порушення диференціювання клітин і гістоархітекtonики слизової оболонки, диспластичні зміни нагадують карциному [9].

Внаслідок дисгенераторних змін покривно-ямкового епітелію виникає його перебудова по кишковому типу, що нагадують крипти слизової оболонки тонкої кишки, які вислані каймистими ентероцитами і келихоподібними клітинами (13 випадків). Кишковий епітелій може заміщати невеликі або значні ділянки покривно-ямкового епітелію, а також окремі залози і великі їх групи. Дисплазія може залишатися в своєму розвитку або зникнути зовсім, але у випадках подальшого розвитку з високою частотою еволюціонує у напрямі карциноми “in situ” і інвазію раку [4].

## ПІДСУМОК

Вивчалася морфологія хронічного гастриту у 60 осіб, що проживають в умовах підвищеного природного радіоактивного фону у двох різних районах м. Кривого Рогу, де активність радону у житлових приміщеннях перевищує встановлений рівень до 6 раз. Виявлено, що домінуючою формою хронічного гастриту є атрофічний (50 чол., що складає 83,3%), який перебігає з пониженою секреторною функцією органу. Це викликано як зменшенням значної кількості залоз, так і перебудовою залозистого епітелію по пілоричному типу. Причому, при атрофічному гастриті відмі-



чались дисгенераторні зміни в покривно-ямковому епітелії, такі як: виражена дисплазія (8 випадків) та кишкова метаплазія (13 випадків), що

в цілому становить 35,0%. Хворі з подібними змінами складають групу осіб підвищеного онкологічного ризику і перебувають на обліку.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутов Ю.Л., Садгиков В.Д., Постников А.В. Кишечная метаплазия и рак желудка // Архив патологии. – 1987. - №12. - С. 78-81.
2. Дисплазия и ранний рак желудка / Серов В.В., Аруин Л.И., Ротенберг В.И. и др. // Архив патологии. – 1990. - №5. – С. 70-74.
3. Карпин В. А., Кострюкова Н.К., Гудков А.Б. Радиационное воздействие на человека радона и его дочерних продуктов распада // Гигиена и санитария. – 2005. - №4. – С. 13-17.
4. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Франк Г.А. Дисплазия и рак // Архив патологии. – 1986. - №4. – С. 3-8.
5. Некоторые особенности патологии желудка при профессиональных заболеваниях / Лобанова Е.А., Лоцилов Ю.А., Тарасова Л.А. и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. - №11. - С. 10-16.
6. Павленко Т.О. Рівні радону в повітрі будинків України // Довкілля та здоров'я. – 2007. - №2 (41). – С. 22-25.
7. Радіаційні ризики бронхолегеневих патологій населення України за рахунок техногенно-підсилених джерел природного походження / Павленко Т.О., Лось І.П., Сушко В.О. та ін. // Гігієна населених місць. – 2003. – Вип. 41. – С. 278-283.
8. Радіаційно-гігієнічні проблеми Криворізького залізничного регіону / Беднарик О. М., Кривошей Л.О., Сідак Є. Р., Вакулук Г.П. // Збірка XIV з'їзду гігієністів України. - Дніпропетровськ, 2004.- Т. II.- С. 305-308.
9. Серов В.В., Золотаревский В.Б., Берестова А.В. Ранний рак желудка: Морфология, гисто- и морфогенез // Архив патологии. – 1990. - №5. - С.70 - 74.
10. Хронический гастрит / Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко В.П. – Амстердам: 1993. – 180с.
11. Cohen B.L. Relationship between exposure to radon and various types of cancer // Hlth. Phys. – 1993. – Vol. 65, N 5. – P. 529-531.
12. Howard F., Jonathan S. Radon // M. CA: Cancer J. Clin. – 2001. – Vol. 51, N 6. – P. 337-344.
13. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 43. Man-Made Mineral Fibres and Radon. – Lyon: 1988. – 35p.
14. Pershagen G., Liang Z.H., Hrubec Z. Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women // Hlth. Phys. – 1992. – Vol. 63, N 3. – P. 179-186.



УДК 616.31-084-053.2

*О.А. Канюра*

## КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО РОЗВИТКУ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*

**Ключові слова:** профілактика стоматологічних захворювань, лікарі гігієністи-стоматологічні  
**Key words:** prevention of dental diseases, doctors hygienic-dentists

**Резюме.** В статті, на основі аналізу діяльності дитячої стоматологічної служби та експертних оцінок, сформульовано класифікатор профілактичних послуг, визначено обсяги гарантованих стоматологічних послуг та розроблено науково обґрунтований метод визначення численності лікарів - дитячих гігієністів-стоматологічних, що забезпечить доступність та якість стоматологічної допомоги в дитячих організованих колективах.

**Summary.** In the article, on the basis of analysis of activity of child's dental service and expert estimations, the classifier of prophylactic services is formed, the volumes of the guaranteed dental services are defined and the scientifically grounded method of determination of number of doctors – children hygienic-dentists is developed; this will provide availability and quality of dental help for organized collective bodies of children.

Найбільш актуальним завданням, спрямованим на виведення вітчизняної стоматологічної допомоги дитячому населенню із затяжної кризи, викликаной соціально-економічною трансформацією суспільства, є відновлення і активація профілактичної спрямованості стоматологічної допомоги дитячому населенню. Профілактика стоматологічних захворювань, найважливішим чинником якої є гігієна порожнини рота, запобігає розвитку захворювань щелепно-лицьової області та сприяє збереженню здоров'я людини у цілому. Саме профілактика, як організаційна форма амбулаторно-поліклінічної стоматологічної допомоги, дозволяє здійснювати аналіз чинників ризику та донозологічну діагностику стоматологічних захворювань у дітей різних вікових груп.

Профілактика знову повинна набути пріоритетного статусу, як найбільш доступний та економічно вигідний вид медичної допомоги.

Дослідження багатьох авторів свідчать про те, що інвестиції у розвиток профілактичної медицини не тільки істотним чином сприяють поліпшенню стану здоров'я населення, але і приносять значний економічний ефект, як системі охорони здоров'я, так і державі у цілому (Алимський А.В., 1997, Абаєв З.М., 2005; Біденко Н.В., 2007; Куцевляк В.Ф., Полякова С.В., Любченко О.В., 2007).

Метою нашого дослідження було розробити пропозиції щодо підвищення ефективності функціонування системи профілактичної стоматологічної допомоги дітям.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У ході дослідження були використані наступні методи: медико-статистичний, експертної оцінки, хронометражу, оперативного і економічного аналізу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливим етапом оптимізації системи профілактики є планування роботи, зокрема, розробка перспективного плану дій на основі оцінки поширеності стоматологічних захворювань у дитячих організованих колективах, переліку гарантованих стоматологічних послуг.

У зв'язку із вказаним, нами був розроблений перелік гарантованих стоматологічних послуг, до якого включені наступні послуги:

- у системі профілактичних оглядів в організованих дитячих колективах - 2 санації на рік у розрахунку на 1 дитину;

- лікування неускладненого карієсу (у середньому 3 зуби - 4,5 УОТ);

- лікування ускладненого карієсу (у середньому 0,5 зуби - 2,0 УОТ);

- видалення зубів (0,4 видалення у середньому – 0,5 УОТ);

- навчання гігієні з обробкою зубів фтористими препаратами (2,5 УОТ);

- лікування захворювань пародонту (у середньому 0,1 випадки - 0,5 УОТ).

Всього обсяг гарантованих послуг в УОТ для першої санації повинен складати 10,0 УОТ, для повторної - 5,0 УОТ, разом 15 УОТ.

Даний перелік гарантованих послуг забезпечує профілактичний мінімум санації дітей, дозволяє наперед планувати обсяги роботи.

Для проведення основних профілактичних робіт в організованих дитячих колективах, на нашу думку, необхідно залучати лікарів гігієністів-стоматологічних.

Основна роль лікарів гігієністів-стоматологічних полягає в організації профілактичної роботи у стоматології, що дозволить змістити основні обсяги роботи з дорогої технології усунення дефектів у порожнині рота до попередження їх виникнення, з іншого боку, дозволить зменшити навантаження на вузькоспеціалізованих лікарів. Це відповідає рекомендаціям Стоматологічної Асоціації України щодо скорочення обсягів підготовки лікарів і збільшення кількості помічників лікаря (гігієністів-стоматологічних, асистентів лікарів-стоматологів, медичних сестер).

Для визначення видів робіт, які повинен виконувати гігієніст-стоматологічний, нами була проведена експертна оцінка, яка проводилась у три етапи. На першому етапі кожний з експертів виставляв незалежні оцінки за кожним із запропонованих нами видів робіт. На другому і третьому етапах експерти зіставляли свою думку з колективною оцінкою всієї експертної групи, при цьому вони могли змінити або скоректувати свою позицію.

За результатами третього етапу експертної оцінки, крім середніх значень кожного показника у балах, були розраховані коефіцієнти конкордації, які визначають рівень узгодженості думок експертів (Табл.).

Аналіз результатів обробки експертних даних дозволив виділити види робіт, необхідних для виконання гігієністом-стоматологічним, при цьому значення коефіцієнтів конкордації у межах від 0,7 до 1,0 свідчать про високий ступінь узгодженості думки експертів.

На наступному етапі роботи, з метою визначення потреби у лікарях гігієністах-стоматологічних, було здійснено аналіз витрат часу на проведення кожного виду робіт. З цією метою був використаний метод хронометражу та експертних оцінок з триразовим опитуванням експертів.

## Перелік виду робіт гігієніста-стоматологічного та їх експертна оцінка

Найменування виду робіт	Бали включення до класифікатора послуг гігієніста-стоматологічного (середній бал у групі експертів)	Коефіцієнт конкордації
Підготовка матеріалів щодо пропаганди здорового способу життя, раціонального харчування, профілактики стоматологічних захворювань	5,47	0,81
Оформлення куточків гігієни у поліклініці	5,61	0,89
Оформлення куточків гігієни у дитячих дошкільних установах і школах	5,48	0,82
Оформлення куточків гігієни в освітніх установах, на підприємствах	5,00	0,72
Проведення бесід щодо профілактики стоматологічних захворювань в організованих колективах	4,96	0,71
Видалення зубного нальоту, бляшок за допомогою флосів, зубних йоржиків, з подальшим поліруванням зубів	4,11	0,46
Покриття зубів фторлаком, фторгелем	5,35	0,76
Навчання методиці чищення зубів	5,83	0,96
Застосування додаткових засобів (вказати яких) для індивідуальної та професійної гігієни	4,52	0,57
Профілактика карієсу за допомогою місцевих фтор містких препаратів (розчинів)	5,52	0,84
Профілактика фісурного карієсу (мінеральна герметизація фісур)	5,80	0,94
Ремінералізуюча терапія (глибоке фторування)	5,54	0,88
Гігієнічні заходи у пацієнтів після хірургічних втручань у щелепно-лицьовій ділянці	4,85	0,66
Проведення герметизації фісур (неінвазивна методика)	5,37	0,77
Проведення вітального фарбування плям емалі	4,85	0,66
Видалення над- і піддесневих зубних відкладень	5,77	0,92
Індивідуальний підбір щітки і пасти пацієнту з урахуванням стану здоров'я і віку пацієнта	5,41	0,79
Рекомендації по догляду за порожниною рота за наявності протезів, брекет-систем	5,59	0,86
Групова профілактика карієсу зубів і захворювань пародонту в організованих дитячих колективах.	5,41	0,79
Навчання чищенню зубів дітей в організованих колективах	5,11	0,73
Проведення контрольованого чищення зубів	4,73	0,64
Лікування неускладненого карієсу	4,93	0,71
Профілактичний огляд та санація дитячого населення в організованих дитячих колективах двічі на рік.	5,87	0,88

З метою контролю одержаних нами даних було проведене зіставлення витрат часу на виконання різних видів профілактичних робіт з витратами часу, рекомендованими на виконання аналогічних робіт нормативними документами.

Обсяг діяльності фахівця визначався переліком видів робіт, які ним виконувались, витратами часу на виробництво кожного виду робіт, а

також частотою повторення трудових операцій впродовж певного періоду часу.

Зіставлення експертних даних з фактичними даними щодо здійснення профілактичної роботи у стоматологічній дитячій поліклініці дозволило зробити висновок про те, що експерти вважають за необхідне провести реструктуризацію заходів, які проводяться, скоротити час на виконання

одних процедур за рахунок розширення інших, які більше відповідають структурі патології населення.

Як показали наші розрахунки, для обслуговування 10 тис. дитячого населення міста і виконання усіх видів робіт, виділених у класифікаторі гігієніста-стоматологічного експертами, а також для забезпечення потреби дитячого населення у даному виді послуг, на рік необхідно 19406 годин робочого часу гігієніста-стоматологічного. Річний бюджет робочого часу однієї посади гігієніста-стоматологічного складе 1840 годин. Отже, для виконання планового обсягу роботи необхідно 10,5 посад лікарів дитячих гігієністів-стоматологічних.

Запропонована нами методика дозволяє науково обґрунтувати чисельність лікарів дитячих гігієністів-стоматологічних, які забезпечать комплексну профілактичну роботу, спрямовану на збереження стоматологічного здоров'я дітей в організованих колективах.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведеного дослідження:

1. Визначено перелік гарантованих стоматологічних послуг та їх обсяг для лікарів стоматологічного профілю, які забезпечують профілактичну роботу у загальноосвітніх дитячих установах.

2. Сформовано класифікатор стоматологічних послуг і здійснена його експертна оцінка, що дозволило визначити обсяги стоматологічної допомоги, які можуть бути віднесені до компетенції гігієніста стоматологічного і розрахувати необхідну їх чисельність.

3. Розроблена науково обґрунтована методика визначення чисельності лікарів гігієністів-стоматологічних дитячих, які забезпечують роботу системи профілактичної санації порожнини рота дітям в організованих колективах.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абаев З.М. Факторы, влияющие на обращаемость пациентов в условиях участкового принципа организации стоматологической помощи // Актуальные вопросы совершенствования организации, профилактики и лечения в стоматологии: Сб. науч. трудов. - М., 2005. - С.22-23.

2. Алимский А.В. Принципиальные подходы к организации профилактики стоматологических заболеваний в условиях рыночной экономики // Новое в стоматологии. - 1997. - №5. - С.7-9.

3. Біденко Н.В. Ранній карієс у дітей – спільна проблема стоматолога і педіатра // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. «Стоматологічне здоров'я – дітям України». – К., 2007. - С. 33.- 34.

4. Куцевляк В.Ф., Полякова С.В., Любченко О.В. Вітчизняні засоби профілактики карієсу // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. «Стоматологічне здоров'я – дітям України». – К., 2007. - С. 136-137.



УДК 616.314.28:616.248-08:615.357-036

*А.В. Самойленко,  
В.М. Бабенко*

## ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ТЛІ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра терапевтичної стоматології та стоматології інтернів  
(зав. – д. мед. н., проф. А.В.Самойленко)*

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, бронхіальна астма, глюкокортикостероїдна терапія, ультрафонофорез, мірамістин  
**Key words:** generalized periodontitis, bronchial asthma, glucocorticosteroid therapy, ultrasonophoresis, miramistin

**Резюме.** Приведены результаты клинико-лабораторных исследований 31 больного генерализованным пародонтитом в возрасте 30-55 лет, ассоциированным с бронхиальной астмой на фоне ингаляционной глюкокортикостероидной терапии. Установлено, что ультрафонофорез 0,5% мази мирамистина на частоте 880 кГц, с интенсивностью 0,4-0,6 Вт/см<sup>2</sup>, в импульсном режиме 10мс, длительностью 9 минут, статично по сегментам предпочтительней, чем аппликационный путь введения данного препарата, и позволяет сократить длительность

терапевтического лечения до  $9,5 \pm 0,8$  посещений. Успешность лечения предложенным методом подтверждалась клинической стабилизацией, достоверным улучшением показателей пародонтологических индексов и лабораторных исследований.

**Summary.** The article gives the results of clinico-laboratory examination of 31 patients aged 30-55, suffering from generalized periodontitis in association with bronchial asthma on the background of inhalation glucocorticosteroid therapy. It was found out that ultrasonophoresis with 0.5% miramistin ointment at the frequency of 880 KHz with the intensity of 0.4-0.6 W/cm<sup>2</sup> using impulse mode of 10 sec. and 9 min. duration, statically by segments, was more preferable than application method of administering medicine, it allows to shorten therapeutic treatment duration up to 9.5-8 visits. The effectiveness of the treatment by the method proposed was proved by the clinical stabilization, trustworthy improvement of periodontologic indices and by laboratory study results.

Генералізований пародонтит займає одне з провідних місць серед основних стоматологічних захворювань. Це пов'язано з його широким розповсюдженням серед населення, складним патогенезом, недостатньою ефективністю методів профілактики та лікування [7]. Крім того, запальні процеси в пародонті є причиною утворення вогнищ хронічної інфекції та інтоксикації організму хворого, сенсibiliзації та алергічного ураження серця, нирок і інших органів. У свою чергу, соматичні захворювання, зокрема бронхіальна астма, та її базисна терапія змінюють та ускладнюють перебіг генералізованого пародонтиту [1,2,8,9].

Незважаючи на велику кількість препаратів, які використовуються в терапевтичній стоматології, зокрема в клінічній пародонтології, якість лікування генералізованого пародонтиту все ще залишається недостатньо ефективною.

Вітчизняний антисептичний препарат мірамістин, на відміну від інших антисептиків, має високу вибіркову дію відносно мікроорганізмів, оскільки практично не діє на мембрани клітин людини. Проявляє виражену бактерицидну дію щодо грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій у вигляді як монокультур, так і мікробних асоціацій, включаючи штами з полірезистентністю до антибіотиків; протигрибкову та противірусну дію. При взаємодії з мембранами мікроорганізмів він підвищує їх проникливість і викликає цитоліз. Важливою властивістю препарату є його низька абсорбційна здатність, завдяки чому він практично не потрапляє в кровотік і діє лише місцево. Крім того, мірамістин має імуномодулюючі властивості, активує процеси регенерації ушкоджених тканин, є малотоксичним, не викликає місцевого подразнення та алергії, що становить цінність його застосування у пульмонології та стоматології [3, 4].

При місцевому лікуванні генералізованого пародонтиту має значення тривалість контакту препарату з навколорубними тканинами. Для подовження дії препаратів та для уникнення додаткового медикаментозного навантаження при лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі глюкокортикостероїдної терапії можна застосовувати фізіотерапевтичні методи, зокрема, ультрафонофорез [2, 6].

Мета роботи - розроблення способу лікування генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі вживання інгаляційних глюкокортикостероїдних препаратів та полягає у створенні такого методу лікування, який врахував би купування запальних проявів у тканинах пародонта, імуномодулюючу та мембраностабілізуючу дію, покращення репаративної регенерації та бар'єрної функції ясен, підвищення ефективності лікування, подовження періодів ремісії, а також уникнення можливої додаткової алергізації організму й погіршення перебігу бронхіальної астми.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 31 хворого на генералізований пародонтит I-III ступеня тяжкості та бронхіальну астму II-III ступеню важкості на тлі інгаляційної глюкокортикостероїдної терапії, віком  $40,79 \pm 1,20$  року. Для апробації розроблених терапевтичних заходів було сформовано дві групи: основна група - 16 хворих та контрольна група - 15 пацієнтів.

Усім пацієнтам проводили загальноприйняте клінічне обстеження. Визначали індекс гігієни ОНІ-S (Green-Vermillion, 1964), пробу Шиллера-Писарева, стійкість капілярів за Кулаженком, індекс кровоточивості SBI (Muhlemann N.R., Son, 1971), РМА (С.Parma, 1960) та ПІ (Russel, 1956). Стан кісткової тканини оцінювали за ортопан-

томографією. Верифікація діагнозу "бронхіальна астма" була проведена пульмонологом.

Фагоцитарна активність нейтрофілів вивчалась із визначенням відсотка фагоцитуючих клітин (фагоцитарна активність-ФА) та кількості часток латексу, поглинутих у середньому одним нейтрофилом (фагоцитарний індекс-ФІ), НСТ-тесту спонтанно та після стимуляції тимогеном з використанням тест-набора, виробництва НПО «Реакомплекс», Росія.

Для виявлення активності окисно-відновних ферментів сукциглатдегідрогенази (СДГ) й  $\alpha$ -гліцерофосфатдегідрогенази ( $\alpha$ -ГФДГ) у мазках крові навколозубних тканин застосовувався метод кількісної цитохімії Р.П.Нарцисова із застосуванням п-нітротетразолію фіолетового виробництва «Ренал», Угорщина. Для кількісного визначення рівня IgA в сироватці та SIgA у слині проводили імуноферментний аналіз комерційними тест-системами. Клініко-лабораторне дослідження проводили всім хворим до та після лікування.

Всім досліджуваним після антисептичної обробки порожнини рота проводилось видалення над- та під'ясенних зубних відкладень з обов'язковим усуненням травматичних подразників тканин пародонта, за показаннями, вибіркоче прищліфування, депульпування зубів та кюретаж пародонтальних кишень.

В основній групі введення мірамістину у навколозубні тканини пародонта досягалося за допомогою ультразвуку на частоті останнього 880 кГц, з інтенсивністю впливу 0,4-0,6 Вт/см<sup>2</sup>, в імпульсному режимі 10 мс, тривалістю 9 хвилин,

статично по сегментах. Маніпуляцію проводили кожен день. В контрольній групі мірамістин використовувався аплікаційно під індивідуальні капи, 1 раз на день. Кількість сеансів залежала від тяжкості перебігу та ефективності лікування генералізованого пародонтита і складала від 8 до 15 процедур.

Цифрові дані оброблені статистично за допомогою програми «STATISTICA» (версія 6) for Windows. Результати вважалися вірогідними при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Використання у хворих основної групи ультрафонофорезу мірамістину згідно із запропонованою методикою дозволило скоротити тривалість терапевтичного лікування з  $13,4 \pm 0,4$  відвідування в контрольній групі до  $9,5 \pm 0,8$  в основній. При цьому в останній спостерігалася більша успішність проведеного лікування, а саме: повного усунення запалення вдалося досягнути у 73,33% хворих, покращення – у 13,33%, низька ефективність – у 13,33% випадків, порівняно з контролем, де повне усунення запальних явищ було лише у 56,25%, покращення – у 25,0%, низька ефективність терапевтичних заходів зареєстрована у 18,75% випадків. Відповідно до цього в основній групі зафіксована краща динаміка пародонтальних індексів. При практично однакових вихідних значеннях індекс РМА в контрольній групі після лікування складав  $21,06 \pm 0,61$  проти  $12,4 \pm 2,2$  в основній ( $p^{**} = 0,05$ ); ПІ –  $2,31 \pm 0,09$  проти  $1,7 \pm 0,08$  ( $p^{**} = 0,001$ ) (табл.1).

Таблиця 1

**Порівняльна динаміка пародонтологічних індексів лікування генералізованого пародонтита у хворих на бронхіальну астму на тлі інгаляційної глюкокортикостероїдної терапії (M±m)**

Група	Пародонтологічні індекси (клінічні)						
	ОHI-S	Шиллера-Писарєва, бали	Проба Кулаженкос	SBI	РМА (%)	ПІ, бали	
Основна n=16	до лікування	2,13±0,36 P*=0,001	3,17±0,83 P*=0,054	35,32±3,36 P*= 0,001	1,07±0,11 P*= 0,038	32,93±5,64 P*= 0,002	2,8±0,29 P*=0,001
	після лікування	1,22±0,08 P**=0,05	1,5±0,08 P**=0,051	52,37±2,87 P**= 0,059	0,7±0,13 P**=0,029	12,4±2,2 P**= 0,05	1,7±0,08 P**=0,001
Контроль n=15	до лікування	2,15±0,28	3,48±0,45 P*=0,052	34, 98±3,29 P*= 0,011	1,07±0,49 P*=0,920	33,29±4,67 P*= 0,001	2,7±0,19 P*=0,046
	після лікування	1,51±0,12	2,29±0,38	45,47±2,02	1,02±0,05	21,06±0,61	2,23±0,12

Примітки: p\* до та після лікування в цій групі; p\*\*після лікування в основній та контрольній групі

Стійкість ремісії оцінювали за клініко-лабораторними показниками стану пародонта у віддалені строки після проведеного курсу лікування. Рентгенологічно у хворих основної групи діагностували ознаки зниження активності резорбції, зникнення явищ плямистого остеопорозу, набуття чіткості контурів зруйнованої кістки, появу облямівки міжзубних перетинок. У деяких ділянках, що зазнали незначного пош-

кодження, спостерігали відновлення звичайної щільності кісткової тканини, виразний кістковий малюнок.

Поруч із позитивними змінами рентгенологічної картини про успішність розробленої нами схеми лікування свідчили і результати лабораторного дослідження. Отримані дані наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

**Порівняльна динаміка лабораторних змін лікування генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі інгаляційної глюкокортикостероїдної терапії (M±m)**

Групи / Показники	Основна, n=16		Контрольна, n=15	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФА спонт., %	48,51±3,24 p*=0,054	57,13±2,82 p**=0,143	46,62±2,97 p*=0,193	51,64±2,32
ФА після стим., %	57,41±3,01 p*=0,046	65,32±2,33 p**=0,593	57,31±2,15 p*=0,064	63,51±2,41
ФІ спонт., ум.од.	3,61±0,09 p*=0,046	4,01±0,17 P**=0,787	3,62±0,08 p*=0,050	3,95±0,14
ФІ після стим.,	4,22±0,17 p*=0,045	4,68±0,14 P**=0,501	4,21±0,16 p*=0,181	4,53±0,17
НСТ-тест спонт., %	10,48±1,02 p*=0,056	13,45±1,09 P**=0,345	10,48±1,11 p*=0,0316	12,01±1,03
НСТ-тест після стим. %	41,19±2,68 p*=0,052	48,31±2,29 p**=0,505	42,1±2,72 p*=0,250	46,18±2,17
IgA	2,37±0,18 p*=0,003	1,76±0,05 p**=0,043	2,38±0,11 p*=0,004	1,96±0,08
IgA слини	0,31±0,22 p*=0,0005	0,86±0,08 p**=0,044	0,32±0,19 p*=0,014	0,65±0,06
SIgA	0,43±0,13 p*=0,003	0,98±0,11 p**=0,041	0,42±0,10 p*=0,043	0,69±0,08
СДГ	1,94±0,11 p*=0,005	2,43±0,12 p**=0,054	1,89±0,07 p*=0,026	2,14±0,08
α-ГФДГ	3,29±0,24 p*=0,005	2,42±0,19 P**=0,055	3,26±0,18 p*=0,045	2,84±0,09

Примітки: p\* до та після лікування в цій групі; p\*\*після лікування в основній та контрольній групі

Зміни в системі фагоцитозу після лікування мали позитивну тенденцію. В основній групі показники були вище: ФА спонтанна дорівнювала 57,13±2,82 проти 51,64±2,32; ФА стимульована - 65,32±2,33 проти 63,51±2,41; ФІ спонтанний 4,01±0,17 проти 3,95±0,14; ФІ стимульований 4,01±0,17 проти 4,53±0,17. Однак вірогідної різниці з показниками контрольної групи ми не отримали.

Показники вмісту IgA слини та SIgA мали вірогідне збільшення, рівень IgA сироваткового зменшувався після лікування і в основній, і в

контрольній групі, але динаміка змін у основній групі була більш стабільною, що підтвердило активацію захисних механізмів порожнини роту.

Як свідчать гістохімічні дослідження, у хворих контрольної групи в пародонті залишилися прояви тканинної гіпоксії, які проявилися низькою активністю ферменту дихання (СДГ) 2,14±0,08 проти 2,43±0,12 (p\*\*=0,054) при підвищенні активності ферменту гліколізу (α-ГФДГ) 2,84±0,09 проти 2,42±0,19 (p\*\*=0,055). Навпаки, гістохімічні дослідження в основній групі показали, що тканинна гіпоксія в пародонті у хворих

вірогідно зменшилась, що можна вважати задовільним результатом лікування.

### ПІДСУМОК

Таким чином, визначено, що аплікаційний метод введення мірамістину призводить до нетривалого та неповного покращення клініко-лабораторних показників. У свою чергу, отримані дані свідчать про те, що ультрафонофорез

мірамістину ефективний і дозволяє досягнути скорочення терміну лікування, стійкої ремісії, утворення депо лікарського засобу у навколозубних тканинах, відсутності ускладнень внаслідок зниження медикаментозного навантаження на організм та враховує перебіг і патогенетичне лікування бронхіальної астми як супутньої патології.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенко В.М. Вивчення особливостей перебігу та впливу лікування глюкокортикостероїдами на перебіг генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму // Медичні перспективи.-2005.- Т.Х, № 1. - С.92-95.
2. Бабенко В.М., Коновалова Д.О. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі лікування глюкокортикостероїдами // Матеріали ІІ (ІХ) з'їзду Асоціації стоматологів України.-Київ, 2004.-С.191.
3. Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Н.А. Дмитриева. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии. - М: Мед.информ. агентство, 2004. - 80с.
4. Мирамистин - современный универсальный антисептик широкого спектра действия // Харківська хірургічна школа. - 2004. - №3 (12). – С.85-88.
5. Пат. 38185 Україна. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / Самойленко А.В., Бабенко В.М.; Заявл. 2008; опубл.25.12.2008, Бюл.№.-4с.
6. Перцева Т.А., Киреева Т.В. Новые технологии и стандарты терапии у больных пульмонологического профиля // Астма та алергія.-2008.- №1-2.-С.48-53.
7. Самойленко А.В., Мащенко И.С. Новые аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита // Вісник стоматології.-2002.-№1.-С.21-24.
8. Alpdogan Kantarci, Thomas E. Van Dyke Resolution of Inflammation in Periodontitis // J. Periodontology.-2007.-Vol. 76, N 11-s.-P. 2168-2174.
9. Daiane C. Peruzzo, Bruno B. Benatti, Isabela B. Chronic Stress May Modulate Periodontal Disease: A Study in Rats // J. Periodontology.- 2008.-Vol. 79, N 4.- P. 697-704.



УДК: 616.314-089.23:611.018.7:615.214.23:576.32/36-053.2

**Б.М. Мірчук,  
А.Е. Деньга,  
Е.М. Деньга\***

## ВПЛИВ АДАПТОГЕННИХ ТА ОСТЕОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ НА БІОФІЗИЧНІ ПАРАМЕТРИ РОТОВОЇ РІДИНИ ТА КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ

*Одеський державний медичний університет  
Одеська національна академія зв'язку\**

**Ключові слова:** діти, ортодонтичне лікування, неспецифічна резистентність, адаптогенні та остеотропні препарати

**Key words:** children, orthodontic treatment, non-specific resistance, adaptogens and osteotropic medicines

**Резюме.** Проведенное исследование биофизических параметров ротовой жидкости и клеток буккального эпителия у детей в процессе ортодонтического лечения свидетельствует о необходимости применения при сниженной неспецифической резистентности профилактических мероприятий с использованием адаптогенных и остеотропных препаратов для нормализации функциональных реакций в организме и в полости рта в частности.

**Summary.** Carried out investigation of biophysical parameters of the oral fluid and cells of buccal epithelium in children in the course of orthodontic treatment testifies to necessity of preventive measures with the use of adaptogenic and osteotropic agents to normalize functional reactions in the organism and oral cavity in particular.



За останні кілька десятиріч років спостерігається стійка тенденція росту частоти зубощелепних аномалій (ЗЩА) у дітей, зумовлених факторами генетичного характеру, екологічним станом середовища, погіршенням стану здоров'я жінок і дітей, ростом хронічних захворювань [1,5,7,8,9,11].

Ортодонтичне лікування сучасними ортодонтичними апаратами являє собою багатоплановий стрес для організму й є додатковим фактором ризику, особливо при зниженій загальній і місцевій неспецифічній резистентності. При ортодонтичному навантаженні на зуби процеси в кісткових тканинах, на наш погляд, йдуть не шляхом ремоделювання, а моделювання - деструкція й перебудова кістки в місцях тиску з боку зуба, який переміщується, й утворення замісного колагену із протилежної сторони зуба. При цьому повноцінний кістковий матрикс може утворюватися на базі замісного колагену тільки при нормальному рівні функціональних фізіологічних реакцій в організмі, тобто при нормальному рівні неспецифічної резистентності.

Метою даної роботи було дослідження впливу різних препаратів адаптогенного й остеотропного характеру дії, використаних нами при ортодонтичному лікуванні дітей з метою нормалізації функціональних реакцій в організмі, на біофізичні параметри ротової рідини й клітин букального епітелію (КБЕ).

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

За результатами комплексних досліджень у вихідному стані 95 дітей 12-14-річного віку були розподілені на 4 групи: групи 1.1 (порівняння) та 1.2 (основна) – діти з нормальним рівнем неспецифічної резистентності і групи 2.1 (порівняння) та 2.2 (основна) – діти зі зниженим рівнем неспецифічної резистентності. Діти груп 1.1 та 2.1 (групи порівняння) отримували тільки базову терапію. Діти основної групи 1.2 отримували коригувальну терапію: до фіксації брекетів 10 днів препарат «Кверцетин» (адаптоген) по 2 г. на добу; через 1 місяць після фіксації брекетів протягом 4 тижнів препарат «Глюкозамін» (стимулятор білкового обміну) по 1,5 г. на добу, препарат «Кальціум Д» по 15 мл на добу, препарат «Цинктерал» по 2 пігулки на добу і 1 раз у 6 місяців «Кверцетин» протягом 10 днів. Діти основної групи 2.2 отримували повну комплексну терапію: до фіксації брекетів протягом 1 місяця препарат «Лецитин» (мембранотропна дія) по 5 г на добу і останні 10 днів біостимулятор «Імунотон» по 20 мл на добу; після фіксації брекетів пацієнти отримували 20

днів «Кверцетин» по 2 г на добу; через 1 місяць після фіксації протягом 4 тижнів призначали препарати «Глюкозамін», «Кальціум Д», «Цинктерал» і кожні 3 місяці протягом 10 днів «Кверцетин».

У процесі дослідження проводилась оцінка у дітей у початковому стані і в динаміці ортодонтичного лікування довірчого інтервалу коливань рН ротової рідини в окремих її пробах [3], а також зарядовий стан КБЕ – відсоток електрофоретично-рухомих ядер [10], амплітуди зміщення в електричному полі ядер та плазмолем і їх відношення [2,4].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Стабільність рН ротової рідини залежить від рівня функціональних реакцій у порожнині рота і в організмі, які забезпечують її гомеорезис, і є одним із репрезентативних показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і у порожнині рота зокрема. [3,4].

Проведені у вихідному стані дослідження стабільності рН ротової рідини показали, що довірчий інтервал коливань рН у групах 1.1 і 1.2 виявився у 2,3 раза меншим, ніж у групах 2.1 і 2.2, що свідчить про знижений рівень в останніх функціональних реакцій, відповідальних за гомеорезис. Тому в роботі оцінювалась ефективність, з вказаної точки зору, як попередньої профілактики, (до фіксації брекетів) так і профілактичного комплексу, який використовувався протягом всього періоду ортодонтичного лікування. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Отримані дані свідчать про те, що базова терапія, проведена у групах порівняння 1.1 і 2.1, виявилась неспроможною загальмувати зростання довірчого інтервалу коливань величин рН після фіксації ортодонтичного апарату. Проведення коригувальної профілактичної терапії в основній групі 1.2 (норма неспецифічної резистентності) дозволило частково знизити стресову дію ортодонтичного апарату. У той же час запропонована комплексна терапія профілактики ускладнень, які пов'язані з ортодонтичним лікуванням, дозволяє уже на підготовчому етапі знизити величину  $\Delta pH$  на 40% ( $p < 0,03$ ), а через 6 місяців після фіксації брекетів вона була у 2,14 раза меншою, ніж у вихідному стані, і у 2,6 раза менше, ніж у групі порівняння 2.1. ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про те що використання профілактичного комплексу дозволяє в основній групі дітей (група 2.2, знижена неспецифічна резистентність) нормалізувати цілу низку функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі, які підтримують стабільність рН ротової рідини.

**Усереднені показники довірчого інтервалу коливань величини рН ротової рідини у дітей в динаміці ортодонтчного лікування ( $\Delta$ рН)**

Групи Терміни дослідження	Нормальний рівень реакцій		Низький рівень реакцій	
	1.1.Група порівняння n = 22	1.2.Основна група n = 23	2.1.Група порівняння n = 25	2.2.Основна група n = 25
Вихідний	0,13±0,02	0,13±0,02 p <sub>1</sub> >0.1	0,30±0,03	0,30±0,02 p <sub>2</sub> >0.1
Перед фіксацією	0,13±0,02	0,11±0,02 p <sub>1</sub> >0.1	0,27±0,02	0,18±0,02 p <sub>2</sub> <0.03
Через 1 міс. після фіксації	0,17±0,02	0,14±0,02 p <sub>1</sub> >0.1	0,32±0,03	0,15±0,02 p <sub>2</sub> <0.02
Через 3 міс. після фіксації	0,16±0,02	0,13±0,02 p <sub>1</sub> >0.1	0,35±0,02	0,15±0,02 p <sub>2</sub> <0.001
Через 4 міс. після фіксації	0,17±0,02	0,16±0,02 p <sub>1</sub> >0.1	0,34±0,02	0,14±0,02 p <sub>2</sub> <0.001
Через 6 міс. після фіксації	0,20±0,02	0,16±0,02 p <sub>1</sub> >0.1	0,36±0,02	0,14±0,02 p <sub>2</sub> <0.001

Примітка: p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінності результатів груп 1.1 та 1.2 p<sub>2</sub> – показник достовірності результатів груп 2.1 та 2.2

Загальний зарядовий стан клітин букального епітелію (КБЕ), що включає в себе електрофоретичну рухомість ядер і плазмолем клітин, амплітуди електрофоретичного зміщення їх у зовнішньому електричному полі і співвідношення амплітуд зміщення плазмолем ядер корелює із імунним статусом і також є репрезентативною характеристикою рівня функціональних реакцій в організмі і порожнини рота зокрема [2,4,6].

Зарядовий стан ядер і плазмолем КБЕ є репрезентативним показником стану клітинного метаболізму не тільки у букальному епітелії, але і для організму в цілому, який визначає рівень адаптаційно-компенсаторних реакцій. Переважна більшість ортодонтчних апаратів викликає адекватну стресу реакцію, що супроводжується зміною заряду ядер і плазмолем у першу чергу в КБЕ.

Результати оцінки зарядового стану КБЕ у процесі ортодонтчного лікування дітей наведено в таблиці 2.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що базова терапія у групах порівняння 1.1 і 2.1 і у коригувальної терапії у групі 1.2, проведені перед фіксацією брекет-систем, до достовірних змін зарядових параметрів КБЕ не привели. Натомість прийом протягом місяця лецитину і 10 днів імунонотону дітьми із зниженою неспецифічною резистентністю (група 2.2) на підготовчому етапі перед фіксацією брекетів привів до збільшення числа рухомих ядер КБЕ на 17%, амплітуди їх електрофоретичного зміщення на 25%, амплітуди зміщення плазмолем у 2.1 раза, а відношення амплітуд зміщення плазмолем і ядер

A<sub>пл</sub>/A<sub>я</sub>, що характеризує стан клітинного метаболізму і рівень клітинних адаптаційно-компенсаторних реакцій, збільшилось в 1,7 раза і наблизилось до фізіологічної норми.

Фіксація незнімного ортодонтчного апарату у дітей супроводжується больовими і психологічними реакціями, підвищенням навантаженням на кісткові тканини і зуби, погіршенням гігієни порожнини рота, запальними процесами у тканинах пародонта. Тому при нормальному рівні неспецифічної резистентності і відповідно нормальному рівні адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі реакція клітин на стрес починається із виходу з ядра у цитоплазму молекул РНК і при необхідності ДНК, у результаті чого ядро клітини набуває негативного електричного заряду і може зміщуватись у зовнішньому електричному полі. Причому, чим вище рівень неспецифічної резистентності, тим швидше перебіг цієї «стресової» реакції на клітинному рівні. При порушених функціональних реакціях в організмі така реакція на стрес може бути відсутньою, що ми і спостерігаємо у дітей групи порівняння 2.1.

У дітей основної групи 2.2 під дією комплексної терапії зростає заряд ядер КБЕ із збільшенням амплітуди їх зміщення і посиленням метаболізму у клітинах, що приводить до поступового зростання і заряду плазмолем і свідчить про покращення функціонального стану їх фосфоліпідного шару. У результаті цього відношення амплітуд зміщення плазмолем і ядер (і відповідно їх зарядів) наближується до фізіологічної норми (1,75-2,0), при якій клітини працюють з малими втратами енергії і знаходяться у

стані з низькою ентропією, що характерно для стану високої неспецифічної резистентності. Як видно з отриманих даних (табл. 2), стан КБЕ, близький до нормального фізіологічного, у дітей основної групи 2.2 зберігається і через 6 місяців після фіксації ортодонтичного апарату і достовірно відрізняється від відповідних показників

групи порівняння 2.1. Зарядові показники КБЕ дітей із нормальним рівнем неспецифічної резистентності групи порівняння 1.1 (базова терапія) і основної 1.2 (коригувальна терапія) достовірно не відрізняються на усіх етапах спостереження і наближаються до фізіологічного рівня.

Таблиця 2

**Процент електрофоретично рухомих ядер КБЕ, амплітуди зміщення ядер і плазмолем і їх відображення в динаміці ортодонтичного лікування дітей**

Терміни обстеження	Показники	Нормальний рівень реакцій		Низький рівень реакцій	
		1.1. Група порівняння n = 22	1.2. Основна група n = 23	2.1. Група порівняння n = 25	2.2. Основна група n = 25
Вихідний	Рухомість ядер %	45	45	27	27
	A <sub>я</sub> , мкм	2,1±0,3	2,1±0,3 p <sub>1</sub> >0.1	1,4±0,2	1,4±0,2 p <sub>2</sub> >0.1
	A <sub>пл</sub> , мкм	4,1±0,3	4,1±0,3 p <sub>1</sub> >0.1	1,5±0,2	1,5±0,2 p <sub>2</sub> >0.1
	A <sub>пл</sub> /A <sub>я</sub>	1,95±0,15	1,95±0,15 p <sub>1</sub> >0.1	1,07±0,18	1,07±0,18 p <sub>2</sub> >0.1
Перед фіксацією	Рухомість ядер %	47	49	30	44
	A <sub>я</sub> , мкм	2,2±0,3	2,2±0,3 p <sub>1</sub> >0.1	1,5±0,2	1,75±0,2 p <sub>2</sub> >0.1
	A <sub>пл</sub> , мкм	4,1±0,3	4,2±0,3 p <sub>1</sub> >0.1	1,6±0,2	3,17±0,2 p <sub>2</sub> <0.001
	A <sub>пл</sub> /A <sub>я</sub>	1,86±0,14	1,90±0,15 p <sub>1</sub> >0.1	1,06±0,14	1,81±0,15 p <sub>2</sub> <0.001
Через 1 міс. після фіксації	Рухомість ядер %	52	53	26	60
	A <sub>я</sub> , мкм	2,28±0,3	2,33±0,2 p <sub>1</sub> >0.1	1,68±0,2	2,29±0,2 p <sub>2</sub> <0.03
	A <sub>пл</sub> , мкм	4,0±0,3	4,2±0,3 p <sub>1</sub> >0.1	1,6±0,2	4,1±0,3 p <sub>2</sub> <0.001
	A <sub>пл</sub> /A <sub>я</sub>	1,75±0,15	1,80±0,15 p <sub>1</sub> >0.1	0,95±0,1	1,79±0,15 p <sub>2</sub> <0.001
Через 3 міс. після фіксації	Рухомість ядер %	48	51	28	52
	A <sub>я</sub> , мкм	2,35±0,3	2,38±0,2 p <sub>1</sub> >0.1	1,59±0,12	2,16±0,2 p <sub>2</sub> <0.003
	A <sub>пл</sub> , мкм	4,0±0,3	4,2±0,2 p <sub>1</sub> >0.1	1,64±0,12	4,0±0,2 p <sub>2</sub> <0.001
	A <sub>пл</sub> /A <sub>я</sub>	1,70±0,12	1,80±0,10 p <sub>1</sub> >0.1	1,03±0,15	1,85±0,14 p <sub>2</sub> <0.001
Через 6 мес. після фіксації	Рухомість ядер %	44	47	29	49
	A <sub>я</sub> , мкм	2,34±0,2	2,33±0,2 p <sub>1</sub> >0.1	1,58±0,12	2,20±0,2 p <sub>2</sub> <0.01
	A <sub>пл</sub> , мкм	4,1±0,2	4,2±0,2 p <sub>1</sub> >0.1	1,55±0,12	4,1±0,3 p <sub>2</sub> <0.001
	A <sub>пл</sub> /A <sub>я</sub>	1,75±0,11	1,80±0,10 p <sub>1</sub> >0.1	0,97±0,10	1,86±0,10 p <sub>2</sub> <0.001

Примітки: p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінності результатів груп 1.1 та 1.2, p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінності результатів груп 2.1 та 2.2

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність обов'язкового застосування адаптогенних та остеотропних препаратів у про-

цесі ортодонтчного лікування дітей із зниженою неспецифічною резистентністю.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боловина Я.П. Эффективность комплексного лечения детей 8-12 лет с сужением верхней челюсти и затрудненным носовым дыханием: Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2002. – 23с.
2. Деньга О. В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 450-452.
3. Деньга О.В., Деньга Э.М., Левицкий А.П. Модифицированный рН-тест смешанной слюны для экспресс-оценки кариесогенной ситуации: [информ. листок]. – Одесса, 1996. – 10с.
4. Деньга О.В., Деньга Э.М. Интегральная экспресс-оценка уровня функциональных реакций в полости рта у детей // Вісник стоматології. – 2003. – № 5, Спец. вип. – С. 130-148.
5. Дистель В. А., Сунцов В. Г., Вагнер В. Д. Зубочелюстные аномалии и деформации. - М.; Н. Новгород: 2001. - 102с.
6. Куцевляк В.Ф., Денисова Е.Г. Электрофоретическая активность клеток буккального эпителия и местный иммунитет полости рта // Вісник стоматології. – 1999. – №4. – С.54–55.
7. Морфометрические и функциональные особенности челюстно-лицевой области у пациентов с гнатической формой мезиальной окклюзии в возрасте 18-25 лет / Чепик Е.А., Тугарин В.А., Топольницкий О.З., Персин Л.С. // Стоматолог. – 2007. – №7. – С.15-22.
8. Ортопедическая стоматология / Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н. Н., Бычков В. А., Аль-Хаким А. - Смоленск: СГМА, 2000. - 506с.
9. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии / Под ред. Ф.Я. Хорошилкиной. – М.: Медицина, 1999. – 800 с.,
10. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека // Лабораторное дело. – 1986. – № 7. – С. 404-406.
11. Stahl F., Grabowsk R.i., Wigger K. . Epidemiological significance of Hoffmeister's genetically determined predisposition to disturbed development of the dentition // J. Orofacial Orthopedics. – 2003. – Vol. 64, N 4. – P. 243.



УДК 612.661-055.25

*В.Н. Шевченко*

### ДИНАМІКА ФІЗИЧНОГО ТА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ДІВЧАТ З ІНВЕРТОВАНИМ ПУБЕРТАТОМ

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України»  
м. Харків*

**Ключові слова:** дівчата, інвертований пубертат, фізичний розвиток, статевий розвиток  
**Key words:** girls, inverted puberty, physical development, sexual development

**Резюме.** На старте пубертата при порушенні послідовності появи вторинних статевих ознак (інвертований пубертат – ИП) всі основні антропометричні параметри у дівчаток значно нижче аналогічних у їх ровесниць з класичною схемою пубертата (КП). Щорічний приріст цих параметрів при ИП подовжується на 2 роки, а до 14 років дівчатка з ИП доганяють своїх ровесниць з КП за масою тіла, окружністю талії, бедер, шириною тазу і опережають за довжиною тіла і шириною плечей. При ИП на 1 рік відстають строки початку формування молочної залози, а в 12-14 років в три рази рідше, ніж при КП, відзначається наявність менструацій, і затримується становлення ритмічності менструального циклу.

**Summary.** At the onset of puberty in disorders of sequence in appearance of secondary sexual characters (inverted puberty - IP) all the main anthropometric parameters in girls are significantly lower as compared to similar parameters in age-matched girls with classic puberty pattern (CP). Annual increase in these parameters in IP is 2 years longer, and by the age of 14

years such girls catch up with age-matched CP girls in body weight, waist and thighs circumference, pelvis width and lag behind, regarding height and shoulders width. In IP, terms of mammary gland formation lag behind for about a year, at the age of 12-14 years menstruation onset is observed 3 times less frequently, and formation of menstrual cycle rhythm is delayed.

В останні десятиліття розпізнавання ендокринзалежних порушень репродуктивної системи покращилось не тільки серед дорослого населення, але і серед дітей. Одним із прикладів успіхів у педіатрії є наукові відкриття в етіології, патогенезі і розробці ранньої профілактики метаболічних порушень при передчасному пубархе у дівчаток (початок статевого розвитку з лобкового обволосіння у віці до 8 років) [4, 6]. Дані про інвертований пубертат, тобто маніфестації ізольованого пубархе у фізіологічні терміни (8-12 років), в літературі вкрай недостатні [5].

Раніше нами вивчена частота інвертованого пубертата серед дівчаток 8-12 років, яка складає в середньому 7,6% [2].

У світлі доведеного високого ризику трансформації ізольованого пубархе в синдром полікістозних яєчників з його грізними метаболічними зрушеннями абсолютно очевидна необхідність всебічного подальшого вивчення синдрому «інвертованого» пубертата [3].

Метою нашої роботи було вивчення 6-річної динаміки показників фізичного і статевого розвитку у дівчаток з інвертованим пубертатом.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Простежена вікова динаміка основних антропометричних показників і показників статевого розвитку у 66 дівчаток з інвертованим пубертатом (ІП – основна група), яким на початку

дослідження було 8-12 років. У динаміці 6-річного спостереження вивчалися довжина і маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), співвідношення обводу талії і стегон (ОТ/ОС), ширина плечей – Distantia tuberculum majus (ШП), ширина тазу – Distantia trochanterica (ШТ), співвідношення ширини плечей і тазу (ШП/ШТ)). Порівняння проводилося з результатами аналогічного обстеження 371 дівчинки з класичним початком пубертату (КП – контрольна група).

Достовірність розбіжностей показників у порівнюваних групах визначалась із застосуванням критеріїв Стьюдента (t) та кутового перетворення Фішера (φ).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено (рис.1), що по довжині тіла дівчинки з ІП у 8 років відстають від перевісниць із КП у середньому на 6,4 см – (125,0±3,05) см. і (131,4±1,44) см. відповідно (p<0,05). За період з 8 років до 14 років довжина тіла при ІП збільшується на 27,6%, при КП – тільки на 18,4% (Pφ<0,05). У результаті прискорення в порівнянні з КП приросту довжини тіла в дівчаток з ІП значення цього параметру в 12-13 років зрівнюються із значеннями дівчаток з КП, а в 14 років стають достовірно більшими - (159,5±0,5) см і (155,6±1,79) см відповідно (p<0,05).

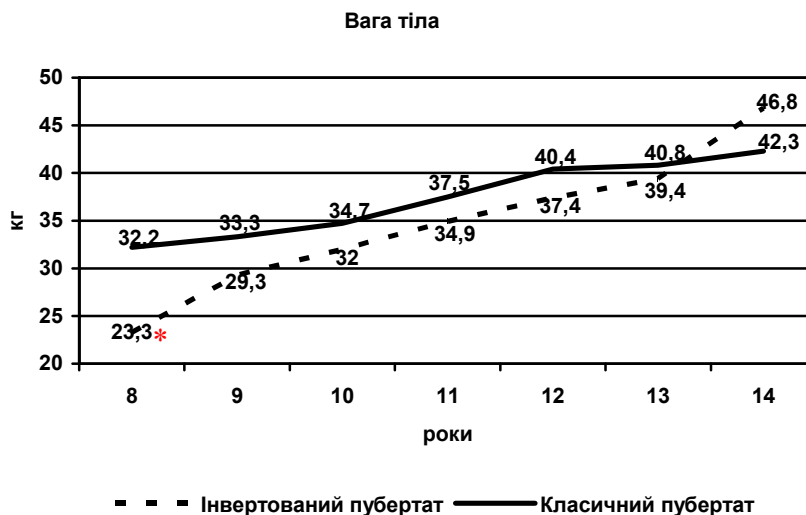


Рис. 1. Вікова динаміка довжини тіла у дівчат з інвертованим пубертатом та класичним пубертатом

Примітка: \* - P<0,05

У дівчаток з ІІ швидшими темпами збільшується і маса тіла (рис.2) – з 8 років до 14 років при ІІ маса тіла подвоюється, а при КІ збільшується лише на третину (надбавка маси тіла при ІІ- +100,9%, при КІ - +31,4%;  $P < 0,03$ ) і до 14 років вже на 4,5 кг перевищує середню

масу тіла при КІ. Така вікова динаміка довжини і маси тіла приводить до значного збільшення ІМТ в основній групі (на 23,5% - з  $(14,9 \pm 0,5)$  кг/м<sup>2</sup> до  $(18,4 \pm 1,1)$  кг/м<sup>2</sup>) і деякого його зниження (з  $(18,7 \pm 0,8)$  кг/м<sup>2</sup> до  $(17,4 \pm 0,5)$  кг/м<sup>2</sup>) у контрольній групі.



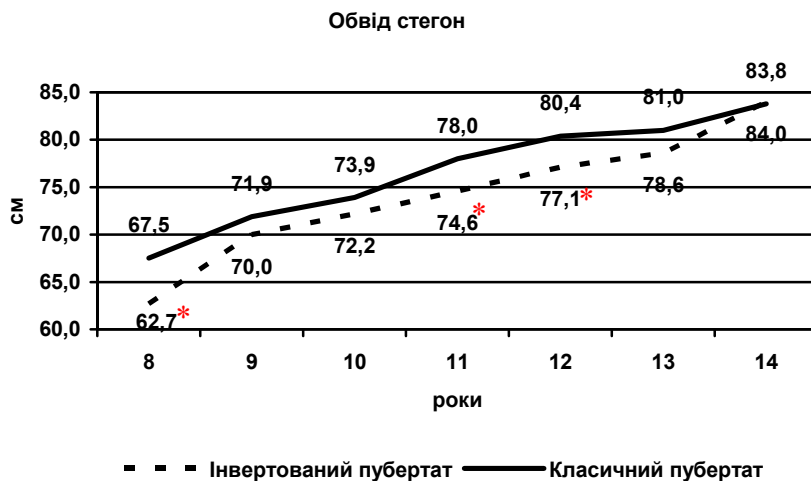
**Рис. 2. Вікова динаміка маси тіла у дівчат з інвертованим та класичним пубертатом**

Примітка: \* -  $P < 0,05$

До 12 років у дівчаток з ІІ ОС менший, ніж у їх перевищень з КІ (рис.3), з вирівнюванням значень даного показника в 13 і 14 років. ОТ при ІІ менше цього показника при КІ тільки в 8 років –  $(51,7 \pm 0,9)$  см і  $(57,1 \pm 1,0)$  см відповідно ( $p < 0,001$ ). При цьому тільки в 12 років співвідношення ОТ/ОБ у дівчаток з ІІ має достовірно більші значення, ніж при КІ ( $0,80 \pm 0,012$  і  $0,77 \pm 0,004$  відповідно;  $p < 0,05$ ).

морфологічних проявів гіперандрогенії відносяться широкі плечі і формування за рахунок цього атлетичного типу статури. При вивченні вікової динаміки ІІІ відмічено, що до 12 років цей показник у дівчаток обох груп однаковий, а в 13 і 14 років дівчинки з ІІ мають достовірно вищі значення ІІІ (в 13 років ІІ  $33,8 \pm 0,4$  см і КІ  $32,8 \pm 0,3$  см,  $p < 0,05$ ; у 14 років –  $34,5 \pm 0,29$  см і  $33,5 \pm 0,31$  см відповідно,  $p < 0,05$ ).

Загальноновизнаним є той факт, що до сомато-



**Рис. 3. Вікова динаміка обводу стегон у дівчат з інвертованим та класичним пубертатом**

Примітка: \* -  $P < 0,05$

Зовнішні розміри таза в дівчаток основної групи мають менші значення у порівнянні з контрольною групою до 12 років, а в 13 і 14 років досягають значень контрольної групи.

При вивченні особливостей фізичного розвитку покровою від 8 до 14 років у дівчат до початку менструацій встановлено, що за середніми значеннями усіх показників дівчинки 13 – літнього віку при обох варіантах пубертату майже нічим не відрізняються. Але максимальні значення приросту довжини тіла в популяції припадають на 11-12 років [1], а в групі дівчаток з ІІ це спостерігається до 14 років. Тобто, у дівчаток з ІІ період максимального приросту даного показника продовжений на 2 роки. Аналогічна ситуація відноситься і до інших антропометричних показників. Це, можливо, і пояснює вирівнювання більшості параметрів фізичного розвитку в 14-річних дівчаток із класичним і інвертованим варіантами пубертату.

Відносно статевого розвитку при ІІ відмічено запізнення початку формування молочних залоз (Ма) в порівнянні з класичною схемою пубертату. Початкові стадії Ма при ІІ з'являються в середньому в (11,2±0,17) років, при КІ – на рік рашіше – в (10,4±12) років (p<0,01).

Серед дівчаток 12-14 років менструації вже мали 10% з ІІ проти 32% в контрольній групі (Рф<0,01). Нерегулярні менструації з менархе зареєстровано у 100% дівчаток з ІІ і тільки у 16,9% серед дівчаток контрольної групи (Рф<0,01). Це опосередковано вказує на те, що до 15 років при ІІ частка дівчаток із первинною аменореєю може бути вищою, ніж при класичній схемі пубертату, та на вірогідність більшої частоти розладів менструальної функції в майбутньому.

Нами проведено анкетування 130 дівчат і жінок у віці від 15 до 43 років. Серед 20-43 літніх опитаних тільки 30%, а в 15-19 років лише половина пам'ятають, в якому віці і в якій послідовності у них з'явилися вторинні статеві ознаки. Отримані результати ставлять під сумнів

достовірність відновлення в пам'яті віку початку розвитку вторинних статевих ознак і, тим більше, послідовності їх появи.

Таким чином, виявлені особливості фізичного і статевого розвитку дівчаток з ІІ і низькою інформативністю ретроспективного анамнезу визначає актуальність створення програми скринінгу порушень статевого розвитку, починаючи з дитячого віку, для своєчасної корекції порушень і збереження репродуктивного потенціалу в майбутньому. При цьому важлива інформованість лікарів різних спеціальностей про клінічну різноманітність проявів порушення статевого дозрівання дітей, що так само сприятиме ранньому виявленню і лікуванню дівчаток з порушеннями функції репродуктивної системи.

## ВИСНОВКИ

1. На початку періоду статевого дозрівання дівчатка з інвертованим пубертатом відрізняються від одноліток із класичною схемою пубертату достовірно нижчими показниками основних антропометричних показників, але мають більші темпи приросту основних параметрів фізичного розвитку з продовженням періоду максимального їх приросту на 2 роки. Дефіцит маси тіла у дівчаток на старті пубертату є прогностично несприятливим преморбідним фоном для становлення функції репродуктивної системи.

2. У дівчаток з ІІ на 1 рік затримується початок формування молочних залоз і в три рази рідше відмічається наявність менструацій у віці 12-14 років.

3. Низька інформативність даних ретроспективного анамнезу, вирівнювання основних показників фізичного розвитку у дівчаток до 13-14 літнього віку, доведена в світовій науці патологічність ізольованого пубархе ще раз підкреслюють необхідність залучення дільничних педіатрів, сімейних і шкільних лікарів до щорічної реєстрації розвитку вторинних статевих ознак у дівчаток, починаючи з 8 років.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина – М.: 1998. – 287с.
2. Левенец С.А., Шевченко В.Н. Частота инвертированного пубертата среди девочек и их антропометрические характеристики // Здоровье женщины.- 2007.- №3.- С. 126-127.
3. Малявская С.И. Изолированное пубархе у девочек // Проблемы эндокринологии.- 2004.- №5.- С.14-17.
4. Шестакова М.В. Устранение инсулинорезистентности – основа лечения и профилактики сахар-

ного диабета 2 типа // Рос. мед. журнал.- 2004.- Т. 12, № 23.- С.

5. Шилин Д.Е. Метаболический синдром при гиперандрогении у девочек (лекция) // www.medlinks.ru./ art/2486.html/. – 13.12.2006

6. Insulin Sensitization for Girls with Precocious Pubarche and with Risk for Polycystic Ovary Syndrome: Effects of Prepubertal Initiation and Postpubertal Discontinuation of Metformin Treatment/ Lourdes Ibáñez, Carme Valls, Maria Victoria Marcos et al. // Clin. Endocrinol. Metab.- 2004.- N 9.- P.-4331-4337.

УДК 504.42:771.71

*М.М. Надворний,  
Л.Й. Ковальчук*

*Одеський державний медичний університет*

**Ключові слова:** вода морська, якість

**Key words:** sea water, quality

## ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ МОРСЬКОЇ ВОДИ

**Резюме.** Целью исследования была оценка информативности санитарно-химических и санитарно-бактериологических показателей качества морской воды в зонах рекреационного водопользования. При анализе результатов экспертной оценки установлено, что преобладающее большинство экспертов считали наиболее информативными показатели титр ЛПКП и БСК5. Факторный анализ позволяет рассматривать наряду с вышеприведенными также содержание в морской воде аммиачных соединений. Натурные исследования показали, что пляжный материал в зоне увлажнения является более информативным относительно эколого-гигиенической ситуации, чем традиционные показатели. Установлено, что показатели индекса ЛПКП в морской воде и пляжном материале достаточно тесно коррелировали между собой ( $r_s=0.61$   $p<0,01$ ). Это позволяет использовать данные, полученные при исследовании пляжного материала в зоне увлажнения, для непрямо́й оценки состояния морской воды. Приведенные данные подтверждают целесообразность использования при мониторинге качества морской воды пляжного материала в зоне увлажнения и дополнительного забора проб в зоне взбалтывания морской воды.

**Summary.** The study was aimed to informative value of the sanitary-chemical and sanitary-bacteriological indices of the sea water quality in the zones of recreation water use. The analysis of the expert evaluation results demonstrated, that the majority of experts consider the indices of BOD5 and CGB to be the most informative ones. However, ANOVA produced evidence that the ammonia content is also a valuable indicator. Nature experiments showed that the material taken from the beach in the moisturized area is more informative than the traditional indices with regard to ecologic-hygienic situation. There was found out that CGB indices in the sea water and material taken from the beach correlated significantly ( $r_s=0.61$   $p<0,01$ ). This allows to use data, received during the examination of this material in the moisturized zone for indirect evaluation of the sea water quality. The results confirmed that for monitoring of the sea water quality it is expedient to investigate the material taken from the beach in the zone of moisturizing and additional samples in the zone of seawater muddying.

З усіх східноєвропейських країн Україна найбільш багата на курортні ресурси, як кліматичні, так і бальнеологічні [2, 5, 8]. Не є винятком і Північно-Західне Причорномор'я, де впродовж десятиліть склалася розгорнена мережа рекреаційно-профілактичних, реабілітаційних і лікувальних курортів. Втім, за рівнем епідеміологічної та токсикологічної безпеки, рівнем сервісу не всі українські морські курорти відповідають європейським і світовим нормам, що зумовлює їх низьку привабливість для іноземних громадян [1, 2].

Антропогенне навантаження на зони рекреації зумовлює їх деградацію та денатурацію, змінює економічну рівновагу та, зрештою, може призводити до знищення високоцінних рекреаційних ресурсів. У зв'язку з цим оцінка якості морської води у районах рекреаційного водокористування має надзвичайно велике значення. В останні роки

у зв'язку з гармонізацією вітчизняного санітарного законодавства до загальносвітових вимог дещо розширився перелік показників, які аналізуються фахівцями при проведенні оцінки еколого-гігієнічної безпеки. Так, поряд із ЛПКП оцінці підлягає вміст фекального стрептокока (ентерокока), що дозволяє більш чітко визначити джерела забруднення [3, 4]. Однак точки відбору проб та їх періодичність, як і раніше, регламентуються документами, розробленими 20-30 років тому.

Слід зазначити, що питанню інформативності різних показників якості морської води фахівці практично не приділяли уваги. Втім, зважаючи на різноманітність та вірогідність процесів, які перебігають у морській воді, є доцільним визначити, які з використовуваних методик є найбільш інформативними.

Метою дослідження була оцінка інформатив-



ності санітарно-хімічних та санітарно-бактеріологічних показників якості морської води у зонах рекреаційного водокористування.

#### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведені на узбережжі Одеської затоки протягом 2006-2008 р.р. Крім того, були зібрані, проаналізовані і статистично оброблені матеріали водної інспекції, санепідемстанцій і гідрометслужби за 2000-2008 роки. Всього було проаналізовано 9600 проб морської води, які у всіх створах відбиралися в трьох точках: у 2-3 метрах від берега (зона купання дітей), у 25-30 метрах (зона купання дорослих) і 40 метрах (у хвилелому) від берега. Перші дві точки характеризують зону інтенсивного водокористування. Пляжний матеріал досліджувався в трьох шарах: I - поверхневий, 2 - 0,2 метра від поверхні, 3-0,5 метра від поверхні. Додатково відбирали проби пляжного матеріалу у зоні зволоження (захлисту прибіжною хвилею), а також проби морської води на відстані 1 м від урізу води.

Для оцінки якості морського середовища визначалися наступні фізико-хімічні показники: азотміські речовини, рН, хлориди, окиснюваність, розчинений кисень, БСК<sub>5</sub>, температура, прозорість. Із бактеріологічних показників визначали мікробне число і ЛПКП титр, вміст ентерококів. У пробах пляжного піску, узятих на різній глибині, визначили мікробне число і колі-титр.

Географічне розташування пляжів було таким, що при відсутності локальних впливів усі вони знаходилися приблизно в однакових умовах (метеорологічні фактори, згонні і нагонні вітри, течії, відсутність неорганізованого теригенного стоку), що забезпечило порівнюваність одержаних результатів.

Для попередньої оцінки інформативності різних показників якості морської води була проведена евалюація їх значущості методом експертних оцінок "Дельфі" [7]. Для цього 40 фахівцям санітарно-епідеміологічної служби та служби екологічного моніторингу були запропоновані стандартні опитувальні листи, в яких їм пропонували за 10-бальною шкалою оцінити значущість тих чи інших параметрів для санітарного стану акваторії. Результати експертної оцінки наведені у формі Me (25%; 75%), де Me – медіана, 25% і 75% - відповідно значення 1-го і 3-го квантилів. Як додатковий референтний критерій використовували показники, рекомендовані чинним ДСанПіном [4].

Враховуючи складний характер процесів самоочищення у зонах морського рекреаційного

водокористування, провідним методом статистичного аналізу був обраний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), який проводили у відношенні як ізольованих, так і комбінованих ознак, за допомогою програмного забезпечення Statistica 5.5

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі результатів експертної оцінки встановлено, що переважна більшість експертів вважали найбільш інформативними показники титр ЛПКП і БСК<sub>5</sub> (табл. 1).

Таблиця 1

#### Результати експертної оцінки значущості показників еколого-гігієнічної безпечності морської води у зоні рекреаційного водокористування

Показник	Me (25%;75%)
рН	0,35 (0,31; 0,38)
Амонійний азот, мг/л	0,70 (0,60; 0,80)
Азот нітратів, мг/л	0,6 (0,52; 0,69)
Окиснюваність, мг О <sub>2</sub> /л	0,75 (0,7; 0,8)
Лужність, мг/л	0,5 (0,4; 0,5)
Хлориди, мг/л	0,44 (0,4; 0,48)
Розчинений кисень, мг О <sub>2</sub> /л	0,71 (0,6; 0,8)
БСК <sub>5</sub> , мг О <sub>2</sub> /л	0,85 (0,8; 0,9)
Мікробне число, КУО/мл	0,67 (0,62; 0,72)
Колі-титр, мл	1,0

Для визначення ділянок прибережної смуги з оптимальними еколого-гігієнічними характеристиками нами проводилося дослідження якості морської води за межами імпактної зони існуючих місцевих джерел забруднення, а саме на пляжах "Золотий берег" (16 станція Великого Фонтану), пляжу розважального комплексу на 13-й станції Великого Фонтану, пляжу дитячого санаторію "Зелена гірка" (дача Ковалевського), пляжів Чорноморка та Лузанівка та пляжу дитячого оздоровчого центру "Молода гвардія".

Як видно з таблиці 2, прозорість морської води менше 30 см відзначалася лише в районі дачі Ковалевського, Чорноморки та 16-ї станції Великого Фонтану. При цьому мінімальні значення прозорості були близькими 25 см та 26 см. Найбільш стабільною і високою була прозорість морської води в районі 13-ї станції Великого Фонтану, пляжів Лузанівка та ДОЦ "Молода гвардія". Це може пояснюватися їх віддаленістю від місць скидання стічних вод та гідроло-

гічними особливостями Одеської затоки, зокрема напрямком течій.

Сила впливу фактора віддаленості скидання стічних вод на різноманітність показників прозорості морської води складала 0,12, в генеральній сукупності ця сила може змінюватися у межах 0,05-0,19. Таким чином, сила впливу інших факторів, в т.ч. впливу морських течій, наявності берегоукріпних споруд, особливостей рельєфу прибережної смуги становить близько 0,88, що вимагає урахування наявності цих факторів при плануванні заходів із ландшафтно-географічного

переутворення та створення рекреаційних потужностей і їх пріоритетного розвитку.

Одномоментні визначення амонійних сполук у районах рекреаційного водокористування (табл. 2) виявили, що вміст їх у морській воді має суттєві коливання - від 0,01 мг/л до 0,86 мг/л. Слід відзначити, що найбільші значення були одержані на ділянках узбережжя, які є близько розташованими до місць скидання стічних вод, зокрема пляжі дачі Ковалевського, Чорноморки та 16-ї станції Великого Фонтану.

Таблиця 2

**Показники забруднення морської води в районі різних ділянок узбережжя Одеської затоки у літній період (2005-2008 рр.;  $M \pm m$ )**

Показник	Норматив	Чорноморка (n=1600)	“Зелена горка” (n=1600)	16-а станція ВФ (n=1600)	13 станція ВФ (n=1600)	Лузанівка (n=1600)	ДОЦ “Молода гвардія” (n=1600)
Прозорість, см	>30	29,4±0,2	29,2±0,2	28,0±0,2	30,0±0,2	30,3±0,1	30,3±0,1
Аміак, мг/л	0,1	0,18±0,02	0,26±0,03	0,28±0,04	0,16±0,01	0,12±0,01	0,11±0,03
Нітрити, мг/л	0,002	0,004±0,0002	0,002±0,0002	0,003±0,0002	0,001±0,0003	0,001±0,0002	0,001±0,0002
Окиснюваність, мг O <sub>2</sub> /л	4,0	2,37±0,09	2,23±0,07	2,24±0,09	2,21±0,11	2,18±0,07	2,16±0,07
БСК <sub>5</sub> , мг O <sub>2</sub> /л	3,0	1,99±0,14	2,71±0,14	2,70±0,13	1,89±0,12	1,91±0,14	1,90±0,20
СПАР, мг/л		0,6 ±0,03	0,7±0,08	0,6±0,05	0,4±0,06	0,5±0,11	0,5±0,06
Нафтопродукти, мг/л		0,2±0,03	0,2±0,03	0,2±0,03	0,2±0,03	0,2±0,03	0,2±0,03
ЗМО, КУО/мл		490±95	1200±95	1600±95	470±95	550±100	470±92
ЛПКП	5000	1100±95	1500±95	1500±95	1500±95	950±95	915±136

Віддаленість від місця скидання стічних вод впливала на вміст аміаку у морській воді з силою 0,1 (довірчий інтервал 0,03-0,17), причому найбільш потужним цей фактор був у районі пляжів 16-ї станції Великого Фонтану і Чорноморки.

Подібні закономірності були встановлені і у відношенні нітритів, вміст яких також залежав від віддаленості прибережної території рекреаційного призначення від основних джерел локального забруднення морського середовища. Сила впливу цього фактора становила для пляжів південної частини Одеської затоки 0,11 (0,02-0,19), а для пляжів північної частини – 0,10 (0,3-0,17).

За показником окиснюваності суттєві відмінності між різними ділянками узбережжя Одеської затоки були відсутні, проте спостерігається тенденція до зменшення значень цього показника в північних районах затоки (пляжі Лузанівка та ДОЦ “Молода гвардія”).

Високою різноманітністю відрізнялися показ-

ники БСК<sub>5</sub>. Так, у районі пляжу 13-ї станції Великого Фонтану він коливався у межах 0,3-3,97 мг O<sub>2</sub>/л, в районі пляжів дачі Ковалевського та Чорноморки в межах 1,11-2,83 мг O<sub>2</sub>/л, а на пляжі ДОЦ “Молода гвардія” від 0,3 до 2,2 мг O<sub>2</sub>/л.

Значною амплітудою коливань значень характеризувалися також показники ЗМО та ЛПКП, причому рівні мікробного обсіменіння були найбільш високими в акваторії пляжів, близько розташованих до місць скидання міських каналізаційних стоків (пляжі 16-ої станції Великого Фонтану, дачі Ковалевського та Чорноморки). При цьому навіть на відстані 3-3,5 км від місця скидання стічних вод спостерігалось суттєве погіршення еколого-гігієнічної ситуації та рекреаційної якості прибережної смуги моря.

В районах періодичного поверхневого стоку при нагонних явищах обсіменіння ЛПКП пляжного матеріалу (зона зволоження) у декілька разів (табл. 3) перевищує рівень обсіменіння

навіть при згонних явищах. Так, у районі скидання ливневих вод при згонних явищах індекси ЛПКП були близько  $500 \pm 25$ , тоді як при нагонних вони зростали на порядок ( $5500 \pm 240$ ), що у п'ять разів вище аналогічного показнику у морській воді.

Таблиця 3

**Санітарний стан морської води і піску у зонах рекреаційного призначення**

Показник	ЗМЧ		ЛПКП	
	вода	пісок	вода	пісок
М	49,5	4250	3000	5500
m	0,8	1370	610	2250
$\sigma$	5,07	2750	1220	4500
$c_v$	10,4	64,7	40,6	81,8

Таким чином, пляжний матеріал у зоні зволоження є більш інформативним відносно еколого-гігієнічної ситуації, що дозволяє рекомендувати оцінку цього показника при проведенні комплексного обстеження пляжів рекреаційного призначення.

Слід зазначити, що показники індексу ЛПКП у морській воді та пляжному матеріалі досить тісно корелювали між собою ( $r_s=0.61$   $p<0,01$ ). Це дозволяє використовувати дані, одержані при дослідженні пляжного матеріалу у зоні зволоження, для непрямої оцінки стану морської води.

**ПІДСУМОК**

Наведені дані підтверджують доцільність використання при моніторингу якості морської води досліджень пляжного матеріалу у зоні зволоження і додаткового відбору проб у зоні скаламучення морської води (на відстані 1 м від урізу води). Найбільш інформативними показниками є ЗМО, індекс ЛПКП і БСК5.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ганикіна С.О., Ковальчук Л.Й., Швалова Л.В. Гігієнічна оцінка морського середовища у районі Одеської затоки // Довкілля та здоров'я. 2007. - №2(41) – С. 33-36.
2. Гігієнічна оцінка біогеохімічних аномалій в районах морського водокористування населення / В.О. Колоденко, М.М. Надворний, Л.Г. Засипка та ін. – Одеса: ОКФА, 2001. – 160 с.
3. Ковальчук Л.Й. Гігієнічна оцінка берегоукріпних і пляжоутворюючих комплексів // Вісник Одеської державної академії будівництва та архітектури. Частина I. – Одеса, 2008. - С. 125-130.
4. Санитарные правила и нормы охраны прибрежных вод и морей от загрязнения в местах использования населения: СанПиН № 4631 – 88. - М.: МЗ СССР, 1988. - 16с.
5. Санітарно-гігієнічний стан і рекреаційні властивості північно-західної частини Чорного моря / В.О. Колоденко, М.М. Надворний, П.С. Ніков, Ю.С. Руденко // Одеський медичний журнал. - 2002. – №3. – С. 93-96.
6. Golubatnikov N.I. Problems of medical, hygienic and ecological safety in the system of sanitary supervision for marine transport of Ukraine // Maritime medicine: A Global Challenge: Proc. of 8<sup>th</sup> International symposium of maritime health. – City of Rijeka, 2005. – P. 19-20.
7. Mullen P.M. Delphi: myths and reality // J. Health. Organ. Manag. – 2003 – Vol. 17, N1. – P. 37-52.
8. Ruyter K.W. Forskning pa barn // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2004 – Vol. 124, N 13-14. – P. 1825-1826.



УДК 612.6:615.9:547.295.9

О.Є. Левченко

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОДРАЗНЮЮЧОЇ РЕЧОВИНИ МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ

Українська військово-медична академія  
м. Київ

**Ключові слова:** отруйні речовини подразнюючої дії, морфолід пеларгонової кислоти, ембріотоксичність

**Key words:** irritating agents, pelargonic acid morpholide, embryotoxicity

**Резюме.** В статті приведені і оцінені параметри ембріотоксичності морфоліда пеларгонової кислоти (МПК) при його пероральному введенні білим крысам в різні періоди їх вагітності в дозі 1/40 LD<sub>50</sub>. Сделан вывод об отсутствиі ембриолетальной и тератогенной активности МПК. В то же время, чувствительность плодов к токсичному действию МПК оказалась большей в первой половине беременности, нежели во второй.

**Summary.** In the article the parameters of embryotoxicity of pelargonic acid morpholide (PAM) in its peroral introduction in the dose of 1/40 LD<sub>50</sub> to the white rats in different periods of their pregnancy are presented and assessed. A conclusion about absence of embryoethal and teratogenic activity of PAM is made. At the same time, the sensitivity of fetuses to the toxic action of PAM proved to be greater in the first half of pregnancy, than in the second.

Завдяки Конвенції про заборону хімічної зброї, до якої приєдналась і Україна, створені міжнародні правові, організаційні та технологічні механізми суттєвого підвищення ефективності протихімічної безпеки і системи захисту від високотоксичних отруйних речовин [10]. Особливістю речовин подразнюючої дії є як раз їх широке використання підрозділами правоохоронних відомств і структур з метою припинення масових безпорядків, а також окремими особами з метою самозахисту [4, 7]. Такий аспект застосування подразнюючих речовин (ПР), ефекти ураження котрими є зворотними, не заборонений зазначеною Конвенцією, але при умові низької токсичності ПР, відсутності шкідливих наслідків їх впливу для здоров'я. Тому всебічне вивчення токсикологічних характеристик отруйних речовин групи подразнюючих є одним із пріоритетних та актуальних серед сучасних завдань військової токсикології.

Наукових експериментальних даних про наслідки впливу ПР на організм у доступній літературі опубліковано порівняно недостатньо. Існуючі роботи, в основному, присвячені вивченню таких відомих іритантів, як CS, CR, хлорацетофенон [9]. Останніми роками перспективною виявилась ПР морфолід пеларгонової кислоти (МПК) [5], котра найбільш відповідає вимогам Конвенції, як достатньо ефективна за специфічними властивостями та найменш токсична при різних шляхах отруєння. Попередньо нами було зазначено [6], що за летальною токсичністю, наприклад, при гострому внутрішньоочеревинному шляху введення [8], МПК

належить до V класу - практично нетоксичних речовин.

Але уявлення про небезпеку ПР не обмежуються лише даними про гостру, найбільш сильно пошкоджуючу дію, яка швидко перебільшує межі адаптивних соматогенних здатностей організму, а збагачуються і знаннями про наслідки підгострих, хронічних впливів, у тому числі на найбільш чутливі до будь-яких фізико-хімічних факторів фізіологічні процеси та функції, до яких належить життєво важлива – репродуктивна.

Враховуючи зазначене, а також достатню стійкість в оточуючому середовищі ПР при їх застосуванні, що зумовлює можливість багатократних контактів, метою роботи було: визначити на експериментальних тваринах та проаналізувати показники ембріотоксичної активності МПК при його введенні в різні періоди вагітності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом даного дослідження стала токсичність подразнюючих отруйних речовин. Предметом дослідів була наявність ембріолетальної активності та тератогенної дії МПК при пероральному шляху введення. При цьому використано методи токсикологічні, морфологічні, статистичні. Матеріалами досліджень були лабораторні тварини (вагітні самки щурів) та ПР МПК.

Вивчення ембріотоксичної активності МПК здійснено на вагітних білих щурах в умовах введення тваринам ксенобіотику у вигляді

олійного розчину перорально в різні терміни вагітності.

На початку експерименту визначали щурів-самок зі стійким естральним циклом та в стадії проеструс підсажували з метою спарювання до щурів самців у співвідношенні 1:2. Наступна після спарювання дата виявлення наявності сперматозоїду у мазку з вагіни самки вважалась свідченням запліднення і рахувалась як перший день вагітності.

Вагітних самок розподіляли на три групи. Перша група отримувала олійний розчин МПК у перші сім діб вагітності, а друга група – починаючи з восьмої доби. При цьому використовувались дози, що дорівнювали 1/40 LD<sub>50</sub>, а саме: МПК вводили в дозі 55,3 мг/кг. Контролем служила третя група інтактних вагітних щурів, котрим перорально вводився лише розчинник. Для встановлення ембріотоксичної дії МПК тварин забивали на 20 добу вагітності.

Ембріотоксичність, складовими котрої є ембріолетальна активність та тератогенна дія, вивчали за загальноприйнятими методиками. Ембріолетальна загибель (передімплантаційна та постімплантаційна смертність) визначалась за формулами [3]. Показники тератогенної дії (маса плодів, краніо-каудальний розмір, наявність вад розвитку) визначали за методиками Dauson у модифікації А.П. Дибана та Willson у модифікації І.Р. Бариліака [1, 3].

При з'ясуванні ембріолетальної та тератогенної дії МПК на тварин оцінювали такі

показники: до- і постімплантаційну загибель плодів, вагу плодів і їх краніо-каудальний розмір, наявність вад розвитку. Підраховували кількість жовтих тіл у яєчниках, кількість місць імплантації в матці, живих і мертвих плодів (постімплантаційну загибель і місця резорбції).

Показник передімплантаційної загибелі обчислювали як різницю між кількістю жовтих тіл і кількістю місць імплантації і виражали її у відсотках до жовтих тіл, прийнятих за 100%.

Постімплантаційна загибель - різниця між кількістю місць імплантації і кількістю живих плодів, виражена у відсотках до місць імплантації, прийнятих за 100%. Показником тератогенної активності була кількість вад у відсотках до зареєстрованих плодів, прийнятих за 100%.

Плоди зважували, вимірювали краніо-каудальний розмір. З метою виявлення вад розвитку огляд плоду проводили під біокулярною лупою.

Результати досліджень піддавалися обробці методом варіаційної статистики з використанням параметричного t-критерію Стьюдента [2]. Достовірним вважалось значення  $p \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні в контрольній групі доімплантаційної загибелі (табл. 1) помічено, що всього кількість місць імплантації є меншою за кількість жовтих тіл на 2, що в середньому на 1 самку складає відповідно  $9,0 \pm 0,45$  та  $9,33 \pm 0,33$ .

Таблиця 1

Ембріотоксична дія МПК в дозі 1/40 LD<sub>50</sub>

Групи тварин	Статистичні показники	Кількість жовтих тіл (на одну самку)	Кількість імплантацій (на одну самку)	Загибель до імплантації		Загибель після імплантації		Кількість живих плодів (на одну самку)			
								нормальних		аномальних	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контроль	M ±m	9,33 0,33	9,0 0,45	0,33 0,21	3,54	0	0	9,0 0,45	100	-	-
Введення МПК в першу половину вагітності (7 діб)	M ±m t* p*	9,67 0,42	9,0 0,63	0,67 0,33 0,79 > 0,4	6,93	0	0	9,0 0,63	100	-	-
Введення МПК в другу половину вагітності (з 8 доби до розтину)	M ±m t* p* t <sup>**</sup> p <sup>**</sup>	9,5 0,43	9,17 0,31	0,33 0,21 0 =1 0,79 > 0,4	3,47	0	0	9,17 0,31	100	-	-

Примітки: Позначка «\*» вказує на статистичні показники при співставленні з контролем, позначка «\*\*» вказує на статистичні показники при співставленні даних двох експериментальних груп тварин

Тобто, в контролі доімплантаційна загибель складала  $0,33 \pm 0,21$ , або 3,54%. При цьому постімплантаційна загибель плодів, кількість

місць резорбції дорівнювала нулю, а кількість живих плодів відповідала кількісній величині місць імплантації.

Таблиця 2

**Вплив МПК у дозі 1/40 LD<sub>50</sub> на розвиток плодів щурів**

Групи тварин	Кількість плодів	Статистичні показники	Середня маса плоду (г)		Краніо-каудальний розмір плоду (мм)	
			абс.	% до контролю	абс.	% до контролю
Контроль	50	M ±m	2,64 0,03		29,4 0,37	
Введення МПК у першу половину вагітності (7 діб)	50	M ±m t* p*	2,41 0,04 5,29 < 0,001	91,29 %	29,1 0,34 0,65 > 0,5	98,98 %
Введення МПК у другу половину вагітності (з 8 доби до розтину)	50	M ±m t* p* t <sub>1</sub> ** p <sub>1</sub> **	2,54 0,03 2,53 < 0,05 3,02 < 0,01	96,21 %	29,3 0,33 0,26 > 0,5 0,34 > 0,5	99,66 %

Примітки: Позначка «\*» вказує на статистичні показники при співставленні з контролем, позначка «\*\*» вказує на статистичні показники при співставленні даних двох експериментальних груп тварин

Враховуючи фізіологічні особливості ембріогенезу, а саме те, що закладка органів і систем у плодів відбувається в першу половину вагітності, а також мітотична активність клітин та розвиток плодів у цей період є більш інтенсивним, важливим уявлялось виявити особливості токсичного впливу МПК саме на ці процеси. Тому отруєння ксенобіотиком, що випробувався, здійснювали саме в першу і другу половину вагітності тварин окремо, як це зазначено вище.

При дослідженні МПК у групі тварин, котрим іритант вводився щоденно в першу половину вагітності, починаючи з 1 доби запліднення і до 7 доби, в цілому кількість жовтих тіл перевищувала величину місць імплантації на 4. Середня кількість жовтих тіл на 1 самку складала  $9,67 \pm 0,42$ , а імплантацій –  $9,0 \pm 0,63$ . З цього випливає, що доімплантаційна загибель плодів в абсолютних середніх цифрах дорівнює  $0,67 \pm 0,33$ , що відповідає 6,93%. Але статистичний аналіз показує недостовірність цих відмінностей від контрольних цифр. Щодо постімплантаційної загибелі, то в даній групі тварин її не було. Про це свідчить відсутність місць резорбції та живі плоди, середня кількість котрих відповідає кількості місць імплантації.

Краніо-каудальний розмір плодів (табл. 2) у зазначеній групі не відрізнявся статистичною достовірністю від контрольних тварин. У контролі цей показник дорівнював  $29,4 \pm 0,37$  мм, а в досліді -  $29,1 \pm 0,34$  мм, що відповідає 98,98% до контролю.

Розраховуючи середню вагу плодів у цій серії

дослідів з отруєнням МПК, визначеними статистично достовірні відмінності від контролю. Так, якщо контрольна цифра дорівнювала  $2,64 \pm 0,03$  г, то величина маси тіла плодів, отримана в досліді -  $2,41 \pm 0,04$  г, що, порівняно з контролем, складало 91,29%, тобто вона була зменшеною на 8,71%.

У другій групі тварин, що отримували МПК починаючи з 8 доби вагітності і до моменту забою, різниця кількостей жовтих тіл та місць імплантації складає 3. Зокрема, розрахована середня кількість жовтих тіл на 1 самку складає  $9,5 \pm 0,43$ , а місць імплантації –  $9,17 \pm 0,31$ . Загибель до імплантації складала  $0,33 \pm 0,21$  і дорівнює 3,47%, що майже не відрізняється від контролю, а різниця з першою дослідною групою не є достовірною. Кількість живих плодів дорівнювала кількості імплантацій, місць резорбції не спостерігали, що свідчить про відсутність постімплантаційної загибелі.

Краніо-каудальний розмір плодів даної групи піддослідних тварин практично дорівнював контрольним значенням. Середня вага плодів мала величину  $2,54 \pm 0,03$  г, або 96,21% до показників контрольних тварин, тобто відрізнялась на 3,79%, причому достовірно. Статистично достовірними були відмінності маси плодів тварин даної та попередньої груп дослідів.

В обох експериментальних групах, так само як і в контролі, були відсутні мертві плоди. В результаті огляду та обстеження плодів у їх органах візуально видимих вад розвитку не виявлено.

## ВИСНОВКИ

1. Як показали проведені дослідження з внутрішньошлунковим отруєнням вагітних щурів МПК в дозі 1/40 LD50, у двох групах тварин, що отримували ПР відповідно в перші 7 діб і в період з 8 до 20 доби, іритант, за рідкісним винятком, не впливав на доімплантаційний розвиток плодів. У кожній з груп, а також у контролі відмічено лише одиничні ознаки доімплантаційної загибелі, що, ймовірно, не може явитися результатом дії МПК.

2. МПК не спричиняв постімплантаційної загибелі плодів.

3. Аномалій розвитку плодів в обох серіях дослідів також не виявлено, тобто МПК не проявив тератогенної активності.

4. Незначне, але достовірне зниження маси плодів в умовах багатократного отруєння МПК свідчить про можливу наявність у них здатності проникати через плацентарний бар'єр та певну токсичну дію речовини на розвиток плодів. Причому, наслідки такої токсичної дії (зменшення маси плодів) в умовах щоденного отруєння малими дозами іритантів у першу половину вагітності є більш суттєвими, ніж при отруєнні цими ж дозами у другу половину вагітності.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барыляк И.Р. Анализ механизмов патогенного действия антидиабетических сульфаниламидов на эмбриональное развитие крыс: Дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. – Л., 1967. – 202с.

2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Госмедиздат, 1963. – 152с.

3. Дыбан А.П., Баранов Б.С., Акимова И.М. Основные методические подходы к тестированию химических веществ // Архив анатомии. – 1970. – Т. 52, № 10. – С. 89 – 100.

4. Зайцев Г.И., Быковская О.А., Лейкин Ю.Н. Судебно-медицинские аспекты массовых поражений иритантами // Правовые и организационные вопросы судебной медицины и экспертной практики: Сб.науч.работ. - Киров.гос. мед. ин-т., 1997. - Ч. 2. - С. 127 - 131.

5. Исследование раздражающего действия морфолида пеларгоновой кислоты / Э.П. Зацепин, С.П. Королев, Л.А. Муковский и др. // Фундаментальные и прикладные проблемы современной военной токсикологии: Тез. 6-й Всеарм. конф. – СПб.: ВМА, 1996. – С. 41.

6. Левченко О.Є. Співставлення гострої токсичності подразнюючих речовин капсаїцину та морфолідів пеларгонової кислоти при внутрішньо-

очеревинному шляху введення // Військова медицина України. – Т.8, №1. - 2008. - С. 102 - 108.

7. Мохорт Н.А. Пути снижения токсичности полицейских газов // 2 съезд токсикологов России: Тезисы докладов. - М., 2003. – С. 379 – 380.

8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения //Токсикология новых промышленных химических веществ / Под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.

9. Blain P.G. Tear gases and irritant incapacitants. 1-chloroacetophenone, 2-chlorobenzylidene malonitrile and dibenz[b,f]-1,4-oxazepine // Toxicol. Rev. – 2003. – Vol.22, N 2. – P. 103 - 110.

10. Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling, and use of chemical weapons and on their destruction, corrected version in accordance with Depositary Notification C.N.246.1994.TREATIES-5 issued on 31 August 1994 and the change made under Article XV (new paragraph 5bis of Section B of Part VI of the Verification Annex), in accordance with Depositary Notification C.N. 916.1999. TREATIES-7 issued on 8 October 1999; together with Depositary Notification C.N.157.2000.TREATIES-1 issued on 13 March 2000.

