

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Том 11, 2015, № 3-4

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

CONTENTS

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Черкасов В.Г., Дзевульська І.В.,
Ковальчук А.І., Маликов А.В.,
Титаренко В.Н., Лахтадыр Т.В.,
Матківська Р.М. Структурные
трансформации во внутренних органах при
инфузионной терапии ожоговой болезни 4

Панова Т.І., Бортникова А.К. Снижение
артериовенозной разницы по глюкозе у
алкоголизованных крыс 12

Чекман І.С., Куліш М.П., Свінцицький А.С.,
Загородний М.І., Сендюк В.А., Павленко О.Л.,
Дмитренко О.П., Заболотний М.А.,
Буско Т.О., Вітюк Н.В. Квантово-фармако-
логічні та електронні властивості молекули
лізиноприлу 18

Колесова Н.А., Хайтович М.В.,
Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І.,
Брузгіна Т.С., Чухрай С.М., Литвіненко В.І.,
Сухарева Н.М., Жданова О.О. Патогенетичні
основи дії комплексної фармакотерапії на
нирки за коразолової моделі судомного
синдрому 26

Кобзар О.Б., Дітковський А.П.,
Дорошенко С.В., Пархоменко М.В.,
Первак І.Л., Прокопець К.О., Хворостяна Т.Т.
Морфологічні зміни підшлункової залози

THEORETICAL MEDICINE

*Cherkasov V.G., Dzevulska I.V., Kovalchuk O.I.,
Malikov O.V., Tytarenko V.M., Lachtadyr T.V.,
Matkivska R.M.* Structural visceral transfor-
mations occuring in fluid therapy applied for
major burns

Panova T.I., Bortnikova A.K. Decreased of
arteriovenous glucose difference in alcoholic
rats

*Chekman I.S., Kulish M.P., Svintsitsky A.S.,
Zagorodny M.I., Sendiuk V.A., Pavlenko O.L.,
Dmytrenko O.P., Zabolotny M.A., Busko T.O.,
Vitiuk N. V.* Quantum pharmaceutical
and electronic properties of the lisinopril
molecule

*Kolesova N.A., Khaitovych M.V.,
Arshynnikova L.L., Antonenko L.I.,
Bruzgina T.S., Chuhraj S.M., Litvinenko V.I.,
Suhareva N.M., Jdanova O.O.* Pathogenetic
basis of the complex pharmacotherapy
influence on kidneys in case of the
convulsive syndrome korazol model

*Kobzar A., Ditkovsky A., Doroshenko S.,
Parkhomenko M., Pervak I., Prokopets K., Hvo-
rostyana T.* The morphological changes
of the pancreas in different forms of portal

при різних формах портальної гіпертензії та її хірургічної корекції в експерименті

hypertension and its surgical correction during the experiment 32

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Боднар П.М., Приступюк О.М., Михальчишин Г.П., Комісаренко Ю.І., Кобиляк Н.М., Приступюк Л.О.
Патогенетичне обґрунтування діагностичних і лікувальних заходів у хворих на цукровий діабет 2 типу

CLINICAL MEDICINE
Bodnar P.M., Prystupiuk O.M., Myhalchyshyn G.P., Komisarenko Ju.I., Kobylyak N.M., Prystupiuk L.O.
Pathogenetic substantiation of diagnostic and medical actions in patients with type 37 2 diabetes

Бичкова Н.Г., Бичкова С.А. Продукція та рівень прозапальних цитокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом

Bychkova N.G., Bychkova S.A. Production and the level of proinflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome 45

Голубовська О.А., Петренко В.І., Шкурба А.В., Сукач М.М. Клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції туберкульозу та хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих хворих

Golubovska O.A., Petrenko V.I., Shkurba A.V., Sukach M.M. Clinical and laboratory features of tuberculosis and chronic hepatitis c coinfection in hiv-infected 50 patients

Кондратюк В.Є., Бичков О.А., Бичкова Н.Г., Палієнко І.А. Клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування коморбідної патології: артеріальної гіпертензії та остеоартрозу

Kondratiuk V.E., Bychkov O.A., Bychkova N.G., Palienko I.A. Clinical and immunological features of the course and treatment of concomitant diseases: arterial hypertension and osteoarthritis 56

Фомін П.Д., Іванчов П.В., Андрусенко О.М. Аспекти хірургічного лікування колоректального раку, ускладненого гострою кровотечею

Fomin P., Ivanchov P., Andrusenko O. Aspects of the colorectal cancer complicated with acute bleeding surgical 64 treatment

Курбанов А.К. Якість життя хворих після лапароскопічних і відкритих оперативних втручань при ахалазії стравоходу

Kurbanov A.K. Quality of patients life with esophageal achalasia after laparoscopic and 70 open surgery

Кривченя Д.Ю., Левицький А.Ф., Дубровін О.Г., Притула В.П., Бензар І.М., Руденко Є.О., Даньшин Т.І., Шульжик І.І. Результати лікування дітей з вродженими діафрагмальними грижами з групи високого ризику

Kryvchenya D.Yu., Levitskyu A.F., Dubrovin O.G., Prytula V.P., Benzar I.M., Rudenko Ye.O., Danshyn T.I., Shulzhyk I.I. Treatment results of children with congenital diaphragmatic hernia 76 of high risk group

Osokina O.I., Ivnyev B.B. Correlations Of Visual And Auditory Evoked Potentials Parameters With Age, Clinical And Social Characteristics Of Patients With The First Episode Of Psychosis

Osokina O.I., Ivnyev B.B. Correlations of the cerebral evoked potentials parameters with age, clinical and social characteristics of patients with the first 83 episode of psychosis

Жегулович З.Є. Клінічна характеристика оклюзійних порушень у пацієнтів з підвищеним стиранням зубів

Zhegulovych Z.Y. Clinical characteristics of occlusal disturbances in patients with marked dental abrasion 91

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Пельо І.М., Бардов В.Г., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Антоненко А.М. Токсиколого-гігієнічна оцінка бакових сумішей пестицидів та встановлення їх лімітуючих компонентів для оптимізації санітарного нагляду

PREVENTIVE MEDICINE
Pelo I.M., Bardov V.G., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Antonenko A.M. Toxicological-hygienic assessment of pesticides tank mixtures and substantiation of their limiting components for optimizing the sanitary supervision 99

ОГЛЯДИ

Хайтович М.В., Бичкова Н.Г., Потаскалова В.С., Бурлака А.П. Імунологічні аспекти дисфункції та ремоделювання судин при артеріальній гіпертензії (огляд літератури та власних досліджень)

REVIEW
Khaitovych M.V., Bichkova N.G., Potaskalova V.S., Burlaka A.P. Immunological aspects of vascular dysfunction and remodeling in arterial hypertension (literature and personal studies' review) 108

ХРОНІКА

Професор Ілля Ісайович Нікберг

CHRONIC
118 Professor Illya Isayovich Nikberg

СТРУКТУРНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ПРИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОЖоговой БОЛЕЗНИ

*Черкасов В.Г., Ковальчук А.И., Дзевульская И.В., Маликов А.В., Титаренко В.Н.,
Лахтадыр Т.В., Маткивская Р.М.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
al@ntu.ua*

Рецензент: проф. Колесова Н.А., проф. Стеченко Л.О.

Актуальность. Вопросы приспособления и компенсации нарушенных функций при ожоговой болезни изучены недостаточно.

Цель: выявление структурных механизмов цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными растворами (HAES-LX-5% и лактопротеином с сорбитолом) и оценка их влияния на компенсаторно-приспособительные процессы в организме.

Материалы и методы. Изучение морфологических изменений в аденогипофизе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки при ожоговой болезни (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 суток после ожоговой травмы) и при условии действия инфузионных коллоидно-гиперосмолярных препаратов дезинтоксикационного, реологического, энергетического, противошокового действия HAES-LX-5% и лактопротеина с сорбитолом было выполнено на 90 крысах-самцах линии Вистар массой 155-160 г.

Результаты. Общим проявлением патоморфологических изменений во внутренних органах при термической травме кожи и развившейся ожоговой болезни является альтерация их гистогематических барьеров. Структурным эквивалентом альтерации гистогематических барьеров во внутренних органах при ожоговой болезни является развитие отека и кровоизлияний, а также образование сквозных трансмуральных дефектов («протеканий») в стенке кровеносных капилляров и некоторых венул и соответствующих внутриорганных межклеточных расширений («проникновений»). Лактопротеин с сорбитолом и HAES-LX-5% при ожоговой болезни проявляют цито- и ангиопротекторные свойства, тормозят развитие отека, предупреждают появление кровоизлияний и альтерацию клеток, способствуют репарации органов. Применение лактопротеина с сорбитолом позволило четко визуализировать характерные для ожоговой болезни «протекания» и «проникновения» во внутренних органах и оценить в качестве компенсаторных все те структурные преобразования, которые были связаны с формированием во внутренних органах «мембраноподобного комплекса».

Выводы. Гиперосмолярные растворы при внутривенном введении действуют как цитопротекторы.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, цитопротекция, электронная микроскопия.

Актуальность. В настоящее время общепризнано, что ожоговая болезнь – специфический симптомокомплекс, развивающийся после термической травмы и сопровождающийся повреждением всех саморегулирующихся систем [4, 13]. По мнению ряда исследователей, вопросы приспособления и компенсации нарушенных функций при ожоговой болезни изучены недостаточно [5, 6, 10, 12]. Это касается клинических, клинко-анатомических и экспериментальных исследований [2, 3, 5, 11]. В тоже время, внимание к расстройствам функций и повреждению структур внутренних органов заметно преобладает над попытками выявить со стороны последних признаки защитных, приспособительных реакций.

Целью данного исследования стало выявление структурных механизмов цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными

растворами (HAES-LX-5% и лактопротеином с сорбитолом) и оценка их влияния на компенсаторно-приспособительные процессы в организме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование морфологических изменений в аденогипофизе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки при ожоговой болезни (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 суток после ожоговой травмы) и при условии действия инфузионных коллоидно-гиперосмолярных препаратов дезинтоксикационного, реологического, энергетического, противошокового действия HAES-LX-5% и лактопротеина с сорбитолом (фирменное название препарата – «Лактопротеин-С») было выполнено на 90 крысах-самцах линии Вистар массой 155-160 г.

Содержание и манипуляции с животными проводили в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных», принятыми Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001), также руководствовались рекомендациями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) и положениями «Правил к клинической оценке безопасности фармакологических средств (GLP)».

Животные были разделены на 7 групп: I – интактные животные; II, III, IV – крысы без термической травмы, которым проводилась отдельная инфузия 0,9 % раствора NaCl, HAES-LX-5% и лактопротеина с сорбитолом, соответственно, в дозе 10 мл/кг; V, VI, VII – животные с ожогом, которым по аналогичной схеме и в таком же дозовом режиме проводили отдельное введение исследуемых веществ.

Бритье животных, постановку ожогов, катетеризацию магистральных сосудов и декаптацию животных осуществляли в условиях внутривенного прополового наркоза (60 мг/кг).

Ожог вызывали путем прикладывания к боковым поверхностям туловища животных четырех медных пластинок (по две пластинки с каждой стороны), которые предварительно держали в течение 6 мин в воде с постоянной температурой 100° С. Общая площадь ожога у крыс, отмеченной массы, составляла 21-23 % при экспозиции 10 сек., что являлось достаточным для формирования ожога II степени – дермального поверхностного ожога и развития шокового состояния средней степени тяжести.

Исследуемые растворы вводили внутривенно в течение 5-6 мин в дозе 10 мл/кг массы тела. Инфузию проводили в нижнюю полую вену, для чего выполняли ее катетеризацию в асептических условиях через бедренную вену. Катетер, установленный в бедренной вене, подшивали под кожу. Его просвет по всей длине заполняли титрованным раствором гепарина (0,1 мл гепарина на 10 мл 0,9 % раствора NaCl) после каждого введения веществ. Первое введение растворов осуществляли через 1 час после моделирования патологического состояния, следующие инфузии выполняли ежедневно в целом на протяжении 7 суток.

В связи с тем, что данное исследование посвящено структурным механизмам цитопротекции при ожоговой болезни, группу контроля с чистым ожогом кожи без лечения (когда летальность животных, по определению, является максимальной) мы не использовали. Для контроля лечебного действия гиперосмолярных растворов мы выбрали группу животных, которые на фоне ожога кожи получали 0,9 % раствор NaCl.

В группе животных с ожоговой травмой кожи,

которым вводили 0,9 % раствор NaCl, выявлено прогрессирующее увеличение показателя летальности от 5 % через первые сутки до 11 % в промежутке от четырёх до семи суток со следующим постепенным уменьшением величины данного показателя до 3 % в промежутке от 22 до 30 суток после ожога кожи. Общий показатель летальности в группе крыс, которым после ожога кожи вводили 0,9 % раствор NaCl, составил 43,5 %. Отдельная лечебная курсовая терапия крыс с ожоговой травмой кожи раствором HAES-LX-5 %, подобно такой лактопротеином с сорбитолом, существенно препятствовала гибели животных на протяжении всего наблюдения.

Эксперимент был осуществлен на базе Научно-исследовательского центра Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Забор материала у животных после декаптации производили путем вскрытия полости черепа, брюшной и грудной полостей и вырезали с помощью лезвия небольшие кусочки исследуемых органов, которые разрезали на небольшие блоки и фиксировали в растворе глутарового альдегида. После стандартной проводки материал заливали в смесь аралдита с эпоном.

Электронномикроспические исследования были выполнены на базе отдела электронной микроскопии (научный руководитель – профессор Л.А. Стеченко) Института проблем патологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Полутонкой и ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме LKB-3 (Швеция). Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим и метиленовым синим – азур II. Ультратонкие срезы контрастировали на медных опорных сеточках уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу.

Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме «LKB», изучали и фотографировали на электронном микроскопе ПЭМ-125К. Полутонкие срезы изучали и фотографировали с помощью микроскопа Olympus BX51.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1, 3, 7 и 14 суток эксперимента (сроки, когда зарегистрировано увеличение и стабилизация величины показателя летальности) в аденогипофизе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки крыс с ожоговой травмой кожи, которым вводили 0,9 % раствор NaCl, наиболее характерным общим проявлением патоморфологических изменений была альтерация функционально разных клеток органов и стенок сосудов гемомикроциркуляторного русла, появление точечных кровоизлияний, развитие выраженного межклеточного и паравазального отёков. Причиной

кровоизлияний и отеков является истончение эндотелиальной выстилки, дилатация межэндотелиальных щелей, а также отслойка эндотелиоцитов от базальной мембраны, обусловленная фокальным лизисом базальной мембраны и снижением прочности интегрированности эндотелиоцитов в монослой. Всё это происходит на фоне трансформаций рельефа эндотелиоцитов и конфигурации их околоконтактных зон.

Описанные выше структурные проявления могут быть отражением взаимодействия нескольких факторов: 1) нарушения пластичности подвергшейся (в результате оксидативного стресса) модификации плазмолеммы [7]; 2) диспропорции гидратации цитоплазматического матрикса при водно-электролитном дисбалансе клетки (о чем свидетельствуют отмеченные нами изменения электронной плотности цитоплазматического матрикса); 3) избыточной реализации и искривления кинетических потенциалов цитоскелета (связанных с мультифокальными повреждениями его фибриллярных структур и нарушениями их контактов с плазмолеммой). Есть основания полагать, что гиперфункция, дистрофические процессы, явления альтерации клеток, а также действие эндотоксинов и продуктов нарушенного метаболизма [8, 13] изменяют морфофункциональное состояние эндотелиального монослоя в широком диапазоне – от нарушения комплементарности плазмолеммы смежных клеток до диссоциации вещества макромолекулярных фильтров, выполняющих межклеточную щель, вплоть до полного разрушения с образованием свободных каналов – течей или локусов утечки.

Выявленная нами при ожоговой болезни широкая вариация степени дилатации межэндотелиальных стыков в стенке кровеносных капилляров и венул изученных органов приводит к ряду неблагоприятных последствий. В результате дилатации происходит трансформирование межэндотелиальных стыков из контролируемых клеткой путей транспорта макромолекулярных субстанций по градиенту гемато-тканевого давления в сквозные каналы с нелIMITированной проходимостью, по своим пропускным способностям значительно превосходящие транспорт посредством микропиноцитозных везикул. В связи с этим, открывается практически свободный путь для поступления в орган любых грубодисперсных компонентов плазмы, включая эндотоксины (инициирующие и поддерживающие развитие синдрома полиорганной недостаточности при ожоговой болезни). В участках, где области истончения эндотелиальной выстилки и дилатации межэндотелиальных стыков совпадают с локусами лизиса базальной мембраны, формируются сквозные трансмуральные дефекты (рис. 1; рис. 2). Описанные трансмуральные дефекты вместе с прилегающими и расширенными (в результате развития отека) межклеточными пространствами являются местами протекания и внут-

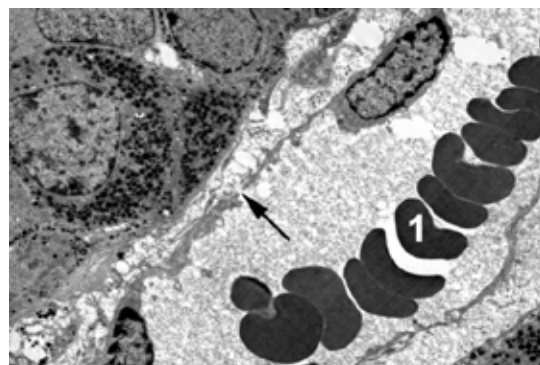


Рис. 1. Стаз эритроцитов и образование их агрегатов в расширенном просвете кровеносного капилляра аденогипофиза крысы через 3 суток развития ожоговой болезни при условии введения 0,9 % раствора NaCl. Стрелочкой отмечен трансмуральный дефект («протекание») в стенке кровеносного капилляра. 1 – эритроцит в просвете кровеносного капилляра. Ув. 10000.

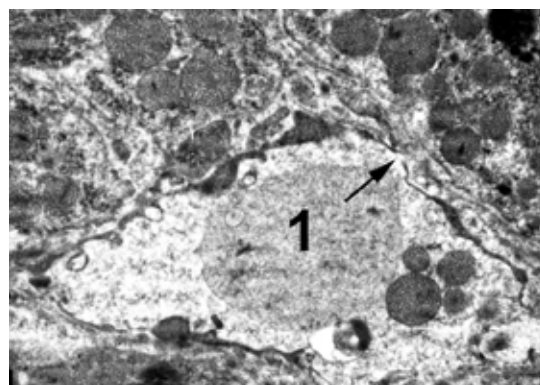


Рис. 2. Истончение эндотелиальной выстилки, дилатация межэндотелиальных стыков и формирование трансмурального дефекта (отмечен стрелочкой) в стенке кровеносного капилляра коркового вещества надпочечника крысы через 3 суток развития ожоговой болезни при условии введения 0,9 % раствора NaCl. 1 – клеточный детрит в просвете кровеносного капилляра. Ув. 20000.

риорганного проникновения плазмы и клеток крови, которые приводят к прогрессированию отека и кровоизлияний.

У крыс с ожоговой травмой, которым по схеме эксперимента были введены гиперосмолярные растворы (VI и VII группы животных), в аденогипофизе, надпочечниках, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки не выявлены существенные повреждения стенки кровеносных сосудов и кровоизлияния, а также, соответственно, не зарегистрированы структурные признаки паравазального и межклеточного отека. Это свидетельствует об ангиопротекторных свойствах примененных комбинированных гиперосмолярных растворов,

которые при условии применения лактопротеина с сорбитолом связаны с достаточно специфическим мембранопластичным действием этого препарата.

Уже через 3 суток в изученных органах животных с ожоговой травмой, которым был введен лактопротеин с сорбитолом (VII экспериментальная группа), в просвете некоторых кровеносных капилляров и венул выявлено аморфное электронноплотное содержимое, которое обычно распределяется вдоль люминального контура эндотелиоцитов (формируя соответствующую его конфигурации электронноплотную кайму) и проникает за его пределы в межклеточный интерстициальный матрикс через «протекания» и «проникновения» (рис. 3). Следует отметить, что общая электронная плотность этого внутрисосудистого содержимого обычно является существенно меньшей, чем плотность цитоплазматического матрикса эритроцитов в сосудистом просвете.

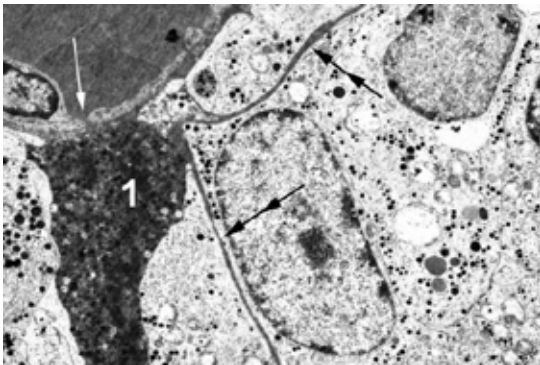


Рис. 3. «Протекание» (отмечено одинарной стрелочкой) и «проникновения» (отмечены двойными стрелочками) в аденогипофизе крысы через 3 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. 1 – эндокриноцит с типичными апоптозными изменениями цитоплазмы. Ув. 14000.

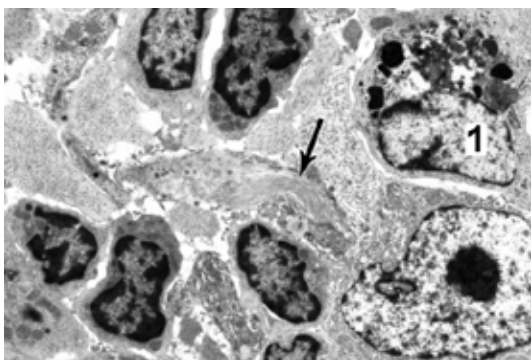


Рис. 4. Электронноплотный материал (отмечен стрелочкой) в межклеточном пространстве (зона «проникновения») группового лимфоидного узелка подвздошной кишки крысы через 3 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. 1 – ядро макрофага. Ув. 20000.

В зонах «проникновения» описанный электронноплотный материал может визуальнo быть гомогенным и аморфным или (рис. 4) гетероморфным (состоять из неодинаково распределенных в аморфном матриксе мелких фибрилл и гранул, которые являются наноразмерными структурами: от 1 до 100 нм). Вероятно, такие его структурные трансформации обусловлены процессом самосборки (определяемым особенностями его физико-химических свойств), а также связаны с активностью эндотелиоцитов и паравазальных клеток. Результатом совместной деятельности эндотелиоцитов и паравазальных клеток органов является формирование специфических внутриорганных мембраноподобных структур у животных только и исключительно VII экспериментальной группы.

Следует особо отметить, что в отдельных участках паренхимы органов мембраноподобные структуры отсутствуют, а в других имеют (рис. 5; рис. 6) причудливую геометрическую форму (располагаясь между отростками клеток повторяют

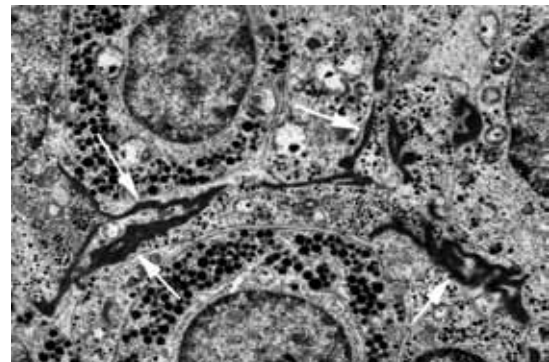


Рис. 5. Фрагменты (отмечены стрелочками) мембраноподобного комплекса в аденогипофизе крысы через 7 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. Ув. 16000.

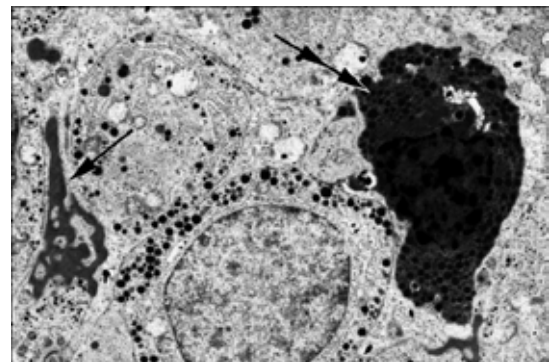


Рис. 6. Фрагмент (отмечен одинарной стрелочкой) мембраноподобного комплекса в аденогипофизе крысы через 14 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. Двойной стрелочкой отмечен эндокриноцит с типичными апоптозными изменениями. Ув. 16000.

их конфигурацию) и представлены отдельными фрагментами. Все же можно предположить, что описанные мембраноподобные структуры образуют непрерывный комплекс, степень распространения, форма и размеры фрагментов которого определяются соответствующими параметрами расширенных межклеточных щелей (появившихся в результате развития и распространения межклеточного отека). Таким образом, сформированный (единый и целостный?) мембраноподобный комплекс становится важной (изменяющей citoархитектонику), перманентной (но моделируемой) структурой органов, которая, однако, характеризуется локальностью (мозаичностью) распределения своих участков в паренхиме.

Условия проведенного эксперимента таковы, что мы имеем возможность оценить: 1) степень альтерации (или, точнее, степень утраты барьерной функции) стенок кровеносных капилляров и венул (по наличию «протеканий»); 2) степень развития и распространения межклеточного отека (по наличию «проникновений»); 3) и то и другое суммарно (но приблизительно) по степени развития мембраноподобного комплекса. Весьма распространено мнение [1, 5] о том, что понятие о приспособительных реакциях шире понятия о реакциях компенсаторных. Под первыми принято понимать любые проявления адаптации организма в среде, тогда как под вторыми – только те из них, которые обуславливают восстановление гомеостаза после гибели части того или иного органа. Не всегда, однако, бывает достаточно просто и легко дифференцировать оба эти понятия, и поэтому чаще пользуются обобщающим термином «компенсаторно-приспособительные реакции». В проведенном исследовании в VII группе (у животных с ожогом, которым вводили лактопротеин с сорбитолом) при морфологическом изучении внутренних органов удалось более точно отдифференцировать эти два понятия и рассматривать в качестве компенсаторных все те реакции, которые были связаны с формированием мембраноподобного комплекса.

Что касается выявленных нами морфологических изменений функционально различных клеток паренхимы изученных органов, то, в целом, можно заключить, что множественные импульсы, получаемые при ожоговой болезни клеткой через сигнал-транздукторную систему [13], стимулируют её различные структурно-функциональные компоненты, активируя как пластические процессы, так и факторы внутриклеточного катаболизма. В первом случае морфологически этому соответствует усложнение контуров нуклеолеммы и дилатация её пор, относительно равномерное распределение мелкопетлистого эухроматина в умеренно просветленной нуклеоплазме; во втором – его грубоглыбчатая конденсация в малоактивный гетерохроматин, гидратация и пузырьковидная трансформация ядра, либо явления

кариопикноза, и его фрагментация (при далеко зашедших явлениях альтернативных изменений клетки и её апоптозной деградации).

Деструктивные изменения чаще всего наслаиваются на отчетливо выраженные признаки предшествовавшей адапционной перестройки клетки: гипертрофию и гиперплазию органелл, заполняющих расширенную околядерную зону и образующих более или менее значительные скопления в периферических отделах клетки. При этом, рядом располагаются полиморфные, необычно крупные митохондрии и мелкие гипоплазированные органеллы, а их единичные короткие кристы, погруженные в утрачивающий электроннооптическую плотность матрикс, подвергаются фрагментации и гомогенизации.

Тяжелые необратимые изменения в клетке приводят к её гибели (рис. 7) путём некроза (характерен для клеток изученных органов животных с ожогом, получивших инфузию 0,9 % раствора NaCl) или апоптоза (характерного для животных с ожогом, получивших HAES-LX-5 % и лактопротеин с сорбитолом). При некрозе клеток мы наблюдали нарушение целостности мембран, изменение ядра (пикноз, рексис, лизис), цитоплазмы (отёк), разрушение клетки. Апоптоз обычно характеризуют [9] как особую форму гибели клетки, отличную от некроза по морфологическим, биохимическим, молекулярно-генетическим и другим признакам. При апоптозе клеток (рис. 8) мы наблюдали конденсацию хроматина и цитоплазмы, уменьшение объема клетки (сморщивание), образование пузырьков из плазмолеммы, фрагментацию клетки, формирование апоптозных тел и их, столь характерный для нормы, фагоцитоз.

Полученные нами данные свидетельствуют, что примененные нами комбинированные гиперосмолярные растворы предотвращают некроз клеток, а единичные необратимо поврежденные клетки элиминируются путем апоптоза. При этом, иногда, остатки их апоптозных тел плотно упаковываются в межклеточном матриксе вновь образованными гранулами,

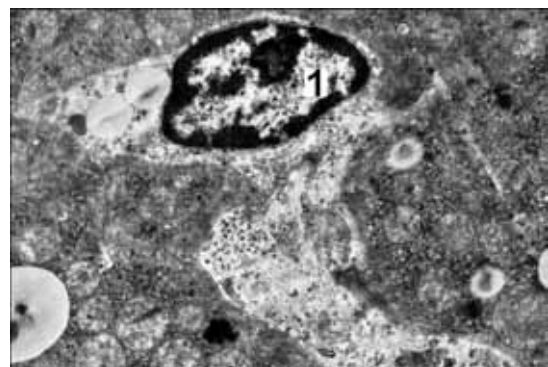


Рис. 7. Некроз эндокриноцита в корковом веществе надпочечника крысы через 14 суток развития ожоговой болезни при условии введения 0,9 % раствора NaCl. 1 – ядро эндокриноцита с типичными некротическими изменениями. Ув. 20000.

фибриллами и мембранами (рис. 9).

Степень деградации апоптозных тел в межклеточных пространствах, заполненных электронноплотным веществом, разная. По-видимому, часть

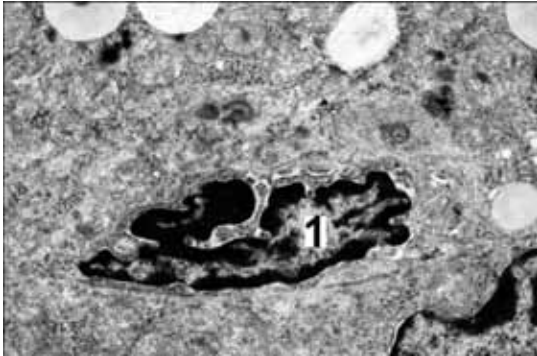


Рис. 8. Апоптоз эндокриноцита в корковом веществе надпочечника крысы через 14 суток развития ожоговой болезни при условии введения HAES-LX-5 %. 1 – ядро эндокриноцита с типичными апоптозными изменениями. Ув. 20000.

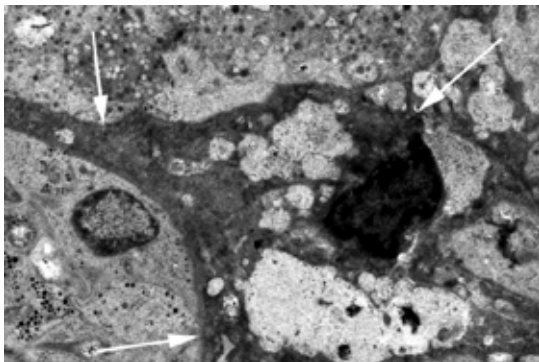


Рис. 9. Апоптозные тела в участке (отмечен стрелочками) электронноплотного межклеточного матрикса в аденогипофизе крысы через 21 сутки развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. Ув. 14000.

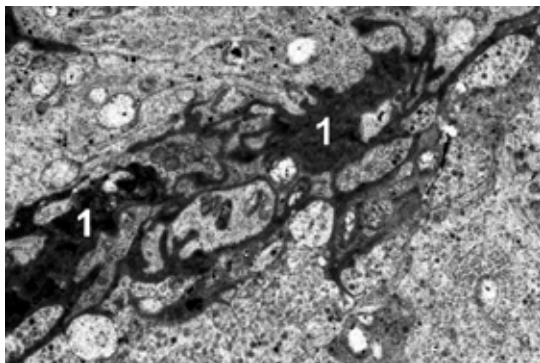


Рис. 10. Гетероморфный и гетерогенный материал в расширенных участках (1) мембраноподобных структур в аденогипофизе крысы через 30 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. Ув. 20000.

деградированного материала разрушенных апоптозных тел и интегрируется в предсуществующие мембраноподобные структуры, формируя (рис. 10) их расширенные участки (материал которых на электронограммах выглядит гетероморфным и гетерогенным).

Сказанное выше позволяет заключить, что полного восстановления (полной регенерации) клеточных и неклеточных структур внутренних органов у животных с ожоговой травмой после применения инфузии HAES-LX-5 % и лактопротеина с сорбитолом не происходит (его, скорее, можно было бы ожидать при применении комплексной терапии ожоговой болезни). С позиции этой *a priori* правильной точки зрения можно предположить, что поддержание работоспособности каждого изученного органа обеспечивается путем непрерывного уравнивания прогрессирующих деструктивных изменений регенераторными и гиперпластическими процессами, что в отличие от выздоровления принято обозначать [1, 5] как компенсированный текущий патологический процесс. В условиях данного процесса обеспечение адекватного уровня функциональной активности клетки, ткани, органа не сопровождается такой же стабильностью их типичной архитектоники. В то же время, этот процесс отличается тем, что действие важнейшего патогенного фактора (которым являются эндотоксины) за счет повышения барьерной функции гематотканевых барьеров [2, 3, 11] нивелируются. Именно это позволяет прийти к выводу о своеобразии структурных механизмов цитопротекторного действия HAES-LX-5-% и лактопротеина с сорбитолом.

Следовательно, перспектива дальнейших исследований в данном направлении заключается в изучении изолированного действия каждого составляющего лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5% на структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при экспериментальной ожоговой травме кожи животных.

ВЫВОДЫ

1. Общим проявлением патоморфологических изменений во внутренних органах при термической травме кожи и развившейся ожоговой болезни является альтерация их гистогематических барьеров.

2. Структурным эквивалентом альтерации гистогематических барьеров во внутренних органах при ожоговой болезни является развитие отека и кровоизлияний, а также образование сквозных трансмуральных дефектов («протеканий») в стенке кровеносных капилляров и некоторых венул и соответствующих внутриорганных межклеточных расширений («проникновений»).

3. Лактопротеин с сорбитолом и HAES-

LX-5% при ожоговій хворобі проявляють цито- і ангиопротекторні властивості, затримують розвиток набрятку, попереджують виникнення крововиливів і альтерацію клітин, сприяють репарації органів.

4. Застосування лактопротеїну з сорбітолом дозволило чітко візуалізувати характерні для ожогової хвороби «протекання» і «проникновених» во внутрішніх органах і оцінити в якості компенсаторних всі ці структурні перетворення, які були пов'язані з формуванням во внутрішніх органах «мембраноподібного комплексу».

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може бути сприйнятий таким, що може завдати шкоди об'єктивності статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. Адапційна медицина: концепція довготривалої адаптації [Текст] / Ф.З. Меерсон. – М.: Дело, 1993. – 138 с.
2. Механізми структурної трансформації гістогематичних бар'єрів органів нейроімуноендокринної системи за умов інфузійної терапії опікової хвороби [Текст] / О.І. Ковальчук, І.В. Дзевульська, Е.В. Черкасов [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 69-74.
3. Морфологічна характеристика гістогематичних бар'єрів в органах нейроімуноендокринної системи при інфузійній терапії ожогової хвороби комбінованими гіперосмолярними розчинами [Текст] / І.В. Дзевульська, І.В. Гунас, Э.В. Черкасов [и др.] // Хірургія. Восточная Европа. – 2014. – № 2 (10). – С. 113-124.
4. Опікова хвороба та її наслідки [Текст] / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.М. Сорочіна [та ін.] // Дніпропетровськ: Преса України, 2008. – 224 с.
5. Ушакова Т.А. Роль вивчення процесу адаптації на ожогову травму [Текст] / Т.А. Ушакова // Комбустіологія. – 2004. – № 18-19. – С. 29-37.
6. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression [Text] / G. Shupp, T. Nasabzadeh, D. Posenthal [et al.] // J. Burn Care Res. – 2010. – Vol. 31, No. 6. – P. 849-873.
7. Adly A. Oxidative stress and disease: an updated review [Text] / A. Adly // Res. J. Immunol. – 2010. – Vol. 3, No. 2. – P. 129-145.
8. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium [Text] / W.C. Aird // Thromb. Hemost. – 2005. – Vol. 3, No. 7. – P. 1392-1406.
9. Classification of cell death: recommendation of the Nomenclature Committee on Cell Death [Text] / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // Cell Death Differ. – 2009. – Vol. 16. – P. 1-3.
10. Demling R.H. Burns: what are the pharmacological treatment options [Text] / R.H. Demling // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 9. – P. 1895-1908.
11. Evaluation of the effect of infusion of composite hyperosmolar solutions on the structure of neuroimmunoenocrine system organs in burn diseases [Text] / V.G. Cherkasov, A.I. Kovalchuk, I.V. Dzevulskaia [et al.] // European International Journal of Science and Technology. – 2015. – Vol. 4, No. 9. – P. 51-61.
12. Kamolz L.-P. Burns: learning from the past in order to be fit for the future [Text] / L.-P. Kamolz // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 106-110.
13. Keck M. Pathophysiology of burns [Text] / M. Keck, D. Ytrdon, L.-P. Kamolz // Wien Med. Wochenschr. – 2009. – Vol. 159. – P. 327-336.

Надійшла до редакції 08.05.14

СТРУКТУРНІ ТРАНСФОРМАЦІЇ У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ ПРИ ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Черкасов В.Г., Ковальчук О.І., Дзевульська І.В., Маліков О.В., Титаренко В.М., Лахтадір Т.В., Матківська Р.М.

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

Актуальність. Питання пристосування і компенсації порушених функцій при опіковій хворобі вивчені недостатньо.

Мета: виявлення структурних механізмів цитопротекції у внутрішніх органах при інфузійній терапії опікової хвороби комбінованими гіперосмолярними розчинами (HAES-LX-5% і лактопротеїн з сорбітолом) та оцінка їх впливу на компенсаторно-приспосувальні процеси в організмі.

Матеріали і методи. Експериментальне дослідження морфологічних змін у аденогіпофізі, наднирковій залозі, нирці і групових лімфоїдних вузлах клубової кишки при опіковій хворобі (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 діб після опікової травми) і за умови дії інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної, протишокової дії (HAES-LX-5% і лактопротеїну з сорбітолом) було виконано на 90 щурах-самцях масою 155-160 г.

Результати. Загальним проявом патоморфологічних змін у внутрішніх органах при термічній травмі шкіри і опіковій хворобі є альтерація їх гістогематичних бар'єрів. Структурним еквівалентом альтерації гістогематичних бар'єрів у внутрішніх органах при опіковій хворобі є розвиток набряку і крововиливів, а також утворення наскрізних трансмуральних дефектів («протікань») в стінці кровоносних капілярів і деяких венул і відповідних внутрішньоорганих міжклітинних розширень («проникнень»). Лактопротеїн з сорбітолом і HAES-LX-5% при опіковій хворобі виявляють цито- і ангиопротекторні властивості, гальмують розвиток набряку, попереджають появу крововиливів і альтерацію клітин, сприяють репарації органів. Застосування лактопротеїну з сорбітолом дозволило чітко візуалізувати характерні для опікової хвороби «протікання» і «проникнення» у внутрішніх органах і оцінити в якості компенсаторних всі ті структурні перетворення, які були пов'язані з формуванням у внутрішніх органах «мембраноподібного комплексу».

Висновки. Гіперосмолярні розчини при внутрішньовенному введенні діють як цитопротектори.

Ключові слова: опікова хвороба, цитопротекція, електронна мікроскопія.

STRUCTURAL VISCERAL TRANSFORMATIONS OCCURRING IN FLUID THERAPY APPLIED FOR MAJOR BURNS

*Cherkasov V.G., Kovalchuk O.I., Dzevulska I.V., Malikov O.V., Tytarenko V.M., Lachtadyr T.V., Matkivska R.M.
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Actuality. The adaptation and compensation problems of the impaired functions in major burns have not been studied well enough.

Aim: to identify structural mechanisms of cytoprotection within the internal organs during infusion therapy applied to treat major burns with combined hyperosmolar solutions (HAES-LX-5 % lactoprotein with sorbitol) and to estimate their effect onto the compensatory-adaptive processes in the body.

Materials and methods. To study morphological changes in adenohypophysis, adrenal gland, kidney and grouped lymphoid nodules of the ileum in major burns (in 1, 3, 7, 14, 21, 30 days after burn injury); 90 Wistar male rats, 155-160gr of weight have been investigated under the effect of infusion colloidal-hyperosmolar medications having disintoxication, rheological, energetic and antishock action of HAES-LX-5% and lactoprotein with sorbitol.

Results. The alteration of histohematic barriers is a common manifestation of pathomorphological changes within the internal organs in thermal skin injury and progressed major burns. A structural equivalent of histohematic barriers' alteration that occurs in the inner organs is edema and hemorrhages as well as the forming of perforated transmural defects ("leakages") within the wall of blood capillaries, some venules and proper intraorganic intercellular distentions ("penetrations"). In major burns, lactoprotein given with sorbitol and HAES-LX-5% show cyto and angioprotective properties, suppress edematous development, prevent hemorrhages and cellular alteration and at the same time facilitate organs' reparation. The use of lactoprotein with sorbitol allowed visualizing distinctly burns' characteristic "leakages" and "penetrations" in the internal organs and assessing those structural transformations that had been linked to the appearance of a "membrane-like complex" inside the internal organs taken as compensatory ones.

Conclusions. Hyperosmolar solutions administered intravenously act as cytoprotectors.

Key words: major burns, cytoprotection, electronic microscopy.

СНИЖЕНИЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ РАЗНИЦЫ ПО ГЛЮКОЗЕ У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Панова Т.И., Бортникова А.К.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
panova-tatyana@mail.ru*

Рецензенты: чл.-кор., Чайковский Ю.Б., проф. Натрус Л.В.

Актуальность. Знания о причинах нарушений углеводного обмена в алкоголизированном организме могут лечь в основу метода метаболической коррекции данного состояния.

Цель: провести сравнительное исследование артериовенозной разницы по глюкозе для мозга у здоровых и алкоголизированных крыс.

Материалы и методы. С целью выяснения способности мозга утилизировать глюкозу в условиях гликемии разной степени выраженности у здоровых ($n=10$) и алкоголизированных ($n=10$) крыс определяли артериовенозную разницу по глюкозе для мозга (*arteria carotis communis – sinus sagittalis inferio*) натошак и через 30 минут после глюкозной нагрузки (0,33 мл 20 % глюкозы, внутривенно). Уровень глюкозы определяли с помощью глюкометра и тест-полосок (*Longevita*, Великобритания). Предварительная принудительная алкоголизация проводилась 16 недель 10 % алкоголем. Применили параметрические методы статистического анализа. Для парных сравнений средних в выборках использовали критерий Стьюдента, для сравнений с контрольной группой – критерий Даннета.

Результаты. Натошак у контрольных крыс уровень глюкозы в артериальной крови $7,5 \pm 0,6$ ммоль/л, в венозной – $6,8 \pm 0,6$ ммоль/л, артериовенозная разница $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л. Натошак у алкоголизированных в артериальной крови $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л, в венозной – $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л, артериовенозная разница $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л. После глюкозной нагрузки у контрольных крыс уровень глюкозы в артериальной крови $9,1 \pm 0,8$ ммоль/л, в венозной – $8,3 \pm 0,8$ ммоль/л, артериовенозная разница $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л (то есть прирост $0,1$ ммоль/л). А у алкоголизированных животных в артериальной – $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л, в венозной – $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л, артериовенозная разница $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л (то есть прирост 0).

Вывод: способность алкоголизированного мозга утилизировать глюкозу снижена. Предположительная причина: снижение активности ферментов гликолиза.

Ключевые слова: артериовенозная разница по глюкозе для мозга, алкоголизированные крысы

Актуальность. В серии экспериментов на алкоголизированных крысах мы получили результаты, которые косвенно могут указывать на снижение потребления глюкозы тканями организма [2, 9]. Такой вывод был сделан на том основании, что алкоголизированные животные при свободном доступе к поилке с раствором глюкозы практически не потребляют его, в то время как для здоровых крыс глюкоза, сахар и все сладкие продукты являются любимым лакомством, т.е. имеют гедонические свойства. Отсутствие влечения к глюкозе тем более неестественно на фоне выраженной алкогольной гипогликемии у этих животных. Продолжительность принудительной алкоголизации напрямую влияли на количество употребляемой глюкозы: чем дольше алкоголизация (8, 12 и 16 недель), тем меньше добровольное потребление глюкозы в условиях свободного выбора [2, 9].

Мы выдвинули рабочую гипотезу о снижении способности тканей утилизировать глюкозу. Адекватным методом для проверки гипотезы этой является определение артериовенозной разницы по глюкозе для различных тканей.

Актуальность исследования заключается в том, что оно позволит лучше понять причины метаболических нарушений в алкоголизированном организме.

Эти знания могут лечь в основу метода метаболической коррекции алкоголизированного организма.

Цель эксперимента: провести сравнительное исследование артериовенозной разницы по глюкозе для мозга у здоровых и алкоголизированных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 20 самцах крыс Вистар массой 200-250 г в условиях вивария с принудительной вентиляцией и поддерживаемой температурой $17-22^\circ \text{C}$, на стандартизированных кормах. 10 крыс составили контрольную группу и 10 – экспериментальную. Животные экспериментальной группы предварительно в течение 16 недель подвергались принудительной алкоголизации 10 % этанолом (в клетке находилась только поилка с алкоголем). Были соблюдены принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Доступ к пище был свободен. Накануне вечером перед взятием крови кормушки из клеток убирали, чтобы животные были в состоянии натошак.

Взятие крови осуществляли в остром эксперименте, под тиопенталовым наркозом, 90 мг/кг.

Для выяснения степени утилизации глюкозы мозгом определяли концентрацию этой молекулы в артериальной крови, взятой из общей сонной артерии (*a. carotis communis*), и в венозной крови, взятой из нижнего сагиттального синуса мозга (*sinus sagittalis inferio*). Пользовались анатомическим атласом крысы [8].

Из каждого из указанных сосудов взятие крови осуществляли дважды: утром натощак и через 30 минут после моделирования краткосрочной гипергликемии. Краткосрочную гипергликемию моделировали путём введения в *v. femoralis* 0,33 мл 20 % глюкозы (из расчёта 1,65 мл на 100 г веса животного) со скоростью 0,5 мл/мин. Такое количество глюкозы (0,33 г/кг) соответствует внутривенному тесту для определения толерантности организма к глюкозе.

Уровень глюкозы в цельной крови определяли с помощью глюкометра и тест-полосок (*Longevita*, Великобритания). Чувствительность метода 0,1 ммоль/л. Предварительно провели калибровочное исследование, определяя уровень глюкозы в одних и тех же образцах крови ($n = 20$) с помощью глюкометра.

При обработке результатов экспериментов использовали пакет *MedStat* [5].

Так как распределение значений уровня глюкозы в крови не отличалось от нормального, то были применены параметрические методы статистического анализа. Для представления данных в работе приводится среднее значение уровня глюкозы в крови \bar{X} (ммоль/л) и стандартное отклонение s , с указанием доверительных интервалов (ДИ).

В ходе дисперсионного анализа были проведены парные сравнения средних в выборках, с использованием критерия Стьюдента, и сравнения с контрольной группой, с использованием критерия Даннета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых животных контрольной группы содержание глюкозы натощак в артериальной крови колебалось в пределах от 6,5 до 8,3 ммоль/л, составляя в среднем $7,5 \pm 0,6$ ммоль/л. В венозной крови

уровень глюкозы был ниже: $6,8 \pm 0,6$ ммоль/л (ДИ 6,0-7,7 ммоль/л. Таким образом, артериовенозная разница по глюкозе для мозга лежала в пределах 0,5-0,8 ммоль/л (табл.).

Для сравнения, другие исследователи получили следующие показатели потребления глюкозы мозгом: 4,5-5,3 мг/100 г ткани в минуту [3]; 9 % (0,5 ммоль/л) [3]; 13,1 мг/100 мл крови [11]; 0,054 мг/1г мозга/мин [11]; 0,30 мкмоль/г/мин [11]; $0,508 \pm 0,063$ ммоль/г в минуту [18]; 0,8 ммоль/л [6]. Все эти величины выражены в разных единицах измерения, но если их пересчитать на ммоль/л, то они близки или совпадают с нашими данными.

Введение глюкозы здоровым животным приводило к повышению концентрации глюкозы в артериальной крови до $9,1 \pm 0,8$ ммоль/л (ДИ 7,9-10,0 ммоль/л). Соответственно, и в венозной крови также наблюдалось повышение: до $8,3 \pm 0,8$ ммоль/л (ДИ 7,0-9,2 ммоль/л). Таким образом, после глюкозной нагрузки у здоровых животных контрольной группы артериовенозная разница для мозга статистически значимо ($p < 0,01$) возросла, в среднем на 0,1 ммоль/л, по сравнению с пробами натощак, и составила $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л (ДИ 0,6-0,9 ммоль/л). Об увеличении артериовенозной разницы по глюкозе для мозга в условиях гипергликемии сообщают и другие авторы [21].

Переходя к обсуждению результатов в экспериментальной группе, отметим, что факт наличия сформированной алкогольной зависимости у крыс устанавливали по предпочтению раствора этанола в условиях свободного выбора между чистой питьевой водой, 10 % этанолом, 5 % глюкозой [2, 9].

В крови предварительно алкоголизированных животных экспериментальной группы динамика концентрации глюкозы была иной.

Во-первых, при определении глюкозы крови натощак у них наблюдалась стабильная гипогликемия: в *a. carotis communis* – $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л (ДИ 2,9-3,8 ммоль/л); в *sinus sagittalis inferio* – $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л (ДИ 2,6-3,6 ммоль/л). (Степень гипогликемии до определённых пределов была пропорциональна длительности алкоголизации и степени алкогольной зависимости [2, 9]).

Во-вторых, было отмечено снижение артери-

Таблица

Утилизация глюкозы мозгом у здоровых и алкоголизированных крыс

Сосуд	Концентрация глюкозы, $\bar{X} \pm s$, ммоль/л			
	Контрольные, $n = 10$		Алкоголизированные, $n = 10$	
	Натощак	Глюкозная нагрузка	Натощак	Глюкозная нагрузка
<i>Arteria carotis communis</i>	$7,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,8$ #	$3,4 \pm 0,3$ *	$5,0 \pm 0,4$ **
<i>Sinus sagittalis inferio</i>	$6,8 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,8$ #	$3,2 \pm 0,3$ *	$4,8 \pm 0,4$ **
Артериовенозная разница по глюкозе	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$ #	$0,2 \pm 0,1$ *	$0,2 \pm 0,1$ *

Примечания: * – разница с показателями контрольной группы на уровне $p < 0,01$;

– разница показателей до и после глюкозной нагрузки внутри одной группы на уровне $p < 0,01$.

овенозной разницы по глюкозе, по сравнению со значениями у крыс контрольной группы, до $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$) (табл.). Отсюда видно, что алкоголизованный мозг потребляет глюкозы меньше, чем здоровый мозг. Это указывает, что в мозге под влиянием алкогольной гипогликемии происходят глубокие кардинальные перестройки метаболизма.

В-третьих, введение глюкозы в *v. femoralis*, как и следовало ожидать, приводило к повышению уровня гликемии, по сравнению с пробами натошак: в *a. carotis communis* – до $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л (ДИ 4,5–5,5 ммоль/л), на уровне значимости $p < 0,01$; в *sinus sagittalis inferio* – до $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л (ДИ 4,1–5,3 ммоль/л), $p < 0,01$. Но неожиданно, что не повысилась артериовенозная разница для мозга: она оставалась на уровне $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,643$ (табл.). Поскольку кратковременное восстановление нормогликемии не привело к нормализации усвоения глюкозы мозгом, это позволяет думать, что при алкоголизме причина снижения утилизации глюкозы мозгом – не гипогликемия, а неспособность самого мозга усваивать этот субстрат. Наиболее вероятная причина, которую можно предположить, – это снижение ферментативной активности гликолиза.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что алкогользависимый мозг утилизирует глюкозу в меньшей мере, чем здоровый. Причём это справедливо как для условий гипогликемии, так и для гипергликемии.

Если исходить из понимания, что в мозге движущей силой пассивного перехода молекулы глюкозы из вне- во внутриклеточное пространство является градиент концентрации для глюкозы (чем больше градиент, тем больше молекул входит в клетку), то достаточно легко объяснить, почему в условиях гипогликемии снижается потребление глюкозы. Но этой причиной невозможно объяснить, почему в условиях гипергликемии не увеличивается утилизация глюкозы. Иными словами, алкоголизованный мозг «отказывается» от глюкозы, даже при её достаточном и/или избыточном количестве.

Мы предполагаем, что причиной неусвоения глюкозы мозгом может быть снижение ферментативной активности гликолиза. И хотя специальных исследований на эту тему мы не проводили, знание общепризнанных принципов регуляции взаимодействия «субстрат – фермент» позволяет нам предполагать, что стойкий дефицит молекул субстрата (глюкозы) при алкогольной гипогликемии, по принципу обратной связи, в конце концов, приведёт к снижению активности и/или количества ферментов, утилизирующих этот субстрат («за ненадобностью»). Причём необязательно, чтобы это были все ферменты гликолиза. Достаточно снижения активности одного-двух ключевых ферментов, лимитирующих скорость потока метаболитов по

гликолитической цепи, а значит, и пропускную способность всего процесса. Такими ключевыми ферментами гликолиза являются гексокиназа (средняя активность 390 МЕ) и фосфофруктокиназа (средняя активность 510 МЕ). Для сравнения: средняя активность фосфогексоизомеразы 10300 МЕ, лактатдегидрогеназы – 1500 МЕ, и т.д. [11]. Велика вероятность, что из названных двух ферментов наиболее важным является гексокиназа, которая стоит в самом начале цепи, фосфорилируя глюкозу до глюкозы-6-фосфата. Например, попытки компенсировать развитие гипогликемической комы и поддержать энергетический баланс головного мозга введением животным даже в весьма значительных количествах различных метаболитов глюкозы (гексофосфатов, лактата, пирувата, фруктозы, галактозы и др.) были неудачными. При инсулиновой гипогликемической коме лишь внутривенные инъекции глюкозы могут нормализовать энергетический метаболизм мозга и вывести животное из коматозного состояния [11].

Анализируя научную литературу, мы не встретили оригинальных работ по исследованиям артериовенозной разницы по глюкозе для отдельных органов, в том числе для мозга, при различных патологических состояниях, в том числе при алкоголизме (хотя идея эта сама по себе не новая). Поэтому не можем сопоставить свои данные об уменьшении артериовенозной разницы по глюкозе у алкоголизованных крыс с данными других исследователей. Но мы обнаружили сообщения о том, что в ткани алкогользависимого мозга глюкозы больше, чем в ткани здорового мозга [4]. В здоровом мозге глюкозы 1–4 мкмоль/г [11], или 0,05% [1], или 750 мг [1]. Авторы работали с гомогенатом целого мозга и использовали метод радиоактивной индикации (с меченой $1-6^{14}\text{C}$ -глюкозой), который даёт представление о валовом количестве глюкозы и в клетках, и во внеклеточном пространстве вместе [11]. Эти данные хорошо согласуются с нашей гипотезой. Мы полагаем, что увеличение глюкозы в тканях мозга происходит за счёт скопления этих молекул в межклеточных пространствах. Вероятно, из кровеносных капилляров молекулы выходят, но внутрь клеток мозга не входят. При этом дефект заключается не в нарушении диффузии глюкозы в клетку, а, скорее всего, в расстройстве внутриклеточного метаболизма глюкозы. Процесс этот длительно стабильный, поэтому в конце концов складывается ситуация, которую мы наблюдали. На первый взгляд, она парадоксальная: на фоне гипогликемии переполненный глюкозой мозг. Но эта ситуация легко объясняется минимальной артериовенозной разницей по глюкозе из-за отказа клеток мозга утилизировать этот топливный субстрат.

С этой позиции можно рассмотреть случаи, о которых иногда упоминается в научной литературе

при описании тех или иных патологий: артериовенозная разница по глюкозе бывает даже отрицательной. В порядке размышлений можно предположить, что в этих случаях в оттекающей от органа крови глюкозы больше, чем в притекающей, именно потому, что её очень много в ткани органа, и она «вымывается» из межклеточных пространств в кровь.

Представления о высоких концентрациях глюкозы в межклеточных пространствах мозга хорошо согласуются с известным явлением – алкогольной гиперосмолярностью и, как следствие, гипертонической дегидратацией клеток и сильной жаждой при алкоголизме. Хотя глюкоза обладает осмоактивностью, но, безусловно, главной причиной гиперосмолярности являются молекулы этанола и ацетальдегида – алкоголь в крови в концентрации 1 г/л (1 ‰) обуславливает повышение осмолярности плазмы на 22 мосмоль/л [4]. Механизм развития гиперосмолярности, жажды и олигурии при алкоголизме достаточно полно изучен и описан [1, 4, 17]. Мы только добавим, что тоже наблюдали высокую питьевую активность у алкоголизированных крыс [2, 9].

В свете представлений о том, что чувство голода зависит не от абсолютной концентрации в крови, а от степени её утилизации тканями (чем меньше утилизация, тем меньше голод) [12, 16], обнаруженная нами сниженная артериовенозная разница по глюкозе легко объясняет хорошо известную анорексию алкоголиков [7, 23].

В научной литературе мы обнаружили сообщение, что при экспериментальной инсулиновой гипогликемии у собак быстрое падение концентрации глюкозы в крови в 3 раза приводит к уменьшению артериовенозной разницы по глюкозе для мозга всего лишь на 10 %, и только падение концентрации глюкозы в крови в 7,5 раз – приводит к уменьшению артериовенозной разницы в 4,3 раза [11]. А у овец артериовенозная разница по глюкозе сохранялась на нормальном уровне при гипогликемии 1-4 ммоль/л [18]. Но мы не можем сопоставлять эти данные со степенью уменьшения артериовенозной разницы в нашем эксперименте, поскольку у нас был хронический эксперимент, с четырёхмесячной стабильной гипогликемией, а авторы моделировали острые ситуации гипогликемии, когда мозг просто ещё не успевал перестроиться на утилизацию альтернативных энергетических субстратов (кетоновых тел). О том, что сдвиг в балансе головного энергетического метаболизма в пользу кетоновых тел происходит не быстро, но медленно, в течение минимум 14-21 дней, сообщается в работе, посвящённой изучению влияния фенобарбитала на метаболизм глюкозы и кетоновых тел в мозге крыс [19].

Более точные представления о возможном диапазоне изменений метаболизма глюкозы можно

получить с помощью современного визуализирующего метода позитронно-эмиссионной томографии, с использованием меченой [¹⁸F]-D-глюкозы [22]. Но и эти измерения очень редкие, потому что для практических нужд, когда нужно оценить уровень метаболической активности мозга или другого органа, чаще измеряют артериовенозную разницу не по глюкозе, а по кислороду с помощью позитронно-эмиссионной томографии [15].

Ещё одной возможной причиной снижения артериовенозной разницы по глюкозе при алкоголизме может быть нарушенная проницаемость стенки кровеносных капилляров [14]. Замедлению и ухудшению транспорта молекул через капиллярную стенку также способствует и переполненность капилляров кровью, вследствие расширения венул и затруднения оттока крови от тканей, что чрезвычайно характерно для алкоголизма [10]. Показано, что хроническая алкоголизация матерей уменьшает количество и общую площадь поперечного сечения сосудов в головном мозге крыс [20]. Описаны случаи патологически неравномерной васкуляризации ткани в виде линейных полосок (такую полосатость авторы назвали синдромом арбуза) при алкоголизме [13].

Таким образом, мы установили, что у алкоголизированных животных снижается артериовенозная разница по глюкозе для мозга. Мы предполагаем, что «отказ» мозга утилизировать глюкозу происходит по причине снижения активности ферментов гликолиза. Последнее предположение нуждается в проверке. Этим мы обозначили для себя круг будущих исследований и задач для решения – изучить у алкоголизированных животных активность ферментов разных этапов гликолиза, а также концентрации промежуточных субстратов гликолиза.

ВЫВОДЫ

Способность алкоголизированного мозга утилизировать глюкозу снижена. Предположительная причина – снижение активности ферментов гликолиза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия. Учебник для вузов [Текст] / Под ред. Е.С. Северина. – М., ГЭОТАР Медиа, 2003. – 779 с.
2. Бортникова А.К. Влияние уровня гликемии на по-

- требление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами [Текст] / А.К. Бортникова, Т.И. Панова // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 20-25.
3. Клиническая нейрореаниматология [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://neuroreanimatologia.ru/3/>
 4. Курсов С.В. Острое отравление этанолом [Текст] / С.В. Курсов, К.Г. Михневич, В.И. Кривобок // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 7-8. – С. 22-35.
 5. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко / Донецк, Издатель Папакица Е.К., 2006. – 211 с.
 6. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата «Мексидол» при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках) [Текст] / Л.М. Макарова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 131. Приложение 1. – С. 48-54.
 7. Напрееенко О.К. Наркологія [Текст] / О.К. Напрееенко, Л.В. Животовська, Н.Ю. Петрина, Л.В. Рахман / Київ, Здоров'я, 2011. – 208 с.
 8. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы [Текст] / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков // С.-Пб.: Лань, 2001 г. – 464 с.
 9. Панова Т.И. Роль кетоза в сохранении влечения к этанолу у алкогользависимых крыс [Текст] / Т.И. Панова, А.К. Бортникова // Фундаментальные науки – медицине. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 60-летию Института физиологии НАН Беларуси. Минск, 17 мая 2013 г. – Ч. 2. – Минск: Беларуская навука, 2013. – С. 114-119.
 10. Поражение внутренних органов при алкоголизме [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://lib.rin.ru/doc/i/32914p7.html>
 11. Прохорова М.И. Нейрохимия / М.И. Прохорова // Л., Издательство Ленинградского университета, 1979. – 271 с.
 12. Уголев А.М. Физиология аппетита [Текст] / А.М. Уголев, В.Г. Кассиль // В кн.: Питание здорового и больного ребенка, под ред. М.И. Олевского, Ю.К. Полтевой. – М., 1965. – С. 45.
 13. Altintas E. Watermelon colon: is there an association with alcohol? [Text] / E. Altintas, O. Sezgin, L. Cinnel // Med Sci Monit. – 2007. – Vol. 13, No. 11. – P. 137-140.
 14. Burnham E.L. The effects of alcohol abuse on pulmonary alveolar-capillary barrier function in humans [Text] / E.L. Burnham, R. Halkar, M. Burks, M. Moss // Alcohol. – 2009. – Vol. 44, No. 1. – P. 8-12.
 15. Fan A.P. Phase-based regional oxygen metabolism (PROM) using MRI [Text] / A.P. Fan, T. Benner, D.S. Bolar [et al.] // Magn Reson Med. – 2012. – Vol. 67, No. 3. – P. 669-678.
 16. Hogenkamp P.S. Sweet taste perception not altered after acute sleep deprivation in healthy young men [Text] / P.S. Hogenkamp, E. Nilsson, C.D. Chapman [et al.] // Somnologie (Berl). – 2013. – Vol. 17, No. 2. – P. 111-114.
 17. Ide A. Acute alcoholism and clinical examination [Text] / A. Ide, Y. Kamijo // Rinsho Byori. – 2008. – Suppl. 141. – P. 35-39.
 18. Lindsay D.B. The oxidation of glucose, ketone bodies and acetate by the brain of normal and ketonaemic sheep [Text] / D.B. Lindsay, B.P. Setchell // J Physiol. – 1976. – Vol. 259, No. 3. – P. 801-823.
 19. Schroeder H. Influence of early chronic phenobarbital treatment on cerebral arteriovenous differences of glucose and ketone bodies in the developing rat [Text] / H. Schroeder, L. Bomont, A. Nehlig // Int J Dev Neurosci. – 1991. – Vol. 9, No. 5. – P. 453-461.
 20. Solonskii A.V. Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol [Text] / A.V. Solonskii, S.V. Logvinov, N.A. Kutepova // Neurosci Behav Physiol. – 2008. – Vol. 38, No. 4. – P. 373-376.
 21. Tejada-Chávez H.R. Concomitant effects of nitric oxide and carotid chemoreceptor stimulation on brain glucose in normoglycemic and hyperglycemic rats [Text] / H.R. Tejada-Chávez, S.A. Montero, M. Lemus [et al.] // Arch Med Res. 2010. – Vol. 41, No. 7. – P. 487-496.
 22. Volkow N.D. Association between Dopamine D4 Receptor Polymorphism and Age Related Changes in Brain Glucose Metabolism [Text] / N.D. Volkow, D. Tomasi, G.J. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 5.
 23. Zimmermann U.S. Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress [Text] / U.S. Zimmermann, A. Buchmann, B. Steffin [et al.] // Addict Biol. – 2007. – Vol. 12, No. 1. – P. 17-21.

Надійшла до редакції 22.10.14

ЗНИЖЕННЯ АРТЕРІОВЕНОЗНОЇ РІЗНИЦІ ПО ГЛЮКОЗІ У АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ*Панова Т.И., Бортникова Г.К.**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

Актуальність. Знання про причини порушень вуглеводного обміну у алкоголізованому організмі можуть лягти в основу методу метаболічної корекції даного стану.

Мета: провести порівняльне дослідження артеріовенозної різниці по глюкозі для мозку у здорових і алкоголізованих щурів.

Матеріали та методи. З метою з'ясування здатності мозку утилізувати глюкозу в умовах гікемії різного ступеня вираженості у здорових (n=10) і алкоголізованих (n=10) щурів визначали артеріовенозну різницю по глюкозі для мозку (*arteria carotis communis – sinus sagittalis inferio*) натще і через 30 хвилин після глюкозного навантаження (0,33 мл 20 % глюкози, внутрішньовенно). Рівень глюкози визначали за допомогою глюкометра і тест-смужок (*Longevita*, Великобританія). Попередня примусова алкоголізація проводилася 16 тижнів 10 % алкоголем. Застосували параметричні методи статистичного аналізу. Для парних порівнянь середніх у вибірках використовували критерій Стьюдента, для порівнянь з контрольною групою – критерій Даннета.

Результати. Натщесерце у контрольних щурів рівень глюкози в артеріальній крові $7,5 \pm 0,6$ ммоль/л, у венозній – $6,8 \pm 0,6$ ммоль/л, артеріовенозна різниця $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л. Натщесерце у алкоголізованих в артеріальній крові $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л, у венозній – $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л, артеріовенозна різниця $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л. Після глюкозного навантаження у контрольних щурів рівень глюкози в артеріальній крові $9,1 \pm 0,8$ ммоль/л, у венозній – $8,3 \pm 0,8$ ммоль/л, артеріовенозна різниця $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л (тобто приріст $0,1$ ммоль/л). А у алкоголізованих тварин в артеріальній – $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л, у венозній – $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л, артеріовенозна різниця $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л (тобто приріст 0).

Висновок: здатність алкоголізованого мозку утилізувати глюкозу знижена. Можлива причина: зниження активності ферментів гліколізу.

Ключові слова: артеріовенозна різниця по глюкозі для мозку, алкоголізовані щури

DECREASED OF ARTERIOVENOUS GLUCOSE DIFFERENCE IN ALCOHOLIC RATS*Panova T.I., Bortnikova A.K.**O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Actuality. The knowledge about causes of carbohydrate metabolism disturbance in alcoholized organisms may lay to the foundation of method of the metabolic correction of this condition.

Aim. Comparative study of arteriovenous glucose differences in brain of healthy and alcoholic rats.

Material and methods. For exploring the glucose utilization in glycemic condition of different severity by brain of healthy (n=10) and alcoholic (n=10) rats the arteriovenous glucose differences in brain (*arteria carotis communis – sinus sagittalis inferio*) were measured in a 30 minutes after glycemic load (0,33 ml 20 % glucose, IV) and under fasting condition. The glucose levels were measured by glucometer and test strips (*Longevita*, UK). Previous compulsory alcoholization was performed by 10% alcohol during 16 weeks. Analysis was used by parametric statistics. The Student's test was used for paired-comparison of mean values in samples and the Dunnett's test – for comparison with control group.

Results. The fasting glucose levels in control rats were: $7,5 \pm 0,6$ mmol/l – in arterial blood, $6,8 \pm 0,6$ mmol/l – in venous blood; arteriovenous difference – $0,7 \pm 0,1$ mmol/l. The fasting levels in alcoholic rats: $3,4 \pm 0,3$ mmol/l – in arterial blood, $3,2 \pm 0,3$ mmol/l – in venous blood, arteriovenous difference – $0,2 \pm 0,1$ mmol/l. After glycemic load in control rats the glucose levels were: $9,1 \pm 0,8$ mmol/l – in arterial blood, $8,3 \pm 0,8$ mmol/l – in venous blood; arteriovenous difference – $0,8 \pm 0,1$ mmol/l (increment $0,1$ mmol/l). After glycemic load in alcoholic rats the glucose levels were: $5,0 \pm 0,4$ mmol/l – in arterial blood, $4,8 \pm 0,4$ mmol/l – in venous blood; arteriovenous difference – $0,2 \pm 0,1$ mmol/l (increment 0).

Conclusion: It was demonstrated the impaired utilization of glucose in alcoholic brains. Assumed cause: reduced activity of glycolysis enzymes.

Keywords: arteriovenous glucose difference in brain, alcoholic rats.

КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОННІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛИ ЛІЗИНОПРИЛУ

¹Чекман І.С., ²Куліш М.П., ¹Свінціцький А.С., ¹Загородний М.І., ²Сендюк В.А., ²Павленко О.Л., ²Дмитренко О.П., ²Буско Т.О., ³Вітюк Н. В.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

³Інститут хімії поверхні імені Чуйка НАН України, Київ, Україна

chekman_ivan@yahoo.co.uk

Рецензенти: проф. Ніженковська І.В., проф. Цехмістер Я.В.

Актуальність. На сьогодні невідомі електронні властивості молекули лізиноприлу, які б пояснювали молекулярні механізми його антигіпертензивної дії.

Ціль: вивчення спектрів оптичного поглинання у воді, квантово-хімічної будови, електронних властивостей молекули лізиноприлу.

Матеріали та методи. Спектри поглинання лізиноприлу (1 мг/мл та 0,0125 мг/мл) вивчали на спектрометрі *Perkin Elmer Lambda 35*. Квантово-хімічне моделювання проводили за допомогою програмного пакету *Gaussian 09*. Оптимізацію молекули проводили напівемпіричним методом AM1, методом Хартрі-Фока HF/6-31 (d, p), методом функціоналу густини DFT/B3LYP/6-31(d, p).

Результати. Спектр лізиноприлу має максимум поглинання в околі 257 нм та три менш інтенсивні піки при довжинах хвиль 253, 264 та 268 нм. Найбільш інтенсивним електронним переходом (сила осцилятора $f=0,008$), є перехід з НОМО на LUMO+2. НОМО локалізується на бензольному кільці, LUMO+2 носить змішаний характер, оскільки, крім локалізації π -типу на p -ятичленному кільці, містить електронну густину на неподілених парах атомів кисню, це дозволяє віднести даний перехід до $\pi \rightarrow \pi$ типу. Ще один перехід відбувається з НОМО–2, локалізованої на більшій частині молекули лізиноприлу, на рівень LUMO+1, що містить електронну густину на бензольному кільці та неподілених парах атомів кисню.

Висновки. У молекули лізиноприлу від'ємний електростатичний потенціал знаходиться на атомах кисню та азоту. За донорно-акцепторними характеристиками, лізиноприл є m -яким реагентом, що визначає його взаємодію з білковими молекулами.

Ключові слова: лізиноприл, електронні властивості, спектр поглинання, гіпертрофія міокарду, антигіпертензивна дія.

Актуальність. У моно- і у комбінованій терапії артеріальної гіпертензії (АГ) застосовують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) [1, 2, 5].

ІАПФ мають високу антигіпертензивну активність, метаболічну нейтральність, кардіо- та ренопротекторну дію. Серед ІАПФ по фармакокінетичним і фармакодинамічним властивостям особливу роль відіграє лізиноприл. Застосування його попереджає розвиток коронарних негативних подій у хворих з АГ, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) або систолічною дисфункцією лівого шлуночка, покращує прогноз у хворих з цими захворюваннями [7].

В експерименті лізиноприл при 3-місячному застосуванні знижує артеріальний тиск (АТ) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) [4]. При цьому спостерігається нормалізація структури міокарда.

Адже в міокарді щурів при САГ є суттєві зміни: гіпертрофія, потовщення коронарних артерій, збільшення колагенових волокон. Головною ознакою ультраструктурних змін є стан скоротливого апарату

кардіоміоцитів (КМЦ): перескорочені міофібрили чередуються з ділянками їх дилатації та лізису. Недостатність скоротливої функції усугубляється розладами в енергетичному апараті – мітохондріях, де має місце підвищена електронна щільність матриксу і крист, що свідчить про лізис матриксу, внутрішніх та зовнішніх мембран крист. Підвищується активність лактатдегідрогенази та цитоплазматичної α -гліцерофосфат дегідрогенази, що свідчить про розвиток помірної тканинної гіпоксії в міокарді. Ще однією характерною особливістю ультраструктури міокарда щурів із САГ є набряк, що поширюється на всі структурні компоненти: КМЦ, ендотеліальні клітини, мікросудини, інтерстиційний простір. Це призводить до порушення проникності у міокарді, що погіршує функцію серцевого м'яза. При САГ у щурів настають структурні зміни не тільки у міокарді, але й у судинах, які проявляються у потовщенні судинної стінки і звуженні просвіту судин, частіше дрібних артерій та артеріол [4, 13]. Аналогічні зміни спостерігаються і у хворих з підвищеним АТ: гіпертрофія лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, зміна часу ізвольоетричного розсла-

блення та часу уповільненого раннього діастолічного потоку.

Лізиноприл при 3-місячному застосуванні щурів із САГ викликає нормалізацію електронномікроскопічної структури міокарда лівого шлуночка тварин: розслаблення міофібрил, а також збільшення глибини поздовжніх каналців Т-системи, у порівнянні з контрольними тваринами. Має місце нормалізація в мітохондріях: більший відсоток їх зберігають ультраструктурну організацію, зустрічаються мітохондрії малих розмірів, що свідчить про їх новоутворення. Ядра КМЦ округлої форми, мають одне або декілька ядерць, що свідчить про активацію їх функціональних можливостей в плані синтезу РНК і білку, а також наявність у ядрі переважно активної форми хроматину – еухроматину. Лізиноприл викликає позитивні зміни в мікроциркуляторному руслі: в ендотелії кровеносних судин виявлено менше пошкоджень, що можна пояснити залишковими процесами перескорочення міофібрил та менш вираженими дистрофічними змінами в ендотелії, в тому числі і набряком, розслабленням міофібрил [4].

Позитивна дія лізиноприлу на ультраструктуру міокарда щурів із САГ пояснюється декількома факторами: 1) покращується капіляризація міокарду за рахунок зменшення маси міокарду та стимуляції ангиогенезу [11, 12]; 2) нормалізується ендотеліальна функція судин [12].

Для глибокого розуміння механізмів позитивної терапевтичної дії тієї чи іншої молекули сьогодні застосовують міждисциплінарні розробки: фізичні, квантово-хімічні, фармакологічні. Адже лікувальний ефект того або іншого препарату реалізується за рахунок його міжмолекулярної взаємодії з білками-мішенями, що здійснюють певні функції в організмі. Ця взаємодія може бути безпосередньою або ж індукованою за рахунок впливу зовнішніх чинників, наприклад, внаслідок прикладання електростатичного потенціалу, у присутності різних активних молекул та ін. Зазвичай взаємодія реалізується у складному, за хімічним складом, водному розчині організму [9]. Механізм впливу лікарського засобу реалізується через взаємодію електронів й протонів між молекулами медикаменту та клітиною, субклітинними структурами організму [8].

Впливи лікарського засобу на організм вимагають детального поетапного розгляду кожного окремого прояву взаємодії з урахуванням усіх зовнішніх і внутрішніх факторів. На першому етапі важливо визначити особливості молекулярної будови кожної сполуки, розподілу заряду, електронних та коливних властивостей у вакуумі, що визначають її фармакодинамічні та фармакокінетичні аспекти. Доцільність дослідження спектральних властивостей, зокрема електронних переходів при вивченні оптичного поглинання і фотолюмінісценції, інфрачервоного поглинання та комбінаційного розсіяння світла, дик-

тується необхідністю електронно-конформаційної ідентифікації цих сполук та їх поведінки. Крім того, для встановлення механізмів взаємодії лікарських засобів та білків-мішеней є важливим проведення квантово-хімічних і фізичних розрахунків.

Але на сьогодні невідомі електронні властивості молекули лізиноприлу, які б пояснювали молекулярні механізми його антигіпертензивної дії.

Метою даної роботи є вивчення спектрів оптичного поглинання у воді, квантово-хімічної будови, електронних властивостей молекул антигіпертензивного препарату лізиноприлу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення спектрів оптичного поглинання субстанції лізиноприлу були приготовані розчини молекул препарату в дистильованій воді з концентрацією 1 мг/мл та 0,0125 мг/мл задля виключення ефектів, пов'язаних з агломерацією молекул у розчинах. Спектри оптичного поглинання розчинів були одержані з використанням спектрометра *Perkin Elmer Lambda 35*.

Квантово-хімічне моделювання проводили за допомогою програмного пакету *Gaussian 09*. На першому етапі проводили оптимізацію молекули напівемпіричним методом AM1, методом Хартрі-Фока HF/6-31 (d, p), а також методом функціоналу густини DFT/B3LYP/6-31(d, p) [8]. Оскільки кожен метод має ряд переваг і недоліків по відношенню до розрахунків різних величин, то для отримання певної величини обирали результати розрахунків тим методом, який дає найбільш точні значення у порівнянні з експериментальними даними. Так, наприклад, розрахунки енергій молекулярних орбіталей НОМО (Вищої заповненої молекулярної орбіталі), LUMO (найнижчої вільної молекулярної орбіталі), що відповідають за потенціали іонізації та енергії спорідненості, отримано методом функціоналу густини, розрахунки енергій та форми молекулярних орбіталей для пояснення спектрів поглинання, а також характеристики електронних переходів розраховано напівемпіричним ZINDO/S методом. Повної збіжності між експериментальними та теоретичними даними не спостерігалось, що типово для даного підходу; але її достатньо для коректного аналізу природи електронних переходів [14].

Метод AM1 – напівемпіричний квантово-хімічний метод розрахунку, в основі якого лежить метод молекулярних орбіталей. У цьому методі враховуються всі валентні електрони молекули, що містять елементи першого та другого періодів, але не перехідні метали. Дозволяє розрахувати електронні властивості, загальну енергію, теплоту утворення та оптимізовану геометрію молекул.

Метод Хартрі-Фока (HF) – метод наближених

квантовомеханічних розрахунків для багатоелектронних систем. Метод оснований на одноелектронному наближенні, яке полягає в заміні взаємодії між електронами ефективним самоузгодженим потенціальним полем, підібраним так, щоб похибка від цього наближення була мінімальною. Метод дозволяє звести складну багатоелектронну квантовомеханічну задачу до розв'язування одноелектронних задач. Головним недоліком методу є те, що він не враховує кореляційної енергії для електронів.

Метод функціоналу густини – метод квантовомеханічних розрахунків з перших принципів для багатоелектронних систем. Традиційні методи визначення електронної структури, зокрема, метод Хартрі-Фока і похідні від нього, описують систему за допомогою багатоелектронної хвильової функції. Основна мета теорії функціоналу густини – при описі електронної підсистеми замінити багатоелектронну хвильову функцію електронною густиною. Як правило, метод теорії функціоналу щільності використовується спільно з формалізмом Кона-Шема, в рамках якого задача опису декількох взаємодіючих електронів в статичному зовнішньому полі (атомних ядер) зводиться до більш простої задачі про незалежні електрони, які рухаються в деякому ефективному потенціалі. Цей ефективний потенціал включає в себе статичний потенціал атомних ядер, а також враховує кулонівські ефекти, зокрема, обмінну взаємодію та електронну кореляцію. В даний час метод теорії функціоналу густини є головним методом квантової хімії, втім, незважаючи на прогрес в теорії, все ще є недосконалим.

Метод ZINDO/S – метод розрахунку збуджених станів молекул, параметризований для того, щоб відтворити з використанням методів однозбуджених конфігураційних взаємодій енергії електронних переходів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рисунку 1 представлена структурна формула молекули лізиноприлу, яка містить розгалужений

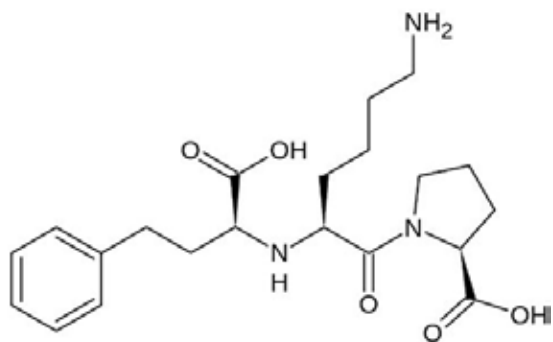


Рис. 1. Структурна формула молекули лізиноприлу

вуглецевий ланцюг, бензольне кільце, п'ятичленне кільце.

Оптимізовану просторову геометрію молекули лізиноприлу, що складається з атомів вуглецю та водню, трьох атомів азоту та п'яти атомів кисню, наведено на рисунку 2а. На рисунку 2б наведено розподіл зарядів та напрям дипольного моменту молекули.

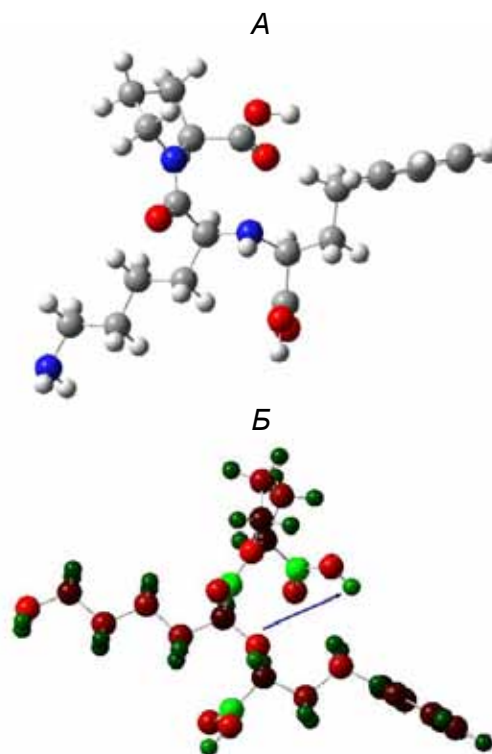


Рис. 2. Оптимізована геометрія молекули лізиноприлу (атоми вуглецю позначено крупними сірого кольору, три атоми азоту – синім кольором, п'ять атомів кисню – червоним кольором) (а) та розподіл заряду на атомах (червоним кольором позначено негативно заряджені атоми, зеленим – позитивно) (б). Стрілкою вказано величину та напрям дипольного моменту.

Величина дипольного моменту, яка дорівнює 2,6 Дебаї (DFT), обумовлена розподілом зарядів, зокрема, внаслідок атомів азоту та двох груп подвійних атомів кисню, що мають великі негативні заряди більше $-0,5$ електронних одиниць (е.о.) у порівнянні з атомами вуглецю, що несуть надлишки електронної густини (рис. 3).

Найбільш негативно заряджені атоми кисню та азоту молекули лізиноприлу можуть реагувати з електронноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини (вуглецю, водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами.

На рисунку 4 зображено розподіл електронної густини в даній молекулі.

Більш щільне розташування ізоденситних ліній (лінії, вздовж яких значення електронної густини

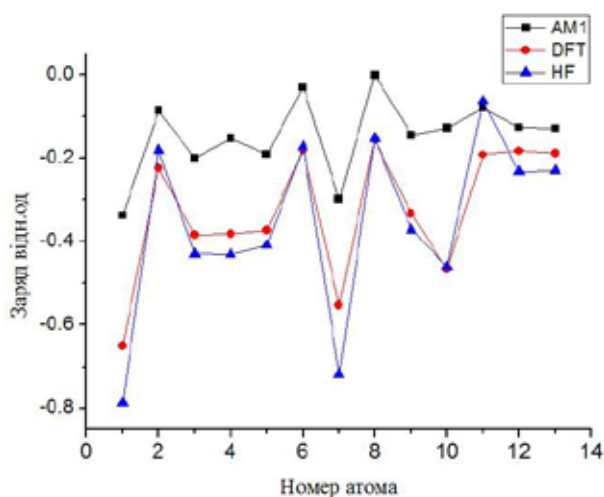


Рис. 3. Розподіл зарядів на атомах в молекулі лізиноприлу (чорні квадрати – значення, отримані методом AM1, червоні кружечки – методом функціоналу густини, сині трикутники – методом Хартрі-Фока. Нумерація атомів представлена на рисунку 4).

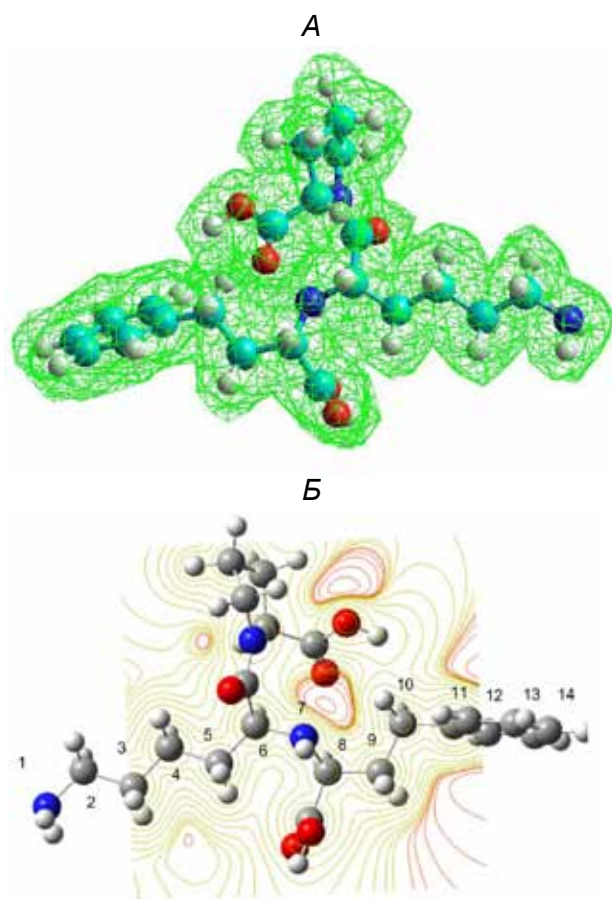


Рис. 4. Розподіл електростатичного потенціалу (а) та переріз ізоденситних поверхонь (ізогустини) молекули лізиноприлу.

однакові) вказує на більші перепади значень електростатичного потенціалу. Розрідженість ліній свідчить, що ці перепади відбуваються плавно. Найбільші перепади значень спостерігаються в околі атомів

кисню, що під'єднані до п'ятичленного кільця. Найбільша електронна густина оточує електронегативні атоми кисню і азоту, менша – атоми вуглецю (рис. 4).

Потенціал іонізації молекули, що відповідає за передачу електронів іншим сполукам, дорівнює енергії електронного стану НОМО і становить -5,4 еВ у випадку застосування методу функціоналу густини. Енергія спорідненості (LUMO), що відповідає за приєднання молекулою лізиноприлу зовнішніх електронів, дорівнює 0,34 еВ.

На рисунку 5 зображено форму вищої зайнятої молекулярної орбіталі НОМО та найнижчої вільної орбіталі LUMO. Орбіталь НОМО зосереджена на бензольному кільці і є чистою π -орбітальною, оскільки має вузол у площині кільця [10]. LUMO орбіталь утворюється за рахунок неподілених пар електронів атомів кисню, що під'єднані до п'ятичленного кільця і відноситься до n -типу [10].

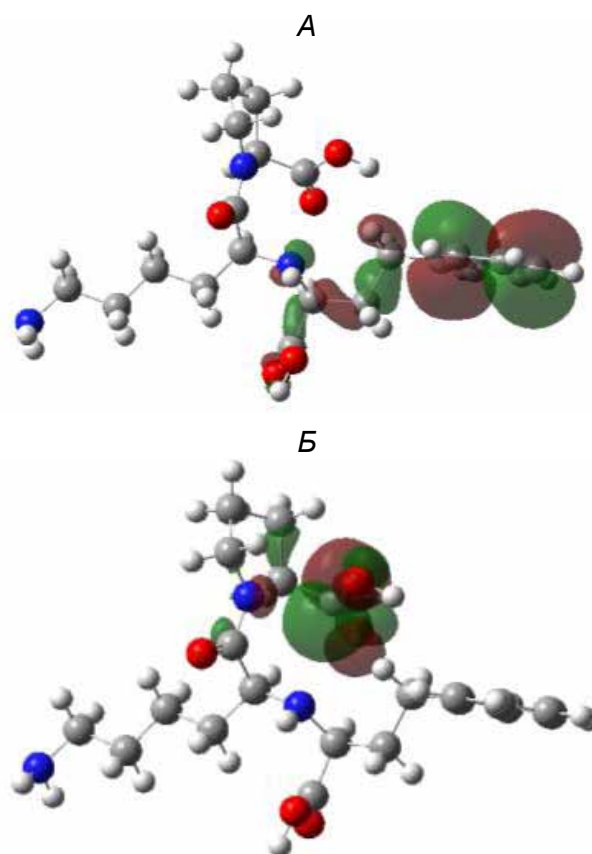


Рис. 5. Форма вищої зайнятої молекулярної орбіталі НОМО (а) та найнижчої вільної орбіталі LUMO (б) у молекулі лізиноприлу.

Розташування та форма зовнішніх молекулярних орбіталей визначає не лише донорно-акцепторні характеристики молекул, але і характеристики оптичних переходів у спектрах оптичного поглинання. Поглинання квантів світла молекулою є її індивідуальною характеристикою. При взаємодії молекули з оточуючим середовищем, з фрагментами біомолекул, при її енергетичних змінах спектр поглинання зазнає

суттєвих змін. Тому є важливим вивчення спектру поглинання молекули лізиноприлу в основному стані у водному розчині (рис. 5). Видно, що спектр має максимум поглинання в околі 257 нм та три менш інтенсивні піки при довжинах хвиль 253, 264 та 268 нм.

Пояснити природу піків оптичного поглинання можна, скориставшись квантово-хімічними розрахунками електронних переходів в молекулі лізі-

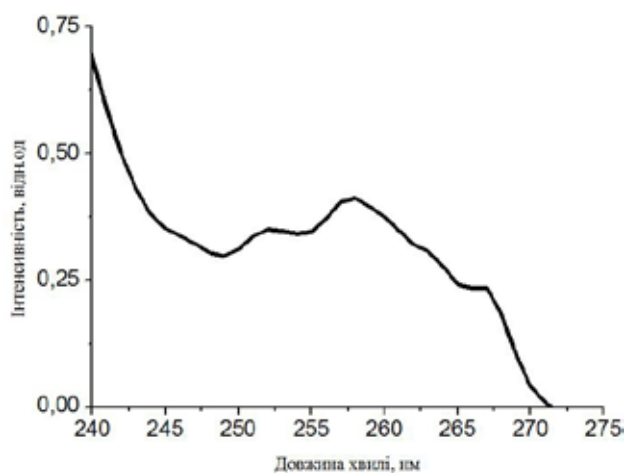


Рис. 5. Спектр оптичного поглинання молекули лізиноприлу у воді.

ноприлу. Схему енергетичних рівнів та форми молекулярних орбіталей в околі енергетичної щільності НОМО–LUMO наведено на рисунку 6.

Як було сказано вище, перша заселена орбіталь лізиноприлу локалізована на бензольному кільці. Наступна нижча орбіталь НОМО-2 локалізована по всій молекулі, окрім бензольного кільця та п'ятичленного кільця, носить змішаний характер. НОМО-3 локалізується на п'ятичленному кільці. Перша LUMO локалізована на двох атомах кисню і відноситься до n-типу, орбіталь LUMO+1 частково локалізована на бензольному кільці, атомах кисню.

Розрахунки збудженого стану молекули лізиноприлу вказують, що перший збуджений стан молекули реалізується за рахунок переходу між НОМО-3 – LUMO, що локалізовані на п'ятичленних кільцях, даний перехід відноситься до $\pi \rightarrow \pi$ типу, зазвичай такі переходи найбільш інтенсивні, і могли б пояснювати найбільш інтенсивний пік у спектрі погли-

нання лізиноприлу при 257 нм, проте розрахунки сили осцилятора, що визначає інтенсивність поглинання ($f=0,0015$) вказують, що інтенсивність цього піка за величиною інша (табл. 1).

Найбільш інтенсивним переходом, як свідчить величина сили осцилятора $f=0,008$, є перехід з НОМО на LUMO+2. НОМО локалізується на бензольному кільці, LUMO+2 носить змішаний характер, оскільки, крім локалізації π -типу на п'ятичленному кільці, містить електронну густину на неподілених парах атомів кисню, це дозволяє віднести даний перехід до $\pi \rightarrow \pi$ типу. Ще один перехід відбувається з НОМО-2, локалізованої на більшій частині молекули лізиноприлу на рівень LUMO+1, що містить електронну густину на бензольному кільці та неподілених парах атомів кисню.

Отже, можна вважати, що виражена фармакологічна активність лізиноприлу зумовлена загальною енергією, енергією зв'язування, електронною енергією, енергією між'ядерної взаємодії, теплотою утворення, енергією сольватації та площею поверхні гідрофобної частини молекули [3, 6].

Активний центр ангіотензинперетворюючого ферменту в комплексі з лізиноприлом «занурений» на 10Å у жолобок ферменту. Карбоксиалкільна група лізиноприлу за рахунок атома кисню зв'язується із цинком в активному центрі. Другий кисень карбоксиалкільного фрагменту утворює водневий зв'язок з Glu384. S₁-фенілпропільна група за допомогою Ван-Дер-Ваальсового зв'язку взаємодіє з Val518, аміногрупа лізиноприлу утворює водневий зв'язок з Glu162 в S₁ ділянці АПФ [10].

Отримані характеристики є основою для пояснення електронних властивостей молекули лізиноприлу, які сприяють його взаємодії з білками-мішенями, і як наслідок, сприяють його антигіпертензивній дії.

ВИСНОВКИ

Основні енергетичні параметри молекули лізиноприлу такі: 1) від'ємний електростатичний потенціал знаходиться на атомах кисню та азоту; 2) за донорно-акцепторними характеристиками, лізиноприл є м'яким реагентом, що визначає його взаємодію з білковими молекулами оточуючого середовища.

Таблиця 1

Електронні переходи у молекулі лізиноприлу (метод ZINDO)

Стан молекули	Основна конфігурація	Тип переходу	E, eV	F	λ , нм
S ₀ → S1	НОМО-3–LUMO	$\pi \rightarrow \pi$	3,88	0,0015	319
S ₀ → S2	НОМО-2–LUMO+1	Зміш.	3,93	0,002	315
S ₀ → S3	НОМО–LUMO+2	$\pi \rightarrow \pi$	4,58	0,008	270

Примітки: позначення S₀ – відповідає за основний стан молекули, S₁ – перший збуджений стан за рахунок поглинання кванта світла (відбувається енергетичний перерозподіл електронів у молекулі), S₂, S₃ – відповідно, другий та третій збуджені стани.

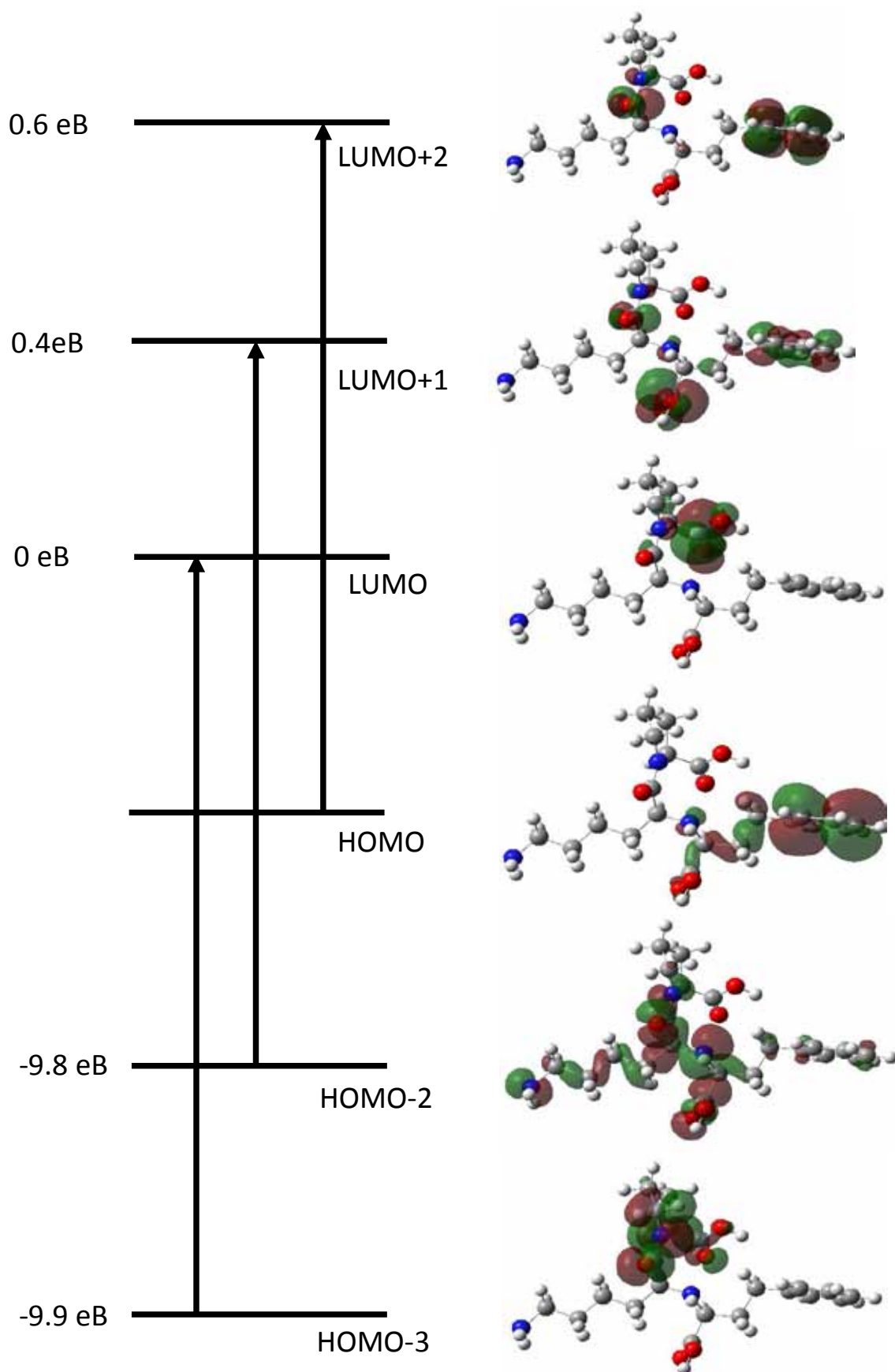


Рис. 6. Схеми енергетичних рівнів та електронних переходів в молекулі лізіноприлу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть I. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов [Текст] / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.
- Дзяк Г.В. Динамика показателей жёсткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии [Текст] / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Э.Л. Колесник // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 57-59.
- Загородний М.І. Квантово-фармакологічні властивості молекул інгібіторів ангіотенінперетворюючого ферменту каптоприлу та лізиноприлу [Текст] / М.І. Загородний, О.О. Казакова // Доповіді Національної академії наук України. – 2010. – № 10. – С. 190-194.
- Загородний М.І. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів [Текст] / М.І. Загородний, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна [та ін.] – К.: Задруга, 2014. – 280 с.
- Коваленко В.М. Настанова з кардіології [Текст] / В.М. Коваленко. – К.: Моріон, 2009. – 1368 с.
- Сендюк В.А. Електронні властивості комплексів молекул антигіпертензивних та метаболічних препаратів [Текст] / В.А. Сендюк, О.Л. Павленко // Тези доповідей наукової конференції молодих вчених «Наука XXI сторіччя: сучасні проблеми фізики». – 2015. – С. 37-38.
- Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії [Текст] / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2011. – 304 с.
- Чекман І.С. Квантова фармакологія [Текст] / І.С. Чекман // К.: Наукова думка - 2012. – С. 8-12.
- Чекман І.С. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) [Текст] / І.С. Чекман, О.О. Казакова, Т.Ю. Небесна // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636-649.
- Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex [Text] / R. Natesh, S.L. Schwager, E.D. Sturrock [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 421, No. 6922. – P. 551-554.
- Féléto M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets [Text] / M. Féléto, R. Köhler, P.M. Vanhoutte // Curr Hypertens Rep. – 2010. – Vol. 12, No. 4. – P. 267-275.
- Long-term exercise training and angiotensin-converting enzyme inhibition differentially enhance myocardial capillarization in the spontaneously hypertensive rat [Text] / A.M. Ziada, M.O. Hassan, K.I. Tahlilkar [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23, No. 6. – P. 1233-1240.
- Lopez N. Differential hypertrophic effects of cardiotrophin-1 on adult cardiomyocytes from normotensive and spontaneously hypertensive rats [Text] / N. Lopez, J. Diez, M.A. Fortuno // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2006. – Vol. 41, No. 5. – P. 902-913.
- Valuer B. Molecular Fluorescence: Principles and Application [Text] / B. Valuer. – Wiley-VCH VerlagGmbh, 2001. – 381 p.

Надійшла до редакції 03.12.15

КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЫ ЛИЗИНОПРИЛА

¹Чекман И.С., ²Кулиш Н.П., ¹Свиницкий А.С., ¹Загородный М.И., ²Сендюк В.А.,
²Павленко О.Л., ²Дмитренко О.П., ²Буско Т.О., ³Витюк Н. В.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

³Институт химии поверхности имени Чуйко НАН Украины, Киев, Украина

Актуальность. На сегодня не известны электронные свойства молекулы лизиноприла, которые бы объясняли молекулярные механизмы его антигипертензивного действия.

Цель: изучение спектров оптического поглощения в воде, квантово-химического строения, электронных свойств молекулы лизиноприла.

Матеріали и методи. Спектри поглинання лізиноприла (1 мг/мл и 0,0125 мг/мл) изучали на спектрометре *Perkin Elmer Lambda 35*. Квантово-химическое моделирование проводили с помощью программного пакета *Gaussian 09*. Оптимізацію молекули проводили полуміричним методом AM1, методом Хартри-Фока HF/6-31 (d, p), методом функціонала щільності DFT/B3LYP//6-31 (d, p).

Результаты. Спектр лізиноприла имеет максимум поглинання около 257 нм и три менее интенсивных пика при длинах волн 253, 264 и 268 нм. Наиболее интенсивным электронным переходом (сила осциллятора $f=0,008$), является переход с НОМО на LUMO+2. НОМО локализуется на бензольном кольце, LUMO+ 2 носит смешанный характер, поскольку, кроме локализации π -типа на пятичленном кольце, содержит электронную плотность на неразделённых парах атомов кислорода, это позволяет отнести данный переход к $\pi \rightarrow \pi$ типу. Еще один переход происходит с НОМО-2, локализованной на большей части молекулы лізиноприла на уровень LUMO+1, содержащий электронную плотность на бензольном кольце и неразделённых парах атомов кислорода.

Выводы. В молекуле лізиноприла отрицательный электростатический потенциал находится на атомах кислорода и азота. По донорно-акцепторным характеристикам, лізиноприл является мягким реагентом, что определяет его взаимодействие с белковыми молекулами.

Ключевые слова: лізиноприл, електронные свойства, спектр поглинання, гіпертрофія міокарда, антигіпертензивное действие.

QUANTUM PHARMACEUTICAL AND ELECTRONIC PROPERTIES OF THE LISINOPRIL MOLECULE

¹*Chekman I.S.,* ²*Kulich M.P.,* ¹*Svintsitsky A.S.,* ¹*Zagorodny M.I.,* ²*Sendiuk V.A.,*
²*Pavlenko O.L.,* ²*Dmytrenko O.P.,* ²*Busko T.O.,* ³*Vitiuk N. V.*

¹*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine*

³*Chuiko Institute of Surface Chemistry NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Actuality. At present no electronic molecule properties are known that would explain molecular mechanisms of its antihypertensive action.

Aim: to study spectra of the optical aquatic absorption, quantum-chemical structure and electronic features of lisinopril molecule.

Materials and methods. Lisinopril absorption spectra (1mg/ml and 0.0125mg/ml) were studied on Perkin Elmer Lambda 35 spectrometer. Quantum-chemical modeling was performed by means of Gaussian 09 program package. Molecular optimization was carried out by a semi-empirical method AM1, Hartree-Fock method HF/6-31 and using density functional method.

Results. Lisinopril spectrum has the maximum absorption of approximately 257 nm and three less intensive peaks in the following waves' length: 253, 264 and 268 nm. The most intensive electronic transition (Oscillator power $f=0,008$) is that from HOMO to LUMO+2. HOMO is located on the benzene ring, while LUMO+2 has somewhat mixed character as far as, apart from π -type localization on the five-membered ring it contains electronic density on mixed vapors of oxygen atoms that makes it possible to refer the transition to π - π type. One more transfer with HOMO-2 localized on the major part of lisinopril molecule takes place onto the LUMO+1 level which contains electronic density on the benzene ring and mixed vapors of oxygen atoms.

Conclusions. Lisinopril molecule keeps a negative electrostatic potential within the atoms of oxygen and nitrogen. In accordance with donor-acceptor properties, lisinopril is considered to be a soft reagent that determines its interaction with protein molecules.

Key words: lisinopril, electronic properties, absorption spectrum, myocardial hypertrophy, antihypertensive action.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ДІЇ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА НИРКИ ЗА КОРАЗОВОЇ МОДЕЛІ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

*Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І., Брюзгіна Т.С.,
Чухрай С.М., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М., Жданова О.О.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nik3061@gmail.com*

Рецензенти: проф. Стеченко Л.О., проф. Кришталь М.В.

Актуальність. Важливість вивчення стану нирок за судомного синдрому пов'язана з їх значенням в регуляції водно-солевого гомеостазу в організмі.

Мета. Вивчення особливостей метаболічних та структурних змін у нирках за експериментального судомного синдрому та його фармакологічної корекції.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 30 щурах-самцях лінії Вістар масою 170-200 г. Судомний синдром відтворювали шляхом введення коразолу (пентілететразол, *Sigma*, США) внутрішньоочеревинно в дозі 80 мг/кг. Фармпрепарати (ламіктал, альфа-токоферол ацетат і пірацетам) вводили внутрішньоочеревинно протягом двох тижнів до моделювання коразолових судом, відповідно в дозах 10 мг/кг, 200 мг/кг і 400 мг/кг. Тварини були розподілені на 4 групи. Біохімічно вивчали рівень аденілових нуклеотидів в нирках; гістохімічно – активність окисно-відновних ферментів. Патоморфологічне та електронномікроскопічне дослідження проведено за загальноприйнятими методиками. Вивчення жирнокислотного (ЖК) складу ліпідів тканини нирок проведено методом газорідинної хроматографії. Вірогідність отриманих результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати і обговорення. За судомного синдрому в нирках розвиваються спастичні процеси в капілярах клубочків і в перитубулярних мікросудинах, нерівномірно звужуються просвіти каналців нефрона, посилюються дистрофічні зміни в епітелії каналців, особливо проксимальних. Результати профілактичного введення ламікталу, пірацетаму та альфа-токоферолу, як окремо, так і в комплексі, свідчать про доцільність рекомендації до застосування, поряд з антисудомними препаратами, антиоксидантів та антигіпоксантів.

Висновки. Застосування антиоксидантів та антигіпоксантів в комплексному лікуванні судомного синдрому дозволяє покращити енергетичний і ліпідний обмін та структуру нирок.

Ключові слова. Коразоловий судомний синдром, фармакологічна корекція, метаболізм, структура, нирки.

Актуальність. Епілепсія посідає третє місце серед органічних хвороб мозку, є широкою міждисциплінарною проблемою, що має велике значення не лише в неврології, а й педіатрії, психіатрії, нейрохірургії, акушерстві та гінекології [2]. Так, у Великій Британії поширеність епілепсії в популяції становить 0,97 % [3]. Одним із основних клінічних проявів епілепсії є судомний синдром. У світовій літературі практично відсутні дані щодо об'єктивізації патології життєво важливих органів, зокрема нирок, під час нападу судом і після їх перебігу. Одним з перспективних напрямків досліджень цієї патології є експериментальне відтворення судомного синдрому, на моделях котрого є можливість оцінки динаміки розвитку, зворотності патологічних процесів, встановлення критеріїв компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Важливість вивчення стану нирок за судомного синдрому пов'язана з їхнім значенням в регуляції водно-солевого гомеостазу в організмі. Нефрони мають високу морфо-функціональну спеціалізацію. Патологічні процеси в них призводять до розвитку

змін функціональної активності нирок та до порушення гомеостазу.

Нашими попередніми дослідженнями [1] встановлено, що підґрунтям розвитку патології нирок за відтворення коразолового судомного синдрому є гетерогенні зміни всіх відділів нефрону (гломерулярного фільтру, епітелію звивистих та прямих відділів), перитубулярних мікросудин, строми, поєднані із зниженням ступеня активності окисно-відновних ферментів, розвитком тканинної гіпоксії та дистрофічно-деструктивних змін в них, які можуть слугувати основою для порушення функціональної активності нирок. Проведений морфологічний аналіз змін нирок показав, що моделювання судом викликає спазм в усіх структурних компонентах нирки і призводить до зменшення розмірів просвітів кровоносних судин і каналцевого апарату. Це, безумовно, позначається на швидкості та кількості фільтрації і сприяє затримці рідини, що і обумовлює розвиток, з одного боку, процесів набряку, а з іншого – гіпоксії. Зміни в каналцях свідчать, що порушуються і процеси реабсорбції, в першу чергу переносу білкових молекул в проксимальних їх

частинах та солей в дистальних. Тобто, в нирці розвиваються морфологічні ознаки порушень водно-солевого обміну і обміну білків та інших речовин між кров'ю та сечею. Таким чином, в основі патогенезу встановлених змін лежать спастичні процеси в судинах та паренхіматозних елементах нирок, поєднані з тканинною гіпоксією, які потрібно враховувати при створенні лікувальних і профілактичних схем.

Мета дослідження: вивчити розвиток метаболічних та структурних змін у нирках за експериментального відтворення судомного синдрому та його фармакологічної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені на 30 самцях шурів лінії Вістар масою 170-200 г. Судомний синдром відтворювали шляхом введення коразолу (пентілентразол, *Sigma*, США) внутрішньочеревинно в дозі 80 мг/кг. Фармпрепарати (ламіктал, альфа-токоферол ацетат і пірацетам) вводили внутрішньочеревинно протягом двох тижнів до моделювання коразолових судом в дозах 10 мг/кг, 200 мг/кг і 400 мг/кг. Тварини були розподілені на 4 групи: I (контрольну) групу склали інтактні шури (n=9), II групу – шури з моделлю коразолових судом (n=7), III групу – тварини з коразоловими судомами на фоні попереднього курсового введення ламіктала (n=7), IV групу – шури з коразоловими судомами на фоні попереднього поєданого курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола (n=7).

Рівень аденілових нуклеотидів в нирках шурів визначали методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. На підставі отриманих даних розраховували показники, які характеризують стан енергетичного обміну: суму аденілових нуклеотидів АТФ+АДФ+АМФ, співвідношення АТФ / АДФ, аденілатний енергетичний заряд Аткінсона (АЕЗ) за формулою $АЕЗ = (АТФ+1/2АДФ) / (АТФ+АДФ+АМФ)$; індекс фосфорилування (ІФ) за співвідношенням $ІФ = АТФ / (АДФ+АМФ)$; порівнювальний коефіцієнт ($K_{пор}$) за формулою $K_{пор} = (АТФ+АМФ) / АДФ$.

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних ферментів в нирках проводили на криостатних зрізах товщиною 10 мкм свіжозамороженої тканини. Досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) за Нахласом, лактатдегідрогенази (ЛДГ) за Гессом, Скарпеллі і Пірсом, а також НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ за Фарбером. Активність ферментів вивчали напівкількісним методом. Активність ферментів виражали в одиницях активності (ОА).

Патоморфологічне та електронномікроскопічне дослідження проведено за загальноприйнятими методиками.

Вивчення жирнокислотного (ЖК) складу ліпідів

тканини нирок проведено методом газорідної хроматографії. Було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С14:0 – мірстинова, С15:0 – пентадеканова С16:0 – пальмітинова, С17:0 – маргарінова, С18:0 – стеаринова, С18:1 – олеїнова, С18:2 – лінолева, С18:3 – ліноленова, С20:4 – арахідонова. Отримані зразки тканин експериментальних тварин гомогенізували у фізіологічному розчині, після чого здійснювали газохроматографічний аналіз за методикою Яницької Л.В. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначали їх вміст у відсотках.

Вірогідність отриманих результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічне вивчення стану нирок за відтворення коразолової моделі судомного синдрому та її комплексної фармакотерапії показало, що в них розвивається ряд гістохімічних та структурних змін в усіх відділах нефрона. Використання в якості протисудомного препарату ламікталу призводить до помірного розширення спазмованих клубочкових та перитубулярних капілярів, що обумовлює покращення фільтраційних можливостей та трофіки нирок. На значній площі кіркової речовини та юкстамедулярної зони петлі капілярів з більш рівномірним діаметром просвітів; ендотелій капілярів, подоцити і базальна мембрана клубочкового фільтру звичайної структури. Просвіт капсули клубочків вільний.

Фармакотерапія ламікталом обумовлює покращення енергетичного обміну нирок, про що свідчать результати гістохімічних досліджень (табл. 1).

На ультраструктурному рівні в нирках шурів, які отримували ламіктал, на відміну від нелікованих тварин, спостерігаються клубочкові тільця без ознак спазмування. Просвіт гломерулярних капілярів розкритий і містить дрібнодисперсну речовину помірної електронної щільності та поодинокі еритроцити. В ендотеліальних клітинах, значну частину об'єму цитоплазми займають мітохондрії та рибосоми, спостерігаються також каналці ендоплазматичної сітки та мікропіноцитозні пухирці різного діаметру. Мітохондрії варіюють за формою та розмірами, часто спостерігаються їх великі форми. Вони мають збережену зовнішню мембрану та кристи.

Відростки подоцитів – цитоподії і цитотрабекули – близько не контактують один з одним. Мітохондрії в значній кількості розташовуються по всій цитоплазмі, варіюють від дрібних до великих, за розмірами, структур, мають чітко структуровані зовнішні мембрани та кристи.

Проксимальні каналці містять епітеліоцити, ультраструктура яких мало відрізняється від контролю. Вони мають паралельно орієнтовані мікроворсинки, від яких відходить значна кількість секреторних пухирців, в цитоплазмі розташовуються лізосоми різних розмірів та велика кількість структурованих мітохондрій. В деяких каналцях мало змінені епітеліоцити контактують з клітинами на різних стадіях дистрофії та деструкції.

Слід відмітити, що більшість епітеліоцитів містять велику кількість мітохондрій без ознак ушкодження зовнішніх та внутрішніх мембран.

В дистальних каналцях виразність змін епітеліоцитів значно менша, ніж у проксимальних. Епітеліоцити здебільшого зберігають типову для них будову, а відмінності їх ультраструктури відображують різні стадії диференціювання та функціональної активності.

Клітини з цитоплазмою помірної електронної щільності, глибокими, сформованими екструзіями, між якими розташовуються витягнуті мітохондрії із чітко структурованими мембранами, добра розвиненість елементів ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, значна кількість секреторних електронно-прозорих пухирців знаходяться на стадії підвищеної функціональної активності.

В перитубулярному просторі найбільших змін зазнають дрібні перитубулярні кровоносні мікросудини – прекапіляри, капіляри та посткапіляри, тобто ті судини, які приймають участь у всмоктуванні рідини, що фільтрується із каналців.

Комплексна корекція хронічного судомного стану ламікталом, пірацетамом та альфа-токоферолом, як

і монотерапія цими препаратами, попереджує спазмування ниркових тілець загалом та їх структурних компонентів зокрема.

Ультраструктура гломерулярних капілярів та подоцитів гетероморфна. В деяких клубочках клітини з ультраструктурними ознаками компенсаторних процесів чергуються з клітинами на різних стадіях дистрофічних та деструктивних змін. Це поширюється і на ендотеліоцити, і подоцити, і мезангіальні клітини. Компенсаторні процеси проявляються гіпертрофією та гіперплазією органел.

Дистальні каналці змінені в меншій мірі, ніж проксимальні.

Кровоносні перитубулярні мікросудини вистелені ендотеліоцитами, периферичні ділянки яких, як правило, стоншені, електронноущільнені.

Паралельно з морфологічними проведені біохімічні дослідження. Вони показали, що у нирках щурів з моделлю коразолових судом також істотно знижені показники АТФ, АДФ, АМФ і сума АН (на 39 %, 34 %, 49 % і 41 %, відповідно), а також ІФ (на 68 %), який вказує на здатність клітин синтезувати АТФ з АМФ із неорганічного фосфору. Співвідношення АТФ/АДФ, АЕЗ і $K_{\text{пор}}$ були на рівні контрольних значень (табл. 2).

Таким чином, при моделюванні коразолових судом в нирках спостерігається ослаблення енергоутворюючої функції мітохондрій і депресія енергообміну, яка характеризується, перш за все, суттєвим зниженням вмісту АТФ. Концентрація АДФ і АМФ в нирках щурів була зниженою. Зменшення величини ІФ у нирках щурів вказує на погіршення умов активації системи окислювального фосфорилування,

Таблиця 1
Активність окисно-відновних ферментів в епітелії каналців нефрону за відтворення коразолової моделі судомного синдрому та його фармакологічної корекції

Група	Структура	Фермент (M±m), ОА		
		СДГ	ЛДГ	НАД-Н ДГ
I: контроль (n=9)	Ендотелій клубочків	0,8±0,01	1,1±0,02	1,2±0,02
	Епітелій проксимальних каналців	2,5±0,02	2,3±0,03	2,6±0,01
	Епітелій дистальних каналців	2,3±0,03	2,2±0,02	2,5±0,02
	Епітелій петлі Генле	0,7±0,01	0,9±0,02	0,9±0,01
II: коразолова модель (n=7)	Ендотелій клубочків	0,7±0,01	1,0±0,02	1,1±0,02
	Епітелій проксимальних каналців	2,0±0,02*	2,4±0,03*	2,4±0,01*
	Епітелій дистальних каналців	2,0±0,03*	2,3±0,02*	2,2±0,02*
	Епітелій петлі Генле	0,6±0,01	0,9±0,02	0,8±0,01
III: ламіктал (n=7)	Ендотелій клубочків	0,75±0,01	1,05±0,02	1,15±0,02
	Епітелій проксимальних каналців	2,35±0,02	2,30±0,03	2,5±0,01
	Епітелій дистальних каналців	2,15±0,03	2,25±0,02	2,35±0,02
	Епітелій петлі Генле	0,65±0,01	0,9±0,02	0,85±0,01
IV: ламіктал + α-токоферол + пірацетам (n=7)	Ендотелій клубочків	0,75±0,01	1,05±0,02	1,15±0,02
	Епітелій проксимальних каналців	2,45±0,02	2,25±0,03	2,50±0,01
	Епітелій дистальних каналців	2,25±0,03	2,25±0,02	2,45±0,02
	Епітелій петлі Генле	0,65±0,01	0,9±0,02	0,85±0,01

Примітка: * - відмінність від контрольної групи на рівні $p < 0,05$

спрямованих на підтримку вмісту АТФ.

Отримані результати свідчать про наявність синдрому гіпоенергетизму при судомному синдромі і узгоджуються з результатами інших авторів про пригнічення енергетичного обміну в тканинах мозку щурів з генералізованими нападами судом (що викликаються дією електричного подразника) та в плазмі крові у хворих на епілепсію.

Газохроматографічними дослідженнями в спектрі ЖК ліпідів тканин нирок було індексовано 9 найбільш ненормативних ЖК: із них $C_{14:0}$ – міристинова, $C_{15:0}$ – пентодеканова, $C_{16:0}$ – пальмітинова, $C_{17:0}$ – маргарінова, $C_{18:0}$ – стеаринова складають суму насичених ЖК, а $C_{18:1}$ – олеїнова, $C_{14:0}$ – лінолева, $C_{18:3}$ – ліноленова, $C_{20:4}$ – арахідонова складають суму ненасичених ЖК. $C_{18:2}$, $C_{18:3}$ і $C_{20:4}$ входять в суму поліненасичених ЖК і визначаються як незамінні. Відомо, що насичені ЖК відповідають за енергетику в біологічній мембрані, а поліненасичені ЖК є продуктами пероксидного окислення ліпідів, від активності якого залежить стабілізація біологіч-

них мембран.

Результати газохроматографічних досліджень показали (табл. 3), що в жирнокислотному складі ліпідів тканин нирок має місце нормалізація ліпідного комплексу. Так, вміст насичених ЖК (пальмітинової та стеаринової) не знизили рівень суми ненасичених ЖК, однак сума поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) вірогідно знизилась з 57,7 % до 55,3% за рахунок зниження вмісту арахідонової ЖК з 43,4 % до 39,7 %. Зміни вмісту лінолевої ЖК не вплинули на рівень ПНЖК. Збільшення суми ненасичених ЖК було обумовлено зростанням вмісту олеїнової ЖК.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що лікування ламікталом недостатньо для повної нормалізації жирнокислотного спектру ліпідів нирок щурів за коразолової моделі судомного синдрому. Після лікування комплексом препаратів в жирнокислотному складі ліпідів тканин нирок також має місце нормалізація ліпідного комплексу. Вміст пальмітинової і стеаринової ЖК не вплинули на рівень ненасиченості ліпідів нирок

Таблиця 2

Рівень аденілових нуклеотидів в нирках щурів з моделлю коразолових судом та на фоні попереднього курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола

Показник (M±m)	Група тварин			
	Контрольні інтактні (n=8)	Коразолові судоми (n=6)	Коразолові судоми на фоні ламіктала (n=6)	Коразолові судоми на фоні ламіктала, пірацетама та α-токоферола (n=6)
АТФ, ммоль/кг	1,52±0,23	0,93±0,04*	1,82±0,07**	2,18±0,09**
АДФ, ммоль/кг	1,24±0,05	0,82±0,03*	1,00±0,06**	0,65±0,02**
АМФ, ммоль/кг	1,35±0,13	0,69±0,07*	0,96±0,06**	0,44±0,02**
Сума, ммоль/кг	4,11±0,15	2,44±0,10*	3,78±0,07**	3,28±0,10**
АТФ/АДФ	1,27±0,17	1,14±0,05	1,87±0,12**	3,36±0,15**
АЕЗ Аткинсона	0,52±0,03	0,55±0,02	0,61±0,02	0,77±0,01**
ІФ	1,94±0,10	0,63±0,04*	0,96±0,08**	2,01±0,10**
$K_{\text{пор}}$	1,89±0,29	1,98±0,09	2,87±0,18**	4,04±0,15**

Примітка: * - різниця з показником інтактних тварин, на рівні $p < 0,05$;

** - різниця з показником тварин з коразоловими судомами на рівні ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Вміст жирних кислот у тканині нирок

Жирна кислота, (M±m), %	Група тварин		
	Контрольні інтактні (n=6)	Коразолові судоми на фоні введення ламіктала (n=6)	Коразолові судоми на фоні ламіктала, пірацетама та α-токоферола (n=6)
$C_{14:0}$	3,4 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,3
$C_{15:0}$	0,5 ± 0,05	0,5 ± 0,05	0,4 ± 0,05
$C_{16:0}$	24,6 ± 1,0	20,0 ± 1,3*	21,2 ± 1,3*
$C_{17:0}$	0,5 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,3 ± 0,05
$C_{18:0}$	10,3 ± 1,0	10,0 ± 1,0	9,7 ± 1,0
$C_{18:1}$	7,6 ± 0,8	12,3 ± 0,8*	12,4 ± 1,0*
$C_{18:2}$	12,6 ± 1,0	15,5 ± 1,0	14,8 ± 1,3
$C_{18:3}$	0,5 ± 0,05	0,1 ± 0,05	0,1 ± 0,05
$C_{20:4}$	40,0 ± 1,5	39,7 ± 1,5	39,4 ± 1,3
ΣНЖК	39,3 ± 1,8	32,5 ± 1,6	33,3 ± 1,8
ΣННЖК	60,7 ± 1,8	67,5 ± 1,6*	66,7 ± 1,8*
ΣПНЖК	53,1 ± 1,5	55,3 ± 1,4	54,3 ± 1,6

Примітка: * - різниця з показником інтактних тварин, на рівні $p < 0,05$;

при зрівнянні з контролем. Однак сума ПНЖК вірогідно знизилась з 57,7 % до 54,3 %.

ВИСНОВКИ

1. За судомних нападів в нирках відбуваються патологічні зміни: погіршення кровопостачання, енергетичні зсуви, структурні зміни. Спостерігається спазм капілярів клубочків і перитубулярних мікросудин, нерівномірне звуження просвітів каналців нефрону, посилення дистрофічних змін в епітелії каналців, особливо проксимальних.

2. За судомного синдрому разом з антисудомними препаратами, антиоксидантами та антигіпоксантами з профілактичною метою доцільно застосовувати ламіктал, пірацетам та альфа-токоферол, як окремо, так і в комплексі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зміни енергетичного обміну та структури нирок за відтворення коразолової моделі судомного синдрому [Текст] / Н.А. Колесова, М.В. Хайтович, Л.Л. Аршиннікова [та ін.] // Науковий вісник НМУ. – 2013. – № 2-3. – С. 138-143.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей [Текст] / В.А. Карлов. – М.: Медицина 2010. – 717 с.
3. Epilepsy prevalence, incidence and other statistics [Electronic resource] / Joint Epilepsy Council of the UK and Ireland. 2011. – Mode of access www.epilepsyscotland.org.uk/pdf/Joint_Epilepsy_Council

Надійшла до редакції 21.07.14

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПОЧКИ ПРИ КОРАЗОВОЙ МОДЕЛИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Колесова Н.А., Хайтович Н.В., Аршинникова Л.Л., Антоненко Л.И., Брюзгина Т.С., Чухрай С.М., Литвиненко В.И., Сухарева Н.М., Жданова О.О.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Важность изучения состояния почек при судорожном синдроме связана с их значением в регуляции водно-солевого гомеостаза.

Цель. Изучение развития метаболических и структурных изменений в почках при экспериментальном воспроизведении судорожного синдрома и его фармакологической коррекции.

Материал и методы. Исследования проведены на 30 крысах-самцах линии Вистар массой 170-200г. Судорожный синдром воспроизводили путем введения коразола. Фармпрепараты (ламиктал, альфа-токоферол ацетат и пирацетам) вводили внутривентриально в течение 2-х недель соответственно в дозах 10мг/кг, 200мг/кг и 400мг/кг. Биохимически изучали уровень адениловых нуклеотидов в почках; гистохимически - активность окислительно-восстановительных ферментов. Изучение жирнокислотного (ЖК) состава липидов ткани почек проведено методом газожидкостной хроматографии. Достоверность полученных результатов оценивали по t-критерию Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При судорожном синдроме в почках развиваются спастические процессы в капиллярах клубочков и в перитубулярных микрососудах, неравномерно сужаются просветы каналцев нефрона, усиливаются дистрофические изменения в эпителии каналцев, особенно проксимальных.

Выводы. Результаты введения ламиктала, пирацетама и альфа-токоферола, свидетельствуют о целесообразности рекомендации к применению, наряду с антисудорожными препаратами, антиоксидантов и антигипоксантов.

Ключевые слова. Коразоловый судорожный синдром, фармакологическая коррекция, метаболизм, структура, почки.

PATHOGENETIC BASIS OF THE COMPLEX PHARMACOTHERAPY INFLUENCE ON KIDNEYS IN CASE OF THE CONVULSIVE SYNDROME KORAZOL MODEL

Kolesova N.A., Khaitovych M.V., Arshynnikova L.L., Antonenko L.I., Bruzgina T.S., Chuhraj S.M., Litvinenko V.I., Suhareva N.M., Jdanova O.O.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The importance of examining the kidneys in case of convulsive syndrome is associated with their significance in regulating water-salt homeostasis in the body.

Aim. Study of metabolic and structural changes in kidneys in case of experimental convulsive syndrome and its pharmacological correction.

Material and methods. 30 male Wistar rats weighing 170-200 g were studied. Convulsive syndrome was induced by intraperitoneal injection of 80 mg/kg of corazol (pentilentetrazol, Sigma, USA). Pharmaceuticals (lamiktal, alpha-tocopherol acetate and piracetam) were administrated i.p. for 2 weeks before inducing corazol seizures in doses of 10 mg / kg, 200 mg / kg and 400 mg / kg respectively. Animals were divided into 4 groups. The level of adenyl nucleotides in kidneys was elucidated biochemically; activity of redox enzymes was studied histochemically. Pathomorphological and electron microscopy studies were applied according to standard methods. Investigation of fatty acid (FA) content of lipids in kidney tissues was performed by gas-liquid chromatography.

Study validity was assessed by Student's t-test. Results were considered as statistically significant at $p < 0,05$.

Results and discussion. In the presence of convulsive syndrome in kidneys there develop spastic processes in the glomerular capillaries and peritubular microvessels, the lumen of nephron tubules narrows irregularly, and degenerative changes in the epithelium of the tubules increase, especially in the proximal ones. Results of prophylactic administration of lamiktal, piracetam and alpha-tocopherol, separately and in combination, point out on the reason of recommendation of antioxidants and antihypoxants along with anticonvulsive agents for administration.

Conclusions. Administration of antioxidants and antihypoxants in complex treatment of convulsive syndrome offer the opportunity to improve energy, lipid metabolism and structure of the kidneys.

Key words: corazol convulsive syndrome, pharmacological correction, metabolism, structure, kidneys.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЇЇ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Кобзар О.Б., Дітковський А.П., Дорошенко С.В., Пархоменко М.В.,
Первак І.Л., Прокопець К.О., Хворостяна Т.Т.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ohta@nmu.ua*

Рецензенти: проф. Черкасов В.Г., чл.-кор. Чайковський Ю.Б.

Актуальність. Морфологія підшлункової залози при різних формах портальної гіпертензії та при різних способах її експериментальної хірургічної корекції є недостатньо дослідженою.

Ціль: вивчення морфологічної основи компенсаторних процесів у підшлунковій залозі при надпечінковій і позапечінковій формах портальної гіпертензії й різних способів її хірургічної корекції.

Матеріали і методи. У 30 свиней моделювали надпечінкову і позапечінкову портальну гіпертензію: шляхом звуження лавсановою лігатурою на половину просвіту наддіафрагмального відділу нижньої порожнистої вени (n=10), шляхом дозованого звуження ворітної вени (n=10), лапаротомією (n=10). Використовували макроскопічні, гістологічні, гістохімічні, ультрамікроскопічні, морфометричні, статистичні методи.

Результати. Портальна гіпертензія зумовлює в підшлунковій залозі в ранні терміни (до 30-60 діб) переважно реактивно-деструктивні зміни, а в пізні строки (до 360 діб) – компенсаторно-приспосувальні зміни з тенденціями до атрофії та фіброзу. Морфо-функціональні зміни при портальній гіпертензії більшою мірою залежать від терміну існування патології, і меншою – від рівня портального тиску. Періартеріальна невректомія загальної печінкової артерії при портальній гіпертензії не дає істотного покращення стану підшлункової залози, в якій продовжується фіброз, збільшується питома частка сполучної тканини, прогресує склероз острівців, дистрофія панкреатитів

Висновки. Накладання дистального спленоренального венозного шунта при портальній гіпертензії сприятливо позначається на структурі і функції підшлункової залози, її інтраорганичних судинах і нервах, індукує розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів в органі у функціонально вигідному напрямі.

Ключові слова: портальна гіпертензія, лікування, підшлункова залоза

Актуальність. Портальна гіпертензія – незмінний супутник багатьох хвороб – тяжкий, прогресуючий патологічний стан із грізними наслідками для здоров'я і життя хворих; прогноз при ній несприятливий, високі інвалідність і летальність, численні способи консервативного і хірургічного лікування незадовільні. Не повністю розв'язаним залишається питання про вибір хірургічного методу лікування при позапечінковій портальній гіпертензії. Автори відзначають незадовільність його результатів, необхідність нових експериментальних і клінічних досліджень. Із численних способів хірургічної корекції позапечінкової форми портальної гіпертензії найбільш широке поширення одержали судинні й органні анастомози. Останніми роками значного обсягу, у зв'язку з малою травматичністю, відносно високою клінічною ефективністю досягли малоінвазивні ендоскопічні, в тому числі ендovasкулярні, оперативні втручання [1, 2]. Однак, незважаючи на велику кількість робіт, присвячених різним аспектам морфології портальної гіпертензії, залишається актуальним проведення експериментально-морфологічного до-

слідження морфології підшлункової залози в умовах портальної гіпертензії на рівнях від макроскопічного до ультраструктурного, і при різних способах її експериментальної хірургічної корекції, порівняти ці способи між собою по ефективності щодо змін будови підшлункової залози.

Ціль: вивчити морфологічні основи компенсаторних процесів у підшлунковій залозі при надпечінковій, внутрішньопечінковій й позапечінковій формах портальної гіпертензії та при різних способах її хірургічної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі експерименту на тваринах (30 свиней породи «українська біла», жіночої статі, вагою від 18 до 25 кг, віком від двох до трьох місяців) моделювали надпечінкову і позапечінкову форми портальної гіпертензії. У першій експериментальній групі (n=10) моделювали розвиток надпечінкової форми портальної гіпертензії шляхом звуження лавсановою лігатурою на половину просвіту наддіафрагмально-

го відділу нижньої порожнистої вени. У другій експериментальній групі (n=10) моделювали розвиток позапечінкової форми портальної гіпертензії шляхом дозованого звуження ворітної вени за допомогою спеціального оригінального інструмента. У третій, контрольній групі (n=10), виконувалася лапаротомія.

На другому етапі досліджень, який проводився через 30 діб після моделювання різних видів портальної гіпертензії, виконувались хірургічні корегуючі операції – накладався спленоренальний або мезокавальний анастомоз, виконувалась періартеріальна невректомія печінкової артерії.

Фрагменти підшлункової залози для морфологічних досліджень брали через 1, 3, 7, 10, 30, 90, 180 і 360 діб з головки, тіла і хвоста підшлункової залози. Для досліджень використовували ряд морфологічних методів: макроскопічні, мікроскопічні (гістологічні, гістохімічні, морфометричні), а також статистичні методи обробки та верифікації результатів. Для світлової мікроскопії та мікрофотографування препаратів були використані мікроскопи «*Axioskop*» («*Carl Zeiss Jena*») та «Биолам-70» («ЛМО»), для електронної мікроскопії – трансмісійний електронний мікроскоп ПЕМ-125К. З метою кількісного аналізу перебудови паренхіми підшлункової залози морфометрично визначали питому (об'ємну) частку сполучної тканини в підшлунковій залозі з використанням високочутливої відеокамери з комп'ютерною системою цифрового аналізу та обробки зображень *Hitachi SK-214XA1* на персональному комп'ютері *LG LS50* за допомогою прикладних статистичних пакетів *Statistica 6.00* та *Statgraphics 4.0*, а також програм *Microsoft Word XP* та *Microsoft Excel XP*.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В підшлунковій залозі в ранні терміни надпечінкової портальної гіпертензії виражено розширення міжчасточкових вен, спазм міжчасточкових артерій, крововиливи в товщу септ, що зрідка захоплювали і паренхіму органу. Наростають явища набряку, дисконкомплексія ацинозів, спостерігаються осередкові некрози паренхіми. Виявляються морфологічні ознаки прострумової гіпертензії. Різко розширені синусоїдальні капіляри острівців Лангерганса, по ходу їх визначається накопичення PAS-позитивного матеріалу і фуksiнофільні волокна. Питома частка сполучної тканини в підшлунковій залозі при надпечінковій портальній гіпертензії наростає із збільшенням терміну експерименту. Це наростання стає статистично достовірним з 120 діб спостереження. До річного терміну питома частка сполучної тканини в підшлунковій залозі складає $13,48 \pm 1,077\%$ при $7,6 \pm 0,83\%$ в нормі.

З 30 доби спостереження при надпечінковій портальній гіпертензії в підшлунковій залозі виявля-

но розростання епітеліального регенерату з клітин вставних відділів проток, що утворює спочатку тяжі, а потім великі, неправильної форми острівці. Ці острівці не мають типових судинних приладів, клітини їх відрізняються більш високою хромофілією, вмістом рибонуклеопротейдів. В пізні терміни експерименту при моделюванні надпечінкової портальної гіпертензії в підшлунковій залозі виражений фіброз. Збільшення кількості сполучної тканини при надпечінковій портальній гіпертензії йде за рахунок огрубіння і розширення міжчасточкових септ залози, розчленовування часточок тяжами сполучної тканини з утворенням «помилкових часточок», перикапілярного склерозу острівців Лангерганса, потовщення капсули органу. Регенерація органу при надпечінковій портальній гіпертензії направлена в бік утворення ендокринної тканини. Новоутворені острівці не мають складних корзинкових капілярних сплетень і, отже, не можуть компенсувати недолік інкретів в крові. Еволюція підшлункової залози в умовах надпечінкової портальної гіпертензії має на прямок втрати специфічної екскреторної і інкреторної функції, наростання фіброзу і склерозу органу.

В ранні терміни після моделювання позапечінкової портальної гіпертензії в екзокринній паренхімі підшлункової залози значно більше виражені деструктивні процеси у вигляді значних локусів некрозів. Більш виражено розширення проток, що свідчить про порушення відтоку секрету і ознаки інтерстиціального панкреатиту.

Ці явища можуть бути пояснені безпосередньою близькістю місця портального блоку до досліджуваного органу, виключенням ряду чинників, спрямованих на компенсацію венозного застою в гострому періоді портальної гіпертензії. Ці причини приводять до того, що гостра стадія гіпертензії при позапечінковій формі розтягується до 14 діб і відмічається враженістю деструктивних процесів. Вже на цій стадії порушується робота метаболічно-розподільного комплексу на базально-боковій поверхні ацинозних клітин. Спільно з порушенням властивостей реології крові, престазом і стазом в капілярах це викликає порушення діяльності ацинозних клітин, яке виявляється в зниженні рівня СДГ, АТФ-ази, рибонуклеопротейдів. Фіброз підшлункової залози починає розвиватися ще на стадії гострих порушень. Збільшення питомої частки сполучної тканини в органі при позапечінковій портальній гіпертензії стає достовірним на 30 добу експерименту, тоді як при надпечінковій портальній гіпертензії лише на 120 добу. Розвивається переважно септальний фіброз органу, утворюються «помилкові часточки». Внутрішньочасточковий фіброз не досягає інтенсивного розвитку.

Острівці Лангерганса в початкові терміни при позапечінковій портальній гіпертензії страждають менше, ніж екзокринна паренхіма. Можливо, їх велика

толерантність пояснюється особливостями кровопостачання крупною «персональною артеріолою». Надалі, в острівцях, також як і при надпечінковій портальній гіпертензії, відбувається склероз, наростає кількість грубоволокнистої сполучної тканини, що роз'єднує клітини острівців і порушує їх взаємостосунки з мікросудинами.

Зміни інтраорганичних нервів підшлункової залози при позапечінковій портальній гіпертензії також характеризуються певною стабільністю. В першій стадії деструктивні зміни характерні, в основному, для нервових провідників і рецепторних структур. Зокрема широко спостерігається феномен «ауторецепторотомії». Вважається, що це охоронна реакція при інadeкватному роздратуванні аферентної ланки нервової системи. На другій стадії при позапечінковій портальній гіпертензії на перший план виходять зміни нервово-клітинного компоненту інтраорганного нервового апарату підшлункової залози, спостерігається збіднення мікрогангліїв нейронами, здавлення їх проліферуючою стромою і розширеними мікросудинами. Клітини-сателіти вегетативних гангліїв, які забезпечують зростаючий рівень метаболізму нейронів при їх збудженні, після короткочасної активації і проліферації зменшуються в кількості. Знижується і рівень їх ферментативної активності, піронінофілія нуклеопротеїдів. Зміни нейронів провідників і кінцевих приладів характеризуються явищами хронічного подразнення аж до максимальних термінів спостереження.

Накладання спленоренального і мезокавального анастомозу позитивно впливає на структуру і функцію підшлункової залози. Фіброз органа зменшується у всіх випадках спостереження, в порівнянні з відповідними термінами при позапечінковій портальній гіпертензії. Зменшення питомої частки сполучної тканини в підшлунковій залозі достовірно вже через 30 діб після коригуючого спленоренального шунтування. Це пояснюється більшою гемодинамічною ефективністю мезокавального шунта, а також тим, що накладання спленоренального шунта завжди веде до визначеної травматизації підшлункової залози. Накладання шунтів веде до посилення білковопродукуючої функції панкреатоцитів, підвищенню рівня активності мітохондріальних ферментів. Припиняється прогресування фіброзу острівців Лангерганса і знижується рівень гіперплазії епітелію вставних відділів проток підшлункової залози. Специфічних для операцій венозного шунтування змін в паренхімі підшлункової залози не виявлено. В ранні терміни спостереження в морфологічній картині поєднуються перетворення, характерні для портальної гіпертензії і свіжі зміни, індуковані операційною травмою. З наростанням термінів експерименту зникають явища інтерстиціального панкреатиту і морфологічні прояви прострумової гіпертензії, нор-

малізуються гістохімічні і тинкторіальні властивості панкреатитів. Таким чином, в підшлунковій залозі розвантаження портальної венозної системи за допомогою спленоренального шунта викликає посилення компенсаторно-приспосувальних процесів у функціонально вигідному напрямі.

Зміни підшлункової залози при періартеріальній невректомії загальної печінкової артерії характеризуються розростанням епітеліального регенерату з клітин вставних відділів проток, які утворюють неправильної форми острівці, що не мають типових судинних приладів. Клітини їх відрізняються більш високою хромофілією, вмістом рибонуклеопротеїдів. У віддалені терміни експерименту з моделювання портальної гіпертензії і наступною періартеріальною невректомією загальної печінкової артерії в підшлунковій залозі спостерігається виражений фіброз за рахунок огрубіння і розширення міжчасточкових септ залози, розчленування часточок тяжами сполучної тканини з утворенням «помилкових часточок», перикапілярного склерозу острівців Лангерганса, потовщення капсули органу. Регенерація органу при періартеріальній невректомії загальної печінкової артерії спрямована у бік утворення ендокринної тканини, як і при моделюванні портальної гіпертензії, новоутворені острівці не мають складних корзинкових капілярних сплетень. Еволюція підшлункової залози в умовах надпечінкової портальної гіпертензії із наступною періартеріальною невректомією загальної печінкової артерії не носить специфічного характеру, і за якісними і кількісними морфологічними ознаками спрямована у бік втрати специфічної екскреторної і інкреторної функції, наростання фіброзу і склерозу органу.

ВИСНОВКИ

1. Різні форми портальної гіпертензії приводять до значних морфологічних ушкоджень в підшлунковій залозі, що протікає в одному напрямку і відрізняється лише більшою вираженістю змін при пресинусоїдальній формі. В терміни понад 30 діб експерименту зростають міжчасточковий і внутрішньочасточковий фіброз органу, дистрофія екзокринної паренхіми, в тому числі і острівців Лангерганса. Регенерація органу протікає у напрямі новоутворення ендокринної тканини з епітелію вставних проток залози, але вона є незавершеною і не забезпечує адекватної компенсації.

2. Морфо-функціональні зміни, що виникають в органах травної системи при портальній гіпертензії, більшою мірою залежать від терміну існування патології і меншою – від рівня портального тиску.

3. В ранні строки моделювання підпечінкової форми портальної гіпертензії в інтрамуральних нервових сплетеннях підшлункової залози виникають

реактивні зміни різного ступеня. В пізні строки нарастають деструктивні та компенсаторно пристосувальні зміни.

4. Накладання дистального спленоренального венозного шунта при портальній гіпертензії сприятливо позначається на структурі і функції підшлункової залози, її інтраорганных судинах і нервах, індукує розвиток компенсаторно-присосовних процесів в органі у функціонально вигідному напрямі.

5. Періартеріальна невректомія загальної печінкової артерії при портальній гіпертензії не дає істотного покращення стану підшлункової залози, в якій продовжується фіброз, збільшується питома частка сполучної тканини, прогресує склероз острівців, дистрофія панкреатитів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприймати-

ся таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адылова Г.С. Эмболизация селезеночной артерии при портальной гипертензии у детей [Текст] / Г.С. Адылова, Ш.Т. Салимов, С.П. Боровский // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 15-17.
2. Кондратюк В.А. Эндovasкулярная окклюзия ветвей чревного ствола в лечении осложненной портальной гипертензии [Текст] / В.А. Кондратюк // Клинічна хірургія. – 2007. – № 5/6. – С. 39.

Надійшла до редакції 02.12.15

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Кобзар О.Б., Дітковський А.П., Дорошенко С.В., Пархоменко М.В.,
Первак І.Л., Прокопец К.О., Хворостяная Т.Т.*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Морфология поджелудочной железы при разных формах портальной гипертензии и при разных способах её экспериментальной хирургической коррекции является недостаточно изученной.

Цель: изучение морфологической основы компенсаторных процессов в поджелудочной железе при надпечёночной и внепечёночной формах портальной гипертензии и разных способов её хирургической коррекции.

Материалы и методы. У 30 свиней моделировали надпечёночную и внепечёночную портальную гипертензию: путем сужения лавсановой лигатурой на половину просвета наддиафрагмального отдела нижней полой вены (n=10), путем дозированного сужения воротной вены (n=10), лапаротомией (n=10). Использовали макроскопические, гистологические, гистохимические, ультрамикроскопические, морфометрические, статистические методы.

Результаты. Портальная гипертензия предопределяет в поджелудочной железе в ранние сроки (до 30-60 суток) преимущественно реактивно-деструктивные изменения, а в поздние сроки (до 360 суток) – компенсаторно-приспособительные изменения с тенденцией к атрофии и фиброзу. Морфо-функциональные изменения при портальной гипертензии в большей степени зависят от срока патологии и меньше – от уровня портального давления. Періартеріальна невректомія общей печёночной артерии при портальной гипертензии не даёт существенного улучшения состояния поджелудочной железы, в которой продолжается фиброз, увеличивается удельный вес соединительной ткани, прогрессирует склероз островков, дистрофия панкреатитив.

Выводы. Наложение дистального спленоренального венозного шунта при портальной гипертензии благоприятно сказывается на структуре и функции поджелудочной железы, её интраорганных сосудах и нервах, индуцирует развитие компенсаторно-приспособительных процессов в органе в функционально выгодном направлении.

Ключевые слова: портальная гипертензия, лечение, поджелудочная железа

THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE PANCREAS IN DIFFERENT FORMS OF PORTAL HYPERTENSION AND ITS SURGICAL CORRECTION DURING THE EXPERIMENT

Kobzar A., Ditkovsky A., Doroshenko S., Parkhomenko M., Pervak I., Prokopets K., Hvorostyana T.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The morphology of the pancreas in various forms of portal hypertension and different ways of its surgical correction hasn't been studied well.

Aim: to study the morphological basis of compensatory processes in the pancreas in posthepatic and extrahepatic forms of portal hypertension and various ways of its surgical correction.

Materials and methods. Post and extrahepatic portal hypertension has been modeled to strike 30 pigs narrowing half of the lumen of the suprarenic section of the inferior vena cava (n=10) by means of mylar suture, dosed constriction of portal vein (n=10) and laparotomy (n=10). Macroscopic, histological, histo-chemical, ultramicroscopic, morphometric and statistical techniques have been employed.

Results. Portal hypertension predetermines presumably reactive-destructive changes within the pancreas at early stages (up to 30-60 days) whereas at advanced stages (up to 360days); it predisposes compensatory-adaptive ones biased towards atrophy and fibrosis. Morphological and functional changes occurring in portal hypertension depend mostly on the pathology extent and less on the level of portal pressure. Periarterial neurectomy of the common hepatic artery performed in portal hypertension brings about no marked improvement into the state of the pancreas, where fibrosis is kept on, moreover the specific gravity of connective tissue becomes more massive, and islets sclerosis and pancreatic cells dystrophy grow progressively worse.

Conclusions. The distal splenorenal venous bypass application in portal hypertension produces a positive effect onto the structure and functions of the pancreas, its intraorganic vessels and nerves; it induces the development of compensatory-adaptive processes within the organ leading to the improvement of its functions.

Keywords: portal hypertension, treatment, pancreas.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

*Боднар П.М., Приступюк О.М., Михальчишин Г.П., Комісаренко Ю.І.,
Кобиляк Н.М., Приступюк Л.О*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
ntuendocrinology@gmail.com*

Рецензенти: проф. Барна О.М., проф. Передерій В.Г.

Актуальність. Цукровий діабет належить до числа найпоширеніших захворювань, посідає третє місце після хвороб серця та раку, що призводить до ранньої втрати працездатності

Мета: вивчити патогенетичний взаємозв'язок цукрового діабету 2 типу і неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали і методи. Сонографія та еластографія печінки, клінічні, біохімічні, імунологічні, когортні, статистичні методи.

Результати. Встановлено зростання жорсткості паренхіми печінки на 32,3 % у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки та нормальною активністю трансаміназ, та на 44,6 % у пацієнтів з їх підвищенням у порівнянні із контрольною групою ($p < 0,001$), у яких відсутня неалкогольна жирова хвороба печінки. На 10 % збільшена жорсткість паренхіми печінки у хворих з підвищенням активності трансаміназ проти пацієнтів з нормальним їх значенням ($p = 0,003$).

Рівень сироваткового ацил-греліну вище у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Множинний регресійний аналіз показав, що незалежними предикторами, що асоціюються із неалкогольною жировою хворобою печінки у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, були НОМА-IR (OR 2,026; 95% ДІ 1,409-2,914; $p < 0,001$), інсулін (OR 1,307; 95% ДІ 1,140-1,500; $p < 0,001$), ІМТ (OR 1,296; 95% ДІ 1,130-1,436; $p < 0,001$), АЛТ (OR 1,121; 95% ДІ 1,051-1,196; $p = 0,001$) та АСТ (OR 1,128; 95% ДІ 1,052-1,196; $p = 0,001$).

У хворих на цукровий діабет 1 типу у 60 % чоловіків і 36,0 % жінок дефіцит вітаміну D₃ (до 50 нмоль/л). У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу у 45,7 % дефіцит вітаміну D₃: 25(OH)D₃ у чоловіків 60,83±5,9 нмоль/л і у жінок 63,51±6,6 нмоль/л.

Найбільша кількість обстежених із нормальним рівнем глікованого гемоглобіну у віковій групі до 45 років (43,6 %), а найнижча – у віковій групі 76 років і більше (3,7 %). Найбільша кількість обстежених з глікованим гемоглобіном вище норми – у віковій групі 46-65 років (49,9 %), а найнижча – 76 років і більше (5,0 %).

У дітей із родин хворих на діабет вміст холестеролу плазми крові такий: у 40 % хлопчиків – норма, у 42 % – приграничні значення, у 18 % – понад норми. У дівчаток – 68 %, 21 % та 11 %, відповідно.

Висновки. Підвищення рівня ацил-греліну більше 0,52нг/мл є маркером неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Призначення вітаміну D₃ хворим на цукровий діабет сприяє зниженню глікемії та глікованого гемоглобіну. Найбільше осіб із високими показниками глікованого гемоглобіну у віковій групі після 59 років.

Ключові слова: цукровий діабет, ацил-грелін, вітамін D₃, глікований гемоглобін, неалкогольна жирова хвороба печінки, еластографія.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш поширених захворювань людини. Він посідає третє місце після хвороб серця та раку, що призводять до ранньої втрати працездатності та смерті людей. Згідно статистичних даних Міністерства охорони здоров'я, в Україні станом на кінець 2014 року нараховується 1 197 317 хворих на цукровий діабет із показником поширеності 2 790,7 на 100 тис. населення, з них 93,1 % складають хворі на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), причому щорічний приріст числа хворих складає 4-5 % [2]. ЦД є найпоширенішим неінфекційним захворюванням сучасності. Соціальними наслідками неінфекційних хвороб є те, що 82 % випадків усіх смертей в Україні зумовлені саме ними [5]. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4-7 % загальної популяції [17]. З віком захворюваність на ЦД збільшується і після

65 років сягає 10-15 %. Кількість хворих на діабет подвоюється кожні 20 років та до 2035 року прогнозується зростання числа хворих на діабет у Європейському регіоні на 23 % порівняно із 2015 роком. За даними аналізу тривалих спостережень, діабет сам по собі зменшує тривалість життя пацієнтів. Встановлено також, що у хворих на діабет збільшується ризик передчасної смерті від інших, не обумовлених серцево-судинною патологією, причин, зокрема: від онкологічних захворювань, хвороб нирок, печінки, обструктивних хвороб легень, пневмоній, інфекційних захворювань, неврологічних порушень та психічних розладів [6, 10, 12].

Початкові порушення вуглеводного обміну невпинно прогресують до ЦД2. Можливість впливу на початкові порушення вуглеводного обміну, здатність припинити їх прогресування, ставить проблему ран-

ньої діагностики цих порушень як важливий профілактичний захід щодо ЦД2 та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) [15, 16].

На початку ХХІ ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що причинно наслідково пов'язана з ожирінням, ЦД2, інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією та атеросклерозом. Останніми дослідженнями доведено, що НАЖХП створює умови для розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [1].

Відомо, що адипонектин має антиатерогенну дію і, за даними багатьох проспективних досліджень, зниження його рівня є раннім предиктором ССЗ і метаболічного синдрому. У пацієнтів із НАЖХП спостерігалася нижча концентрація адипонектину у крові, ніж у здорових осіб [4].

Дослідженнями останніх років доведена роль вітаміну D₃ у патогенезі порушень вуглеводного обміну. Останнім часом активність синтезу вітаміну D₃ у шкірі значно знизилася, що вплинуло на забезпеченість організму цим вітаміном. Причинами такого явища є зміни фізико-хімічних властивостей атмосфери Землі під впливом антропогенних чинників (промислові викиди, надмірна хімізація сільського господарства, «озонові діри» тощо), що призвело до змін спектру ультрафіолетового опромінення.

Холестерин (ХС) є неодмінною складовою всіх біологічних мембран. Він забезпечує стійкість біологічних мембран до негативного впливу продуктів пероксидного окислення, діючи як структурний антиоксидант. Важливою задачею є дослідження вмісту ХС у дітей з родин хворих на ЦД (обох типів) та із родин, де прослідковуються макросудинні ураження: ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні ураження, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок тощо.

Мета: вивчити патогенетичний взаємозв'язок цукрового діабету 2 типу і неалкогольної жирової хвороби печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення жорсткості паренхіми печінки методом зсувнихвильової еластографії. Обстежувались пацієнти віку понад 18 років. Розподіл на групи, основні антропометричні та лабораторні показники у обстежуваних хворих представлені в таблиці 1.

Діагноз НАЖХП на стадії стеатогепатозу встановлювали згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки [9] на підставі клінічного аналізу захворювання, лабораторних показників ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХС) та тригліцериди (ТГ); вуглеводного обміну: глюкоза плазми венозної крові та глікований

гемоглобін (HbA1c); активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), співвідношення АСТ/АЛТ та комплексного ехографічного обстеження і комп'ютерної томографії. Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) В-методом з одночасною еластографією хвилі зсуву (ЕХЗ) на апараті *Ultima PA* (Фірма «Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) контактним датчиком лінійного формату на частотах 7-10 МГц на глибині 10-30 мм. Контрольний об'єм 5 мм встановлювали в зоні інтересу 10 мм на глибині 1-3 см. Жорсткість виражали модулем Юнга в кПа. Окрім цього, визначали краніокаудальний розмір правої і лівої часток печінки.

Усі хворі, які брали участь у дослідженні, не зловживали алкоголем (споживання менше 21 алкогольної одиниці на тиждень для чоловіків, менше 14 алкогольних одиниць на тиждень для жінок протягом останнього року; одна алкогольна одиниця – 10г етанолу); не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з вірусами гепатиту В (HBV), С (HCV), D (HDV); автоімунного і медикаментозного гепатитів.

Резистентність до ендogenous інсуліну визначали за показником індексу НОМА-ІР (НОМА-ІР – *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), який обраховували за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОд/мл)}$ та поділені на 22,5. Міру ожиріння пацієнтів визначали обраховуючи індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: маса тіла у кг поділена на ріст у м². Відповідно показника ІМТ, здійснювалась оцінка стану маси тіла пацієнтів: 18,5-25 — норма, 25-30 – надлишкова маса тіла, 30-35 – ожиріння першого ступеня, 35-40 – ожиріння другого ступеня, 40 і більше – ожиріння третього ступеня. Характер розподілу жиру та оцінку статури пацієнтів (андроїдна з переважаючим відкладанням жиру на животі та гінноїдна – у глутеоефemorальній частині тіла) визначали за співвідношенням обводу талії до обводу стегон – ОТ/ОС. Талію вимірювали сантиметровою стрічкою у найвужчому місці, приблизно на 2,5 см вище пупка. Стегна – там, де тіло найширше, тобто у найбільше виступаючих точках.

Визначення адипонектину в сироватці крові та його асоціації з НАЖХП. Концентрацію адипонектину визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем «BioVendor» (Чехія) і оцінювали її в мкг/мл. Під спостереженням був 91 хворий, середній вік хворих склав 53,57±7,16, тривалість ЦД – 5,0±2,81 роки. Основну групу склали 63 (69,24 %) хворих на ЦД2 з наявністю НАЖХП, яких в залежності від рівня трансаміназ розподілено на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли 37 (58,73 %) хворих з НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ, середній вік хворих склав 53,27±8,39 років, тривалість ЦД – 5,97±3,88 років. До другої під-

Таблиця 1

Антропометричні та лабораторні показники у обстежуваних хворих (M±SE)

Показник	Група порівняння (n=27)	НАЖХП	
		З трансаміазами нормальними (n=62)	З трансаміазами підвищеними (n=33)
Тривалість ЦД, роки	5,0±0,81	5,97±0,88	7,31±0,95
ІМТ, кг/м ²	29,21±0,47	35,22±0,72	39,16±1,21 *
Індекс ОТ/ОС	0,86±0,06	0,97±0,09 *	1,01±0,1 *
АЛТ, Од/л	30,05±1,12	30,34±0,84 *	66,05±3,02 *
АСТ, Од/л	29,06±1,33	28,17±0,76 *	57,86±3,0 *
НОМА-IR	3,85±0,21	6,79±0,36 *	8,35±0,51 *
ЗХС, ммоль/л	5,68±0,68	6,24±0,72 *	6,56±0,62 *
Тригліцериди, ммоль/л	2,01±0,09	3,09±0,23 #	3,16±0,29 #

* - різниця від показників групи порівняння на рівні p<0,001

- різниця від показників групи порівняння на рівні p<0,01

групи увійшли 26 (41,27 %) хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем печінкових ферментів, середній вік пацієнтів цієї групи – 51,5±10,92 роки, тривалість ЦД – 7,31±3,95 років. Групу порівняння склали 28 (30,76%) хворих на ЦД2 без НАЖХП, середній вік хворих склав 53,57±7,16, тривалість ЦД – 5,0±2,81 роки.

Визначення ацил-греліну сироватки крові та його асоціації з НАЖХП. Сироватковий ацил-грелін (АцГ) визначався за допомогою комерційних тестів (Peninsula Laboratories, Inc., California, США) з варіаційним коефіцієнтом менше ніж 5 % та 14 %, чутливістю 0,08-1,0 нг/мл, реферативними значеннями 0-25 нг/мл.

У дослідження прийняло участь 128 пацієнтів. До групи порівняння увійшло 28 (30,76 %) хворих на ЦД2 без НАЖХП, середній вік склав 53,57±7,16, тривалість ЦД – 3,5±1,57 роки. Основну групу склали 63 (69,24 %) хворих на ЦД2 з наявністю НАЖХП, яких в залежності від рівня трансаміаз розподілено на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли 37 (58,73 %) хворих з НАЖХП та нормальним рівнем трансаміаз, середній вік хворих склав 53,27±8,39 років, тривалість ЦД – 5,97±3,88 років. До другої підгрупи увійшли 26 (41,27 %) хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем печінкових ферментів, середній вік пацієнтів цієї групи – 51,5±10,92 роки, тривалість ЦД – 8,54±5,57 років.

Дослідження вмісту вітаміну D3 у плазмі крові хворих на цукровий діабет. Вміст 25(OH)D3 у сироватці крові визначали згідно з протоколом для використання набору 25-Hydroxy Vitamin D EIA (IDS,

США). Цей тест ґрунтується на методі імуноензимного аналізу. Обстежено 348 пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів – 163 (46,8 %) і 185 (53,2 %) осіб, відповідно. Серед них було 219 жінок (62,9 %) і 129 чоловіків (37,1 %), віком від 20 до 73 років (середній вік хворих на ЦД1 39,4±7,5 року, ЦД2 – 58,9±8,3 року). Досліджували забезпеченість організму вітаміном D3 за рівнем його активного метаболіту 25(OH)D3 і вплив зниженого рівня вітаміну D3 на вуглеводний, і ліпідний обмін: ЗХС, ТГ, глікемію, HbA1c.

Визначення глікованого гемоглобіну в оцінці ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД2. Дослідженням були охоплені всі регіони країни: Центр, Північ, Південь, Захід та Схід України. На обстеження запрошувались всі охочі без обмежень. Оскільки визначення концентрації HbA1c не залежить від часу доби та вживання їжі, кожен бажаючий міг бути обстеженим у зручний для нього час. Перед обстеженням заповнювалась анкета, у якій вказувалось прізвище, ім'я, вік, та необхідно було відповісти на питання, чи хворіє людина на діабет, чи ні. HbA1c визначали у спеціалізованих сертифікованих лабораторних центрах імунотурбометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль), використовуючи тест-системи: Roche Diagnostics (Швейцарія). Показник HbA1c до 6 % вважався показником норми, 6,1-6,4 % – властивий переддіабету, понад 6,5 % – властивий цукровому діабету.

Розподіл обстежених за рівнем HbA1c наведено у таблиці 2.

Як видно із таблиці 2, у чоловіків порушення вуг-

Таблиця 2

Розподіл обстежених пацієнтів за вмістом глікованого гемоглобіну

Стать	Показник HbA1c		Всього
	Норма	Вище норми	
Чоловіки (n)	86 (24,4%)	267 (75,6%)	353 (100%)
Жінки (n)	242 (30,4%)	555 (69,6%)	797 (100%)
Всього (n)	328 (28,5%)	822 (71,5%)	1150 (100%)

леводного обміну виявлені у більшій кількості, ніж у жінок.

Визначення альбумінурії як складової скринінгу ЦД2. Обстежено 200 пацієнтів (100 чоловіків та 100 жінок), у яких під час скринінгового обстеження HbA1c виявлено показник більшим 6,5 %. Вік обстежених перебував у межах від 45 до 65 років. Альбумінурію визначали кількісно-якісним методом за допомогою тестуючих смужок *Citolab 3GK*. Пороговий рівень чутливості тесту стосовно білка складає 10-15 мг/л. Всім пацієнтам також вимірювали артеріальний тиск (АТ) на плечі ртутним манометром, сидячи. Здійснювали три вимірювання з інтервалом 3 хв, враховували середній показник із трьох вимірювань. Якщо коливання результатів вимірювання були більшими 6 мм рт.ст., пацієнту надавали можливість відпочити 15-20 хв, потім повторювали вимірювання.

Скринінг вмісту холестерину у плазмі крові дітей із родин, хворих цукровою діабет. Обстежувались діти віком 4-10 років із родин, хворих на ЦД. Холестерин (ХС) досліджували у плазмі венозної крові, взятої натщесерце після 8-годинного голодування. Визначення здійснювали на автоматизованих аналізаторах *Cobas 6000* (с 501 модуль) ферментативно-колориметричним методом, використовуючи тест-системи *Roche Diagnostics* (Швейцарія). Дослідження охоплені діти різних регіонів України. За вмістом ХС обстежена група дітей була розподілена на такі категорії: допустимий вміст – до 4,4 ммоль/л (19 хлопців, 42 дівчини), приграничний – 4,41-5,2 ммоль/л (21хлопець, 13 дівчат) та підвищений – понад 5,2 ммоль/л (8 хлопців, 7 дівчат).

Вивчення впливу пробіотикотерапії на клініко-біохімічні та інструментальні показники неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ЦД2. Обстежено 72 хворих на ЦД2. Основну групу становили 45 (62,5 %) пацієнтів із НАЖХП та ЦД2, середній вік хворих – 53,6±10,1 року, тривалість ЦД – 6,6±±5,1 року. Хворі основної групи отримували пероральні цукрознижувальні засоби та мультипробіотик симбітер ацидофільний концентрований – біомаса 14 штамів пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*, по одному пакету (10 г) 1 раз на добу під час або після їжі впродовж 30 діб. До групи порівняння увійшли 27 (37,5 %) хворих із НАЖХП та ЦД2, які отримували лише цукрознижувальну терапію. Середній вік хворих даної групи – 59,6±±10,7 року, тривалість ЦД – 6,7±7,1 року.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 та *Microsoft Excel*. Кількісні зміни наведені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні – у відсотках. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента, якісних – критерій χ^2 .

Відмінності між групами вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$. Залежність між концентрацією HbA1c та віком обстежених обраховували використовуючи *ROC* аналіз (*Receiver Operator Characteristic*).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих результатів, відзначається статистично достовірне проградієнтне збільшення ІМТ у пацієнтів із НАЖХП, у порівнянні з групою порівняння ($p < 0,001$). Максимальні значення спостерігались у хворих із підвищенням активності трансаміназ. Збільшення поширеності ожиріння з переважним абдомінальним типом розподілу жирової тканини, у хворих з наявністю НАЖХП, супроводжувались також більш вираженими змінами ліпідного та вуглеводного обміну. Ми виявили статистично достовірне зростання резистентності до ендogenous інсуліну, за показником індексу HOMA-IR, ЗХС та рівня тригліцеридів (ТГ) паралельно із прогресуванням НАЖХП, у порівнянні із хворими з ЦД2 без НАЖХП.

Проведені вимірювання показали статистично достовірне зростання жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) на 32,3 % у хворих з НАЖХП та нормальною активністю трансаміназ та, відповідно, на 44,6 % у пацієнтів з їх підвищенням у порівнянні із групою порівняння ($p < 0,001$), у яких відсутня НАЖХП. Також констатовано статистично достовірне збільшення на 10 % ЖПП у хворих з підвищенням активності трансаміназ проти пацієнтів з нормальним їх значенням ($p = 0,003$).

У всіх групах обстежених хворих виявлений позитивний статистично достовірний кореляційний зв'язок між ЖПП та ступенем ІР. Зв'язок максимальної сили констатовано у пацієнтів із НАЖХП та нормальною активністю трансаміназ ($r = 0,628$, $p < 0,001$) [3]. У порівнянні з групою порівняння, у хворих з НАЖХП, незалежно від активності трансаміназ, було виявлено статистично достовірну кореляційну взаємодію між ЖПП та ожирінням. Згідно отриманих результатів, зв'язок максимальної сили у хворих на НАЖХП з нормальною активністю трансаміназ виявлено між ЖПП та ІМТ ($r = 0,651$, $p < 0,001$), а з їх підвищенням для індексу ОТ/ОС ($r = 0,634$, $p < 0,001$). Отже, збільшення ЖПП у хворих з НАЖХП та ЦД2 максимально асоційоване з ступенем ІР та ожирінням, які є ключовими патогенетичними ланками даного захворювання.

Наше дослідження продемонструвало, що у хворих з НАЖХП спостерігається статистично достовірне зростання ЖПП, за даними зсувнохвильової еластографії, у хворих з підвищенням активності трансаміназ – на 44,6 % та, відповідно, – на 32,3% у пацієнтів з нормальним їх значенням. За даними одновимірного кореляційного і множинного ліній-

ного регресійного аналізу, незалежними детермінантами, асоційованими із зростанням ЖПП у хворих з НАЖХП, є ступінь ІР, ожиріння та активність трансаміназ.

Рівень сироваткового АцГ був достовірно вищим у пацієнтів з НАЖХП. Множинний регресійний аналіз показав, що незалежними предикторами, що асоціюються з НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2, були НОМА-ІР (OR 2,026; 95% ДІ 1,409-2,914; $p < 0,001$), інсулін (OR 1,307; 95% ДІ 1,140-1,500; $p < 0,001$), ІМТ (OR 1,296; 95% ДІ 1,130-1,436; $p < 0,001$), АЛТ (OR 1,121; 95% ДІ 1,051-1,196; $p = 0,001$) та АСТ (OR 1,128; 95% ДІ 1,052-1,196; $p = 0,001$). Рівень АцГ був також незалежно асоційований з розвитком НАЖХП (OR 2,104; 95% ДІ 1,465-3,021; $p < 0,001$). Ми спостерігали підвищення у 1,5 ($p = 0,016$) та 2,5 ($p < 0,001$) рази рівня АцГ в сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП з нормальним та підвищеним рівнем трансаміназ. За нашими даними, високий рівень АцГ не залежав від активності трансаміназ, ТГ (OR 1,791; 95% ДІ 1,162-2,759; $p = 0,008$) та рівня ІР (OR 1,599; 95% ДІ 1,019-2,508; $p = 0,044$), предикторами, що асоціюються з розвитком НАЖХП у пацієнтів з ЦД2.

Аналіз забезпеченості організму вітаміном D₃ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів показав наступне. Для пацієнтів із ЦД1 серед чоловіків у 60 % випадків виявлено рівень вітаміну D₃ – до 50 нмоль/л, що визначається як його дефіцит, у той час як серед жінок частка пацієнтів із дефіцитом вітаміну D₃ була меншою – 36,0 %. Серед пацієнтів із ЦД2 16 (45,7 %) мали недостатність вітаміну D₃: середні рівні 25(ОН)D₃ складала 60,83±5,9 нмоль/л у чоловіків і 63,51±6,6 нмоль/л у жінок. Дефіцит вітаміну D₃ виявлено у 19 (54,3 %) пацієнтів із ЦД2: середні рівні 25(ОН)D₃ дорівнювали 37,5±6,1 нмоль/л у чоловіків і 39,2±6,3 нмоль/л у жінок. Вірогідно вищий рівень 25(ОН)D₃ виявився у жінок, порівняно з чоловіками, лише у групі з недостатністю вітаміну D₃ та у віковому діапазоні від 20 до 45 років.

Вивчено також сезону динаміку змін забезпеченості організму обстежених вітаміном D₃. Впродовж року, поступово збільшуючись, свого максимуму рівень вітаміну D₃ в організмі досягає у 7-9-му місяцях. За результатами кореляційного аналізу між цими характеристиками та рівнем 25(ОН)D₃ в організмі пацієнтів із ЦД1 виявлено вірогідний зворотний кореляційний зв'язок: для маси тіла – $R^2 = 0,5986$; $p = 0,003$; для ІМТ – $R^2 = 0,5611$; $p = 0,0001$; для ОТ – $R^2 = 0,43$; $p = 0,001$. У хворих на ЦД2 залежності були аналогічними: для маси тіла – $R^2 = 0,775$; $p = 0,0001$; для ІМТ – $R^2 = 0,644$; $p = 0,028$; для ОТ – $R^2 = 0,2024$; $p = 0,04$. Вивчення рівнів маркерів метаболічного синдрому у пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ виявило, що зі збільшенням ІМТ, маси тіла, ОТ з'являється тенденція до збільшення й інших показників, а саме: артеріального тиску, глікемії, рівнів холестеролу та

тригліцеролів. Для глікемії натще виявлено вірогідну різницю між групами з різним ІМТ. Навпаки, рівень 25(ОН)D₃ зменшувався в усіх групах зворотньо пропорційно збільшенню ІМТ. Встановлено, що існує зворотна асоціація між кількістю 25(ОН)D₃ в організмі та рівнем глікованого гемоглобіну.

Стан порушень вуглеводного обміну при активному скринінгу. Найбільша кількість обстежених, рівень HbA1c яких в нормі, – у віковій групі до 45 років (43,6 %), а найнижча – у віковій групі 76 років і більше (3,7 %). Найбільша кількість обстежених, рівень HbA1c яких вище норми, – у віковій групі 46-65 років (49,9 %), а найнижча – 76 років і більше (5,0 %). За допомогою ROC аналізу з'ясували, що вагоме підвищення рівня глікованого гемоглобіну спостерігається у людей з 59 років. Аналіз статистично значимих чинників ризику показав, що найбільш впливовими з них (відносно ймовірності виникнення цукрового діабету) є вік та стать.

Концентрація HbA1c чітко впливає на розвиток макросудинних ускладнень діабету, та розглядається чинником ризику ССЗ для хворих на ЦД [11].

Ризик ССЗ зростає, коли HbA1c перевищує 7,0 %. У нашому дослідженні середні показники HbA1c перевищували 8 %. Поєднання гіперглікемії з дисліпідемією та артеріальною гіпертензією може слугувати прискоренню розвитку ССЗ у цих пацієнтів. Зміни у життєвому устрої пацієнтів у випадку переддіабету та інтенсифіковане лікування ЦД2 можуть розглядатись підґрунтям вторинної профілактики ССЗ [7, 15].

Альбумінурія у хворих із вперше діагностованим ЦД2 виявлена у 20 % обстежених чоловіків та у 30 % жінок. За наявності артеріальної гіпертензії, альбумінурія була у всіх пацієнтів. Від артеріальної гіпертензії потерпали переважно жінки, 67 %. Скринінг ЦД2 повинен супроводжуватись водночас оцінкою стану нирок, зокрема визначенням альбумінурії. Оскільки ЦД2 діагностується зазвичай на тлі тривалої гіперглікемії, наявність альбумінурії вказує на значний серцево-судинний ризик у таких пацієнтів. Відомо, що альбумінурія розцінюється як чинник серцево-судинних подій та зростання смертності від них [10,13].

Результати визначення вмісту холестерину у плазмі крові дітей. У 40 % обстежених хлопчиків показники ХС були у межах допустимих величин, у 42 % обстежених показники ХС відповідали приграничним значенням і у 18 % вміст ХС у плазмі крові був понаднормовим. Відповідні показники для дівчаток дорівнювали 68 %, 21 % та 11%. Якщо аналізувати вміст ХС відносно статі, то кращими будуть показники у дівчаток, відсоток допустимих показників вмісту ХС у них є більшим, а приграничних та понаднормових – менший порівняно з хлопчиками. Відповідно до настанов Національної освітньої програми США із діабету, потрібно докладати макси-

мум зусиль на етапах загрози виникнення цукрового діабету [8,14].

Оцінка результатів лікування хворих на ЦД2 із застосуванням мультипробіотика симбітера ацидофільного. Лікування позитивно впливало на динаміку клінічних проявів ураження гепатобіліарної системи у хворих на ЦД2. Повне зникнення патологічних симптомів досягнуто у 80-100 % хворих ($p < 0,001$). Відмічено статистично вірогідне зниження АЛТ на 14,78 % ($p < 0,001$) та АСТ – на 16,33 % ($p = 0,002$) під впливом лікування. Гепатопротекторний ефект мультипробіотика симбітер підтверджується даними інструментального дослідження печінки, відзначено статистично вірогідне зниження жорсткості печінки на 10,4 % ($p = 0,003$, статистично вірогідне зменшення розміру лівої частки печінки з $81,6 \pm 14,79$ мм до $78,65 \pm 12,42$ мм ($p = 0,033$) [3].

ВИСНОВКИ

1. Підвищення рівня ацил-греліну більше ніж 0,52 нг/мл може бути використано в якості маркера для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

2. Підвищення рівня глюкози у крові та зниження вмісту інсуліну корелює зі зниженням рівня вітаміну D₃ в усіх пацієнтів із цукровим діабетом.

3. Глікований гемоглобін найбільш підвищений у віковій групі після 59 років із усієї когорти обстежених.

4. Альбумінурія спостерігається у 20 % чоловіків та 30 % жінок із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. Кількість пацієнтів із альбумінурією збільшується при показнику глікованого гемоглобіну більше 7,1 %.

5. У дітей 4-10 років із сімей, спадково обтяжених цукровим діабетом, виявлено: у 40 % хлопчиків вміст холестерину у межах норми, у 42 % – у межах приграничних значень, у 18 % – понаднормовий. Аналогічні показники для дівчаток: 68 %, 21 % та 11 %.

6. Пробіотик симбітер у хворих із підвищеними трансаміназами забезпечує зниження рівня трансаміназ, запально-некротичних змін у паренхімі печінки. У хворих з нормальними трансаміназами проявляються гіполіпідемічний та антистеатогенний ефекти.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування [Текст] / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк // *Ендокринологія.* – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 94-101.
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік [Текст] // Основні показники діяльності ендокринологічної служби України підготовлені на підставі державної та галузевої статистичної звітності Центру медичної статистики МОЗ України. – К., 2015. – 38 с.
3. Жорсткість печінки за даними зсувнхвильової еластографії у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки залежності від активності процесу НАЖХП [Текст] / Н.М. Кобиляк, О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар // *Гастроентерологія.* – 2014. – № 3 (53). – С. 24-29.
4. Михальчишин Г.П. Кореляційні взаємозв'язки адипонектину у хворих на цукровий діабет типу 2 із неалкогольною жировою хворобою печінки в залежності від рівня трансаміназ [Текст] / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // *Лікарська справа.* – 2014. – № 5-6. – С. 130-138.
5. Основні причини високого рівня смертності в Україні [Текст] // *Новости медицины и фармации.* – 2010. – № 22 (350).
6. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику [Текст] / В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2013. – № 7. – С. 95-104.
7. Приступок Л.О. Скринінг вмісту холестерину в плазмі крові дітей із родин хворих на цукровий діабет [Текст] / Л.О. Приступок // *Здоров'я дитини.* – 2015. – № 3 (63). – С. 26-28.
8. Приступок Л.О. Скринінг цукрового діабету 2-го типу шляхом визначення глікованого гемоглобіну [Текст] / Л.О. Приступок // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2014. – № 7 (63). – С. 50-52.
9. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J. Lavine [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55, No. 6. – P. 2005-2023.
10. Change in HbA1c over 3 years does not improve the prediction of cardiovascular disease over and

- above HbA1c measured at a single time point [Text] / P. Chamnan, R.K. Simmons, K.T. Khaw [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56. – P. 1004-1011.
11. Glycated haemoglobin and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / A.L. Christman, Matsushita K., Gottesman R.F. [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – P. 1645-1652.
 12. ESC Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration With the EASD [Elektronic resource]. Mode of access: http://www.medscape.com/viewarticle/813107_print
 13. Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population [Text] / H. Domingo, A. Espejo-Gil, M. Rosa Bernal-Lopez [et al.] // BMC Nephrology. – 2013. – Vol. 14. – P. 151-163
 14. National diabetes education program. Guiding principles for the care of people with or at risk for diabetes. Last Reviewed September 2014. [Elektronic resource]. Mode of access: www.YourDiabetesInfo.org
 15. Prevention of cardiovascular lesions by active detection of diabetes mellitus [Text] / O. Prystupiyuk, L. Naumova, L. Prystupiyuk [et al.] / 16th European Congress of Endocrinology. 3-7 May 2014, Wrocław, Poland // Endocrine Abstracts. – 2014. – Vol. 35. – P. 356.
 16. Santos-Oliveira R. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts [Text] / R. Santos-Oliveira, C. Purdy, M. Pereira da Silva [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – P. 1327-1331.
 17. Zimmet P.Z. Diabetes: a 21st century challenge [Text] / P.Z. Zimmet, D.J. Magliano, W.H. Herman // Lancet. Diabetes and Endocrinology. – 2014. – Vol. 2, No. 1. – P. 56-64.

Надійшла до редакції 22.09.15

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Боднар П.Н., Приступюк А.М., Михальчишин Г.П., Комиссаренко Ю.И., Кобыляк Н.Н., Приступюк Л.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Сахарный диабет – наиболее распространенное заболевание, занимает третье место после болезней сердца и рака, что приводит к ранней потере трудоспособности.

Цель: изучить патогенетическую взаимосвязь сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. Сонография и эластография печени, клинические, биохимические, иммунологические, когортные, статистические методы.

Результаты. Жёсткость паренхимы печени увеличена на 32,3 % у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной активностью трансаминаз, и на 44,6 % у пациентов с их повышением по сравнению с контрольной группой, у которых отсутствует неалкогольная жировая болезнь печени. Н 10 % увеличена жёсткость паренхимы печени у больных с повышением активности трансаминаз против пациентов с нормальным их значением.

Уровень сывороточного ацил-грелина выше у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Множественный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами, ассоциирующимися с неалкогольной жировой болезнью печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, были НОМА-IR (OR 2,026; 95% ДИ 1,409-2,914; p <0,001), инсулин (OR 1,307; 95 % ДИ 1,140-1,500; p <0,001), ИМТ (OR 1,296; 95% ДИ 1,130-1,436; p <0,001), АЛТ (OR 1,121; 95% ДИ 1,051-1,196; p = 0,001) и АСТ (OR 1,128; 95% ДИ 1,052-1,196, p = 0,001).

У больных сахарным диабетом 1 типа у 60 % мужчин и 36,0 % выявлен дефицит витамина D₃ (до 50 нмоль/л). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа у 45,7 % дефицит витамина D₃: 25 (ОН) D₃ 60,83±5,9 нмоль/л у мужчин и 63,51±6,6 нмоль/л у женщин.

Наибольшее количество обследованных с нормальными показателями гликированного гемоглобина в возрастной группе до 45 лет (43,6 %), а наименьшее – в возрастной группе 76 лет и более (3,7 %). Наибольшее количество обследованных с гликированным гемоглобином выше нормы в возрастной группе 46-65 лет (49,9 %), а самое низкое – 76 лет и более (5,0 %).

У детей из семей больных диабетом содержание холестерина в плазме крови такое: у 40 % мальчиков – норма, у 42 % пограничные значения, у 18 % выше нормы. У девочек 68 %, 21 % и 11 %, соответственно.

Выводы. Повышение ацил-грелина более 0,52 нг/мл – маркер неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа. Лечение препаратами витамина D₃ снижает гликемию и гликированный гемоглобин. Наибольшее количество лиц с высокими показателями гликированного гемоглобина в возрастной группе после 59 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, ацил-грелин, витамин D₃, гликированный гемоглобин, неалкогольная жировая болезнь печени, эластография.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF DIAGNOSTIC AND MEDICAL ACTIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Bodnar P.M., Prystupiuk O.M., Myhalchyshyn G.P., Komisarenko Iu.I., Kobylyak N.M., Prystupiuk L.O.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Diabetes is one of the most common human diseases. Diabetes ranks in the third place after heart diseases and cancer, as causes early disability.

Aim: to research the pathogenetic interrelationship of type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. Sonography and elastography of liver, clinical, biochemical, immunological, cohort, and statistical methods.

Results. In patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal transaminase activity the stiffness of the liver parenchyma was increased by 32,3 %, and, in patients with increased transaminase activity – by 44,6 %, respectively, compared with the control group without nonalcoholic fatty liver disease. It was founded the 10 % increase in stiffness of the liver parenchyma in patients with increased transaminase activity versus patients with normal values.

Serum acyl-ghrelin levels were significantly higher in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Multiple regression analysis showed that independent predictors associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes were following: HOMA-IR (OR 2,026; 95 % CI 1,409-2,914; $p<0,001$), insulin (OR 1,307; 95 % CI 1,140-1,500; $p<0,001$), BMI (OR 1,296; 95% CI 1,130-1,436; $p<0,001$), ALT (OR 1,121; 95% CI 1,051-1,196; $p=0,001$) and AST (OR 1,128; 95 % CI 1,052-1,196, $p=0,001$).

Among patients with type 1 diabetes the deficiency of vitamin D₃ (levels up to 50 nmol/L) was revealed in 60 % of males, and in 36,0% of females. Among patients with type 2 diabetes the 45,7 % had deficiency of vitamin D₃; the average levels of 25 (OH) D₃ were 60,83±5,9 nmol/l in male and 63,51±6,6 nmol/l in female.

Screening HbA1c demonstrated that the maximum numbers of examinees with normal levels were in the age group up to 45 years (43,6 %), while the minimal – in the age group 76 years and over (3,7 %). The maximal numbers of examinees with HbA1c levels above normal was in the age group 46-65 years (49,9 %), and the minimal – in the age group 76 years or more (5,0 %).

The measuring of plasma cholesterol levels in children from families of patients with diabetes showed that 40 % of boys had normal values, 42 % – the borderline levels and 18 % – above the norm. The corresponding figures for girls were 68 %, 21 % and 11 %, respectively.

Conclusions. Increasing of acyl-ghrelin over 0,52 ng/ml can be used as a diagnostic marker of nonalcoholic fatty liver disease in the patients with type 2 diabetes. Treatment with vitamin D₃-based preparations reduces the blood glucose levels and glycated hemoglobin. The maximal numbers of people with high glycated hemoglobin levels were in the age group >59 years.

Keywords: diabetes mellitus, acyl-ghrelin, vitamin D₃, glycated hemoglobin, nonalcoholic fatty liver disease, elastography.

ПРОДУКЦІЯ ТА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

¹Бичкова Н.Г., ²Бичкова С.А.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Українська військово-медична академія, Київ, Україна
oleg_bichkov@yahoo.com

Рецензенти: проф. Курченко А.І., проф. Яременко О.Б.

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та метаболічний синдром – «хвороби цивілізації», що об'єднані єдиним патогенетичним механізмом – розвитком субклінічного запалення.

Ціль: визначити сироватковий рівень та спонтанну і мітогеніндуковану продукцію прозапальних цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із метаболічним синдромом.

Матеріали і методи. Обстежено 118 хворих на ХОЗЛ, поєднане із метаболічним синдромом, віком від 45 до 60 років, з них ХОЗЛ I стадії верифіковане у 43 осіб (I група), ХОЗЛ II стадії – у 75 (II група).

Результати. В сироватці цих хворих підвищений рівень прозапальних цитокінів, обумовлений як наявністю запального процесу у бронхіальному дереві, так і продукцією широкого спектру цитокінів абдомінально-вісцеральною жировою тканиною великого сальника, сироваткова концентрація фактору некрозу пухлин α у хворих I групи перевищувала аналогічний показник контрольної групи в 2,98 рази, а у пацієнтів II групи – в 3,37 рази. Подібні зміни були притаманні також інтерлейкінам ІЛ-1 β та ІЛ-8. Характерною є висока сироваткова концентрація та підвищена продукція імунно-компетентних клітин периферичної крові рівня трансформуючого фактору росту β , який бере участь у процесах ремоделювання бронхіального дерева і залежить від стадії ХОЗЛ. Рівень трансформуючого фактору росту β у пацієнтів I групи був вищим за контрольний показник на 55,99 %, а у хворих II групи – в 2,59 рази.

Висновки. В сироватці значно підвищений рівень фактору некрозу пухлин α . Він не залежить від стадії ХОЗЛ та ступеня вираженості запальних обструктивних порушень у бронхіальному дереві, поєднується із відносно невисокою спонтанною та стимульованою продукцією даного цитокіна імунно-компетентними клітинами периферичної крові. Провідною причиною підвищеного рівня фактору некрозу пухлин α є його гіперпродукція абдомінально-вісцеральною жировою тканиною внаслідок наявності абдомінального ожиріння – однієї із головних ознак метаболічного синдрому.

Ключові слова: цитокіни, спонтанна продукція, мітогеніндукована продукція, імуннокомпетентні клітини, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром

Актуальність. Впродовж останніх десятиліть внаслідок погіршення екологічної ситуації, широкого розповсюдження тютюнопаління серед населення України хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набуло загрозливого розповсюдження та посіло одне з провідних місць в структурі смертності [6]. Серед причин, які призводять до прогресуючого перебігу даного захворювання, важлива роль належить наявності імунodefіцитного стану, який обумовлений розвитком системної запальної реакції [6, 7, 8]. Запалення проявляється активацією імуннокомпетентних клітин (ІКК) периферичної крові та прозапальних факторів сироватки, серед яких найбільш значимими є фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інтерлейкін-8 (ІЛ-8), а також трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β). ТФР- β – це один із універсальних маркерів, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення. Хоча його дія в більшості випадків викликає пригнічення імунної системи (пригнічення

гемопоезу, синтезу прозапальних цитокінів, формування цитотоксичних НК- та Т-клітин), доведено, що ТФР- β посилює синтез білків міжклітинного матриксу, колагену, активує нейтрофіли, сприяє новоутворенню сполучної тканини та судин [2]. ІЛ-8 – це один із найбільш важливих цитокінів запалення, який відносять до суперродини хемокінів, що регулюють активацію та рухливість клітин у вогнищі запалення. Продукцентами ІЛ-8 є лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, різні епітеліальні клітини, фібробласти, гепатоцити, проте головні клітини, які синтезують ІЛ-8, – це моноцити/макрофаги та ендотеліоцити [3]. Саме вони беруть безпосередню участь як у формуванні запального процесу у бронхіальному дереві, так і у розвитку запалення в ендотелії судин при їх атеросклеротичному ураженні. Продукція ІЛ-8 починається у відповідь на активацію клітин різними біологічно активними речовинами, що включають компоненти клітинних стінок бактерій, вірусів, які є потенційними агентами, що викликають загострення ХОЗЛ. Основна роль ІЛ-8 полягає в хемотактичному та активуючому впливі на нейтрофіли,

в посиленні міграції фагоцитів у місце потрапляння чужорідного мікроорганізму та активації ними синтезу молекул адгезії. ФНП- α – найважливіший прозапальний цитокін, який відіграє провідну роль як у формуванні інсулінорезистентності (патогенетичної основи метаболічного синдрому), так і запальних змін у бронхіальному дереві. Він сприяє регресії генів, які контролюють накопичення неестерифікованих жирних кислот в жировій тканині, у зв'язку з чим вони швидко стають доступними для печінки і, таким чином, підвищується пул вільних жирних кислот у печінці. ФНП- α – є прозапальним цитокіном, який, в тому числі, сприяє продукції ІЛ-6. В подальшому це викликає блокаду активності інсулінового рецептора, а як наслідок – прогресування ожиріння та інсулінорезистентності [3, 4, 10]. ІЛ-6, в свою чергу, має як безпосередній зв'язок із ожирінням, оскільки продукується і жировими клітинами, так і є предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу. ІЛ-6 пригнічує інсулінозалежну сигнальну трансдукцію в тканині печінки. В експерименті показано, що введення ІЛ-6-нейтралізуючих антитіл сприяло зменшенню явищ інсулінорезистентності [3].

При поєднаному перебігу ХОЗЛ та метаболічного синдрому (МС), ймовірно, відбувається більш виражена активація синтезу прозапальних цитокінів. Ці зміни обумовлені стимуляцією гуморальної ланки імунної системи, дисімуноглобулінемією при зниженні загальної кількості CD3⁺ лімфоцитів на фоні розвитку лептинорезистентності та гіперлептинемії за наявності МС [7]. Доведено, що лептин гальмує апоптоз CD8⁺ лімфоцитів у підслизовому шарі бронхів, посилюючи запалення безпосередньо в респіраторній системі. При цьому ФНП- α є ключовим цитокіном, який сприяє виникненню гіперінсулінемії, медіатором розвитку інсулінорезистентності, що лежать в основі патогенезу МС, а також медіатором інфекційних та неінфекційних загострень ХОЗЛ [7].

Ціль: визначити сироватковий рівень та спонтанну і мітогеніндуковану продукцію прозапальних цитокінів та ТФР- β у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 118 хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, віком від 45 до

60 років, з них ХОЗЛ I стадії верифіковане у 43 осіб (I група), ХОЗЛ II стадії – у 75 (II група). Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [6]. Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому, за рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF), 2005 [1]. Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ. Всі хворі взяті у дослідження в фазу ремісії, після стаціонарного лікування з приводу загострень ХОЗЛ. Рівні прозапальних цитокінів визначалися імуноферментним методом, згідно методики виробника «Pro Con» (Росія) та «Diaclon» (Франція). Для одержання супернатантів з активністю цитокінів клітини периферичної крові (використовували розведену в 4 рази гепаринізовану кров) інкубували в присутності мітогену (ліпополісахариду (ЛПС), фітогемаглютиніну (ФГА), конкаваліну-А (кон-А)-індукований синтез) та в середовищі культивування (RPMI-1640 без мітогену – спонтанний синтез) протягом 24-48 год. у 5 % атмосфері CO₂ при t 37⁰C. Після культивування проби центрифугували 10 хв при 400g, збирали надосадову рідину для подальшого тестування.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних, представлених в таблиці 1, показав, що в сироватці крові хворих із поєднаною патологією спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів, який, в більшості випадків, залежав від стадії ХОЗЛ. Так, сироваткова концентрація ФНП- α у хворих I групи перевищувала аналогічний показник контрольної групи в 2,98 рази (p<0,005), а у пацієнтів II групи – в 3,37 рази (p<0,005). Подібні зміни були притаманні також ІЛ-1 β та ІЛ-8 (табл. 1). Слід зазначити, що сироваткова концентрація ІЛ-6 була підвищеною порівняно із показником у здорових осіб (p<0,05) та не мала вірогідних відмінностей між собою в групах пацієнтів (p>0,1).

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС (M \pm m)

Показники	I група (n=43)	II група (n=75)	Контрольна група (n=35)
ФНП- α , пг/мл	126,9 \pm 7,5*	142,37 \pm 6,1*	42,3 \pm 4,9
ІЛ-1 β , пг/мл	105,1 \pm 6,8*	126,86 \pm 5,2* #	39,42 \pm 4,5
ІЛ-6, пг/мл	68,3 \pm 2,2*	69,49 \pm 2,4*	10,31 \pm 2,3
ІЛ-8, пг/мл	27,81 \pm 2,3*	36,57 \pm 2,1* #	12,7 \pm 1,5
ТФР- β , пг/мл	61,46 \pm 3,9*	102,33 \pm 7,4* #	39,4 \pm 4,1

Примітки: * – вірогідність різниці показників з контрольною групою на рівні p<0,05; # – вірогідність різниці показників між групами (p<0,05).

Від ступеня обструктивних порушень у бронхіальному дереві залежав і сироватковий рівень ТФР- β , у пацієнтів I групи він був вищим за контрольний показник на 55,99 % ($p < 0,05$), а у хворих II групи – в 2,59 рази ($p < 0,05$).

Дослідження спонтанної продукції цитокінів ІКК представлено на рисунку 1.

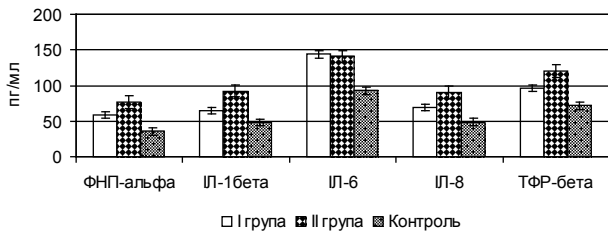


Рис. 1. Спонтанна продукція цитокінів імункомпетентними клітинами крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС

Як видно із даних, представлених на рисунку 1, залежною від стадії ХОЗЛ виявилася спонтанна продукція прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β та ІЛ-8, причому у хворих на ХОЗЛ II стадії, поєднане із МС, незважаючи на відсутність грубих обструктивних порушень у фазу ремісії захворювання, рівень даних ІЛ перевищував показники контрольної групи в 1,92 рази ($p < 0,05$) та в 1,85 рази ($p < 0,05$), відповідно. Аналогічно була і спонтанна продукція ТФР β ІКК периферичної крові: у хворих I групи вона була вищою від значення контрольної групи на 33,29 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів II групи – на 67,41 % ($p < 0,05$). Спонтанна продукція ФНП- α та ІЛ-6 була вірогідно вищою від значень у здорових осіб, незалежно від стадії ХОЗЛ.

Мітогенстимульована продукція цитокінів ІКК периферичної крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, представлена на рис 2.

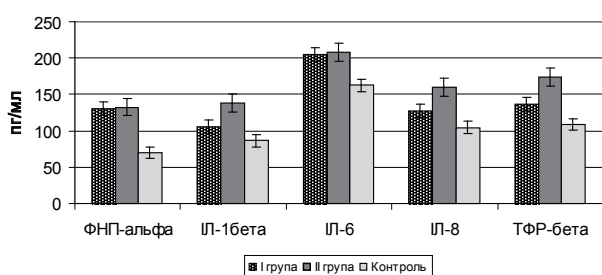


Рис. 2. Показники мітогенстимульованої цитокінсинтезуючої функції ІКК периферичної крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС

Встановлено, що мітогенстимульована продукція ФНП- α та ІЛ-6 в обох групах хворих була підвищеною, проте не залежала від стадії ХОЗЛ. Вірогідно вищі показники стимульованої продукції ІЛ-8, ТФР- β та ІЛ-1 β було виявлено у пацієнтів II групи, як відносно даних у здорових осіб, так і пацієнтів із I стадією ХОЗЛ.

Отже, проведений аналіз цитокінсинтезуючої функції ІКК периферичної крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, виявив її значні зміни відповідно рівнів у здорових осіб.

Також було встановлено, що значно підвищений сироватковий рівень ФНП- α , який не залежав від стадії ХОЗЛ та ступеня вираженості запальних обструктивних порушень у бронхіальному дереві, поєднувався із відносно не високою спонтанною та стимульованою ЛПС продукцією даного цитокіна ІКК периферичної крові, оскільки провідною причиною підвищеного рівня ФНП- α є гіперпродукція даного цитокіну абдомінально-вісцеральною жировою тканиною внаслідок наявності абдомінального ожиріння – однієї із головних ознак МС [4, 9]. Висока сироваткова концентрація ІЛ-6 та його продукція ІКК периферичної крові також є наслідком як його надлишкового синтезу жировими клітинами великого сальника [4], так і пошкодження ендотелію судин внаслідок атеросклеротичного запалення, крім того саме критичне підвищення рівня ІЛ-6 є маркером розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки та «фатальних подій» у коронарних судинах [5, 9]. Саме ФНП- α та ІЛ-6 є маркерами розвитку інсулінорезистентності як патогенетичної основи МС [3, 4]. Залежне від стадії ХОЗЛ підвищення рівня ТФР- β відображає ключову роль даного цитокіну у формуванні патологічних змін у бронхіальному дереві. Саме ТФР- β , як фіброгенний цитокін, стимулює морфологічні зміни стінки бронха, розвиток його ремоделювання. Саме ця морфологічна перебудова бронха призводить до появи частково зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [2].

ВИСНОВКИ

1. В сироватці крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, спостерігається підвищений рівень прозапальних цитокінів, обумовлений як наявністю запального процесу у бронхіальному дереві, так і продукцією широкого спектру цитокінів абдомінально-вісцеральною жировою тканиною великого сальника.

2. Для хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, характерною є висока сироваткова концентрація та підвищена продукція ІКК периферичної крові рівня ТФР- β , який бере участь у процесах ремоделювання бронхіального дерева і залежить від стадії ХОЗЛ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації [Текст]. – К. – 2009. – 40 с.
2. Ильченко С.И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами [Текст] / С.И. Ильченко // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – С. 28-36.
3. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекторная и терапия [Текст] / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. – К.: Віпол, 2008. – 592 с.
4. Коваленко В.Н. Возможности корригирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности [Текст] / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 3. – С. 70-77.
5. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска [Текст] / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Український медичний часопис. – 2006. – № 2. – С. 80-83.
6. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]. – К. – 2007. – 146 с.
7. Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом [Текст] // Автореф. ...Дисс. соиск. уч. ст. к.мед.н., Тюмень. – 2009. – 22 с.
8. Прозорова Г.Г. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления [Текст] / Г.Г. Прозорова, И.А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 46-49.
9. Чукаева И.И. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 27- 30.
10. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома [Текст] / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 59-63.

Надійшла до редакції 20.08.15

ПРОДУКЦИЯ И УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Бычкова Н.Г., ²Бычкова С.А.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и метаболический синдром – «болезни цивилизации», объединённые единым патогенетическим механизмом – развитием субклинического воспаления.

Цель: определить сывороточный уровень, спонтанную и митогениндуцированную продукцию провоспалительных цитокинов у больных с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 118 больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом в возрасте от 45 до 60 лет, из них ХОБЛ I стадии верифицирована у 43 человек (I группа), ХОБЛ II стадии – у 75 (II группа).

Результаты. Установлено, что в сыворотке у данных больных наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, обусловленный как наличием воспалительного процесса в бронхиальном дереве, так и продукцией широкого спектра цитокинов абдоминально-висцеральной жировой тканью большого сальника. Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α у больных I группы превышала аналогичный показатель контрольной группы в 2,98 раза, а у пациентов II группы – в 3,37 раза. Подобные изменения были характерны и для интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-8. Характерной является высокая сывороточная концентрация и повышенная продукция иммунно-компетентных клеток периферической крови уровня трансформирующего фактора роста β , который участвует в процессах ремоделирования бронхиального дерева, и зависит от стадии ХОБЛ, уровень трансформирующего фактора роста β у больных I группы был выше контрольного показателя на 55,99 %, а у больных II группы – в 2,59 раза.

Выводы. В сыворотке значительно повышен уровень фактора некроза опухоли α . Он не зависит от стадии ХОБЛ и степени выраженности воспалительных обструктивных нарушений в бронхиальном дереве и сочетается с относительно невысокой спонтанной и стимулированной продукцией данного цитокина иммунно-компетентными клетками периферической крови. Ведущей причиной повышенного уровня фактора некроза опухоли α является его гиперпродукция абдоминально-висцеральной жировой тканью вследствие наличия абдоминального ожирения – одного из главных признаков метаболического синдрома.

Ключевые слова: цитокины, спонтанная продукция, митогениндуцированная продукция, иммунокомпетентные клетки, хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром.

**PRODUCTS AND THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME**

¹*Bychkova N. G.,* ²*Bychkova S. A.*

¹*O. O. Bogomolets National medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Ukrainian military medical Academy, Kyiv, Ukraine*

Actuality. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome are the «civilization diseases» with the same pathogenetic feature – subclinical inflammation.

Aim: to determine the serum level, spontaneous and mitogen induced production of proinflammatory cytokines in patients with COPD combined with the metabolic syndrome.

Material and methods. The study involved 118 patients with COPD combined with metabolic syndrome at the age of 45 to 60 years, including stage I of COPD verified in 43 people (the 1st group), stage II – in 75 people (the 2nd group).

Results. The serum of the patients is characterized by an increased level of proinflammatory cytokines caused by the inflammation in the bronchial tree and production of various cytokines by abdominal-visceral adipose tissue of the omentum. The tumor necrosis factor- α serum level in the 1st group was 2,98 times and in the 2nd group – 3,37 times that detected in the control group

The same changes characterized the level of interleukins IL-1 β and IL-8. The characteristic features are high serum concentration and increased production of peripheral blood immune cells, high level of transforming growth factor β , which is involved in the process of remodeling the bronchial tree, and depends on the stage of COPD. The serum level of transforming growth factor- β in the 1st group of patients exceeded the control by 55,99 %, in the 2nd group of patients – 2,59 times.

Conclusion. The research detected a significantly increased serum level of tumor necrosis factor α , which is not dependent on the stage of COPD and severity of inflammatory obstructive disorders in the bronchial tree; and a relatively high spontaneous and stimulated production of the cytokine by the immune cells of peripheral blood, as the leading cause of the tumor necrosis factor α elevated level is an overproduction of the cytokine by the abdominal visceral adipose tissue due to the presence of abdominal obesity – one of the main signs of metabolic syndrome.

Key words: cytokines, spontaneous production, mitogen induced production, immune cells, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Голубовська О.А., Петренко В.І., Шкурба А.В., Сукач М.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
maryna_sukach@ukr.net*

Рецензенти: PhD Gruzeva O., проф. Лизогуб В.Г.

Актуальність. Поєднаний перебіг туберкульозу та хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих хворих широко поширений, характеризується високою смертністю та складністю призначення антимікобактеріальної та антиретровірусної терапії за наявності супутньої патології печінки.

Мета: вивчити клініко-лабораторні особливості поєданого перебігу хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в залежності від рівня CD4⁺ клітин з метою удосконалення лікувально-діагностичної тактики.

Матеріали та методи. У дослідження увійшло 86 хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульозу та хронічного гепатиту С, яким був проведений комплекс лабораторних та інструментальних досліджень. Для специфічної діагностики застосовували серологічні, бактеріологічні та молекулярно-генетичні методи.

Результати. Хворих поділили на 3 групи. I (n=27): з кількістю CD4⁺ клітин 0-100/мкл; II (n=35): CD4⁺ клітин 101-350/мкл; III (n=24): CD4⁺ клітин більше 350/мкл. Клінічний перебіг характеризується поєднанням симптомів, властивих як ВІЛ/ТБ (гарячка, підвищена пітливість, зниження маси тіла, респіраторний синдром, лімфаденопатія), так і ХГС (диспептичний синдром (відсутність апетиту, гіркота в роті, нудота, блювання, послаблення випорожнень), болі в правому підребер'ї, епігастрії, жовтяниця, гепато- та спленомегалія), частота яких залежить від кількості CD4⁺ клітин.

Висновки. У коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС хворих переважають легеневі форми, однак виявлено тенденцію до зростання частоти позалегенових уражень з поглибленням імунодефіциту. У хворих з рівнем CD4⁺ клітин < 100 /мкл переважають прояви астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним. У хворих з кількістю CD4⁺ клітин > 350 /мкл переважає респіраторний синдром. Протитуберкульозне лікування призводить до підвищення клініко-біохімічної активності гепатиту, особливо у хворих з низьким рівнем CD4⁺-клітин.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, туберкульоз, коінфекція, антимікобактеріальна терапія.

Актуальність. Актуальність проблеми зумовлена широким поширенням ВІЛ-інфекції як в Україні, так і в світі. На сьогодні зареєстровано більше 36 млн. ВІЛ-інфікованих у світі, і їх кількість зростає щорічно [7]. ВІЛ-інфекція та масштаби її поширення стали одним з основних факторів виникнення епідемії туберкульозу (ТБ). Імуносупресія, що виникає при ВІЛ-інфекції, створює сприятливі умови для швидкого прогресування туберкульозу, який на сьогодні є основною опортуністичною інфекцією серед ВІЛ-інфікованих в Україні, а також ведучим фактором, що призводить до швидкого переходу ВІЛ-інфекції в термінальну стадію [1].

В Україні у 2014 році частка осіб з уперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) серед нових випадків СНІДу залишається високою та має тенденцію до збільшення – 74,4 % у 2014 році проти 71,1 % у 2013 році. Серед хворих на СНІД, які перебувають під медичним наглядом, частка осіб з ВДТБ у 2014 році становила 28,7 % [1]. З поглибленням імунодефіциту ТБ частіше перебігає з розвитком атипичних форм, набуває злоякісного перебігу та є однією з основних причин смерті хворих на СНІД. У хворих з глибоким

імунодефіцитом частіше спостерігаються позалегенові форми туберкульозу, змінюється морфологія запального процесу з переважанням інфільтративних змін. Крім того, за даними багатьох авторів, рідше вдається виділити мікобактерії з харкотиння хворих. Усі ці фактори значно ускладнюють своєчасну діагностику туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію, що призводить до прогресування процесу та зниження ефективності терапії хворих [8].

Враховуючи спільний механізм передачі, ВІЛ-інфекція часто супроводжується інфікуванням гепатотропними вірусами. Поширеність хронічного гепатиту С (ХГС) серед споживачів внутрішньовенних наркотичних речовин становить, за даними літератури, 72-95 % [11]. Однак ХГС за умов коінфекції з ВІЛ не є основною причиною смерті хворих. Раніше вважалось, що наявність ХГС у хворого практично не впливає на ефективність антиретровірусної терапії (АРТ) та на імунологічні, вірусологічні та клінічні прояви прогресування ВІЛ-інфекції [5, 11]. Однак дослідженнями останніх років доведений взаємно обтяжуючий вплив гепатотропних вірусів і ВІЛ. Наявність коінфекції ВІЛ/ХГС підвищує швидкість про-

гресування ураження печінки у 4-5 разів порівняно з пацієнтами з моноінфекцією ХГС та підвищує у 10 разів показники смертності пацієнтів з ВІЛ/СНІД внаслідок розвитку термінальних стадій захворювання печінки. Результатами досліджень доведено, що низький показник кількості CD4 лімфоцитів та високе вірусне навантаження (ВН) ВІЛ прискорюють прогресування захворювань печінки. Прогресування фіброзу печінки посилюється при кількості CD4-лімфоцитів < 500 клітин/мкл. Доведено, що АРТ значно уповільнює прогресування захворювання печінки та формування цирозу та, відповідно, зменшує смертність пацієнтів з коінфекцією [2, 5]. З іншого боку, наявність супутнього ураження печінки вірусної етіології у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ускладнює проведення АРТ та обмежує вибір препаратів через підвищений ризик розвитку реакцій гепатотоксичності.

Дані літератури про клінічний перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХВГ та особливості терапії суперечливі. Необхідно також зазначити, що протитуберкульозні та антиретровірусні препарати мають виражену гепатотоксичну дію, що спричинює розвиток токсичного гепатиту і більш глибоке порушення функціонального стану печінки за умов наявності у хворого хронічного гепатиту С [6, 7, 10].

Мета: вивчити клініко-лабораторні особливості поєданого перебігу хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в залежності від рівня CD4⁺ клітин з метою удосконалення лікувально-діагностичної тактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІД та на кафедрах інфекційних хвороб та фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали з інформованої згоди хворих. У дослідження увійшло 86 хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульозу та хронічного гепатиту С: 25 жінок (29 %), 61 чоловіків (71 %) віком від 26 до 54 років (в середньому 36,3±3,8 років). 80 хворих (93,0 %) в анамнезі були активними споживачами ін'єкційних наркотичних речовин, з них на момент дослідження 17 (21,3 %) отримували замісну підтримувальну терапію наркотичної залежності, а 63 пацієнти (78,7 %) не вживали наркотичних речовин протягом 1 року і більше.

Діагноз ВІЛ-інфекції у всіх пацієнтів було підтверджено виявленням специфічних антитіл до ВІЛ за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та імуноблотингу, а також виявлення РНК ВІЛ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Стадія ВІЛ-інфекції визначалася відповідно до критеріїв ВООЗ (2006 р.). Діагноз хронічного гепатиту С було підтверджено за допомогою специфічних методів

– виявлення РНК вірусу гепатиту С (*HCV*) в крові (ПЛР) та антитіл до *HCV* (ІФА) [9].

Діагностику легеневих та позалегенеєвих форм туберкульозу проводили лікарі-фтизіатри, враховуючи анамнестичні, клінічні дані, результати інструментальних (рентгенографія або комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини, плевральних синусів), лабораторних досліджень на виявлення *M. tuberculosis* (бактеріоскопія мазків та посіву на рідкі та тверді середовища), дослідження спинномозкової рідини, гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів [8].

Усім хворим був проведений комплекс лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові (визначення активностей аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), рівня білірубину та його фракцій, загального білку). Методом проточної цитофлюориметрії визначалась кількість CD4⁺ клітин.

Відповідно до діючих протоколів обстеження ВІЛ-інфікованих хворих, усім пацієнтам проводилось серологічне обстеження (ІФА) з визначенням специфічних *IgM*, *IgG* до *HSV1/2*, *EBV*, *CMV*, *T.gondii*; а також маркерів вірусних гепатитів В (*HBsAg*, *anti HBcAg IgG*, *IgM*) та А (*anti HAV IgM*), що були негативними у всіх хворих, що увійшли у дослідження [4]. За потребою проводився огляд інших спеціалістів – фтизіатра, невропатолога, отоларинголога, окуліста, хірурга.

Аналіз статистичних даних проводився за допомогою пакету програм Statistica версії 6.0 та Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі були розподілені на групи дослідження відповідно до кількості CD4⁺ клітин за критеріями, визначеними у Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на поєданні захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію (наказ МОЗ України від 28.05.2008 № 276) та Клінічному протоколі антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551) [3, 4]. До I групи увійшло 27 пацієнтів із кількістю CD4⁺ клітин від 0 до 100/мкл, до II – 35 хворих із кількістю CD4⁺ клітин 101-350/мкл та до III групи – 24 пацієнти з кількістю CD4⁺ клітин більше 350 в 1 мкл. Групи були репрезентативними за статтю (рис. 1) та віком. Середній вік становив 36,1±3,8, 37,0±2,9 та 35,3±4,0 років у хворих I, II та III груп, відповідно.

Згідно критеріїв ВООЗ (2006 р.), враховуючи наявність опортуністичних інфекцій, кількість CD4⁺ клітин та ВН ВІЛ, 83 хворим (96,5 %) було поставлено діагноз

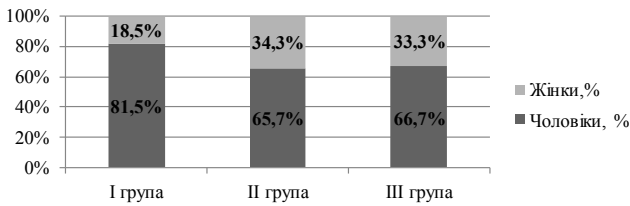


Рис. 1. Розподіл хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС за статтю.

4 стадії ВІЛ-інфекції та 3 хворим (3,5 %) – 3 клінічної стадії. Серед опортуністичних інфекцій у хворих всіх груп дослідження найчастіше спостерігали орофарингеальний кандидоз. В I групі він був наявний у 88,9 % хворих, що значно перевищує його частоту серед хворих II та III груп ($p < 0,05$). Тяжкі опортуністичні захворювання (криптококовий менінгіт, пневмоцистна пневмонія та церебральний токсоплазмоз) були наявні лише в I групі дослідження, оскільки вони асоціюються з вираженим імунodefіцитом (табл. 1).

Усім хворим була призначена антиретровірусна терапія (АРТ): хворим I групи, враховуючи низький рівень $CD4^+$ клітин, АРТ було розпочато під час інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (АМБТ), II та III групи – після її завершення.

Серед клінічних форм туберкульозу у коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС хворих усіх груп переважають легеневі. Ураження мало вогнищевий або дисемінований характер. Однак виявлено тенденцію до зростання частоти позалегенових уражень з поглибленням імунodefіциту. Так, позалегенові форми були діагностовані майже у половини хворих I групи (13 хворих – 48,1 %) та лише у 7 хворих (29,2 %) III групи ($p < 0,1$) (рис. 2).

Серед позалегенових локалізацій найчастіше спостерігали туберкульоз лімфатичних вузлів: периферичних (8 хворих – 9,3 %), внутрішньогрудних (5 хворих – 5,8 %) та внутрішньочеревних (8 хворих – 9,3 %); туберкульозний плеврит (6 хворих – 7,0 %), менінгоenceфаліт (5 хворих – 5,8 %), орхіт (2 хворих – 2,3 %).

При аналізі клінічних проявів захворювання було встановлено, що перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС характеризувався поєднанням симптомів, при-

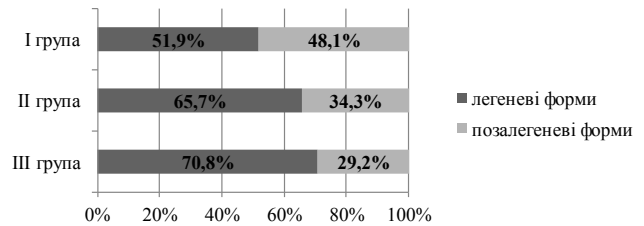


Рис. 2. Частота виявлення легенових та позалегенових форм туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ, ХГС та туберкульозу в залежності від кількості $CD4^+$ клітин.

таманним як ВІЛ/ТБ, так і ХГС, причому їх частота змінювалася в залежності від ступеня пригнічення клітинного імунітету (табл. 2).

Для хворих I групи характерним було превалювання проявів інтоксикаційного та астеновегетативного синдрому над ознаками ураження легень. Так, у хворих I групи достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих II, так і III груп, спостерігали наступні симптоми: прогресуюча слабкість, гарячка, підвищена пітливість, зниження маси тіла. У хворих III групи, навпаки, частіше спостерігали прояви респіраторного синдрому: кашель, задишка, біль у грудній клітці, зміни перкуторної та/або аускультативної картини. Достовірно вищою ($p < 0,05$) серед хворих III групи була частота кашлю (у тому числі – з виділенням мокротиння): 83,3 % проти 48,2 % та 48,6 % в I та II групі; задишки (41,7 % у порівнянні з II групою – 11,4 %) та укорочення перкуторного звуку над легеньми, що визначалося у 8 (33,3 %) хворих III групи на протигагу 2 хворим (7,4 %) I групи.

Клінічні ознаки хронічного гепатиту: диспептичний синдром (відсутність апетиту, гіркота в роті, нудота, блювання, послаблення випорожнень), болі в правому підребер'ї та/або епігастрії, жовтяниця, гепато- та спленомегалія – частіше спостерігали у хворих I групи з низьким рівнем $CD4^+$ клітин.

При аналізі показників периферичної крові (кількість еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів) достовірної різниці між показниками у хворих різних груп спостереження

Таблиця 1

Опортуністичні захворювання у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості $CD4^+$ клітин

Опортуністичні захворювання	I група (n=27), абс.ч. (%±m)	II група (n=35), абс.ч. (%±m)	III група (n=24), абс.ч. (%±m)
Орофарингеальний кандидоз	24 (88,9±6,16) ^{2,3}	18 (51,4±8,45) ¹	8 (33,3±9,83) ¹
Кандидоз стравоходу	2 (7,4±5,14)	1 (2,9±2,82)	-
Ангулярний хейліт	12 (44,4±9,75)	12 (34,3±8,02)	5 (20,8±8,47)
Оперізуючий герпес	2 (7,4 ±5,14)	-	-
Герпесвірусний менінгоenceфаліт	4 (14,8 ±6,97) ³	2 (5,7±3,92)	-
Криптококовий менінгіт	2 (7,4±5,14)	-	-
Пневмоцистна пневмонія	4 (14,8±6,97) ^{3,2}	-	-
Церебральний токсоплазмоз	1 (3,7±3,7)	-	-

Примітка: ^{1,2,3} – різниця достовірна відносно I, II або III групи, відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика клінічних проявів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4⁺ клітин

Ознаки	I група (n=27), абс.ч. (%±m)	II група (n=35), абс.ч. (%±m)	III група (n=24), абс.ч. (%±m)
Прогресуюча слабкість	26 (96,3±3,70) ^{2,3}	28 (80,0±6,76) ¹	17 (70,8±9,48) ¹
Гарячка	23 (85,2±6,97) ^{2,3}	18 (51,4±8,45) ¹	11 (45,8±10,39) ¹
Підвищена пітливість	20 (74,1±10,39) ^{2,3}	15 (42,9±8,36)	8 (33,3±9,83)
Зниження маси тіла	11 (40,7±9,64) ²	5 (14,3±5,91)	4 (16,7±7,77)
Лімфаденопатія	14 (51,9±9,80)	17 (48,6±8,45)	8 (33,3±8,45)
Кашель	13 (48,2±9,80) ³	17 (48,6±8,45) ³	20 (83,3±7,77)
Кашель з мокротинням	7 (25,9±8,59) ³	10 (28,6±7,64) ³	16 (66,7±9,83)
Задишка	8 (29,6±8,96)	4 (11,4±5,38) ³	10 (41,7±10,28)
Біль у грудній клітці	3 (11,1±6,16)	4 (11,4±5,38)	8 (33,3±9,83)
Укорочення перкуторного звуку над легеньми	2 (7,4±5,14) ³	7 (20,0±6,76)	8 (33,3±9,83)
Хрипи	5 (18,5±7,62)	8 (22,9±7,10)	8 (33,3±9,83)
Диспептичний синдром	13 (48,2±9,80) ³	13 (37,1±8,17)	5 (20,8±8,47) ¹
Абдомінальний синдром	6 (22,2±8,15)	8 (22,9±7,10)	4 (16,7±7,77)
Гепатомегалія	20 (88,9±6,16) ³	27 (77,1±7,10)	15 (62,5±10,09) ¹
Спленомегалія	9 (33,3±9,25)	10 (28,6±7,64)	8 (33,3±9,83)
Жовтяниця	10 (37,0±9,47) ³	6 (17,1±6,37)	3 (12,5±6,90) ¹

Примітка: ^{1,2,3} – різниця достовірна відносно I, II або III групи (p<0,05).

виявлено не було (табл. 3). Привертає увагу значне підвищення ШОЕ у хворих всіх груп.

Варто звернути увагу на зміни лабораторних показників, які характеризують функцію печінки (табл. 4). Частіше зміни були виявлені у хворих I групи, що можна пояснити гепатотоксичним ефектом антиретровірусних та антимікобактеріальних препаратів, що спричиняє загострення хронічного гепатиту. Так, у хворих I групи достовірно частіше спостері-

гали підвищення активності АЛАТ більше, ніж в 3 рази, підвищення активності ЛФ та рівня загального білірубину у порівнянні з хворими як II групи, так і III.

При проведенні УЗД органів черевної порожнини у більшості хворих, незалежно від групи спостереження, спостерігалася гепатоспленомегалія (передньо-задній розмір правої долі в середньому – 154,8±11,2 мм, S_{max} селезінки – 77,1±8,7 см²), а також збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки. Досто-

Таблиця 3

Середні значення основних показників загального аналізу крові у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС з різним ступенем імунодефіциту

Показник крові	I група (n=27)	II група (n=35)	III група (n=24)
Гемоглобін, г/л	106,9±4,63	119,6±3,32	125,4±4,00
Еритроцити, · 10 ¹² /л	3,71±0,81	3,76±0,62	3,89±0,89
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	6,18±1,99	4,56±2,01	5,71±1,83
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	212,22±29,35	198,62±18,00	221,88±14,89
ШОЕ, мм/год	40,35±8,09	33,61±10,01	25,94±7,05

Таблиця 4

Частота змін біохімічних показників функціонального стану печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4⁺ клітин

Показники біохімічного аналізу крові	I група (n=27), абс.ч. (%±m)	II група (n=35), абс.ч. (%±m)	III група (n=24), абс.ч. (%±m)	
АЛАТ, МО/л	0-40	3 (11,1±6,16) ³	8 (22,9±7,10)	11 (45,8±10,39) ¹
	40-120	12 (44,4±9,75)	18 (51,4±8,45)	9 (37,5±10,09)
	>120	12 (44,4±9,75) ³	9 (25,7±7,39)	4 (16,7±7,77) ¹
АсАТ, МО/л	0-40	5 (18,5±7,62)	7 (20,0±6,76)	6 (25,0±9,03)
	40-120	13 (48,2±9,80)	19 (54,3±8,42)	12 (50,0±10,43)
	>120	9 (33,3±9,25)	9 (25,7±7,39)	6 (25,0±9,03)
Гіпербілірубінемія > 20 мкмоль/л	14 (51,9±9,80) ^{2,3}	9 (25,7±7,39) ¹	5 (20,8±8,47) ¹	
Лужна фосфатаза > 120 МО/л	13 (48,2±9,80) ^{2,3}	8 (22,9±7,10) ¹	6 (20,8±8,47) ¹	

Примітка: ^{1,2,3} – різниця достовірна за критерієм Ст'юдента відносно I, II або III групи (p<0,05).

Таблиця 5

Частота виявлення змін при УЗД органів черевної порожнини у хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульозу та хронічного гепатиту С в залежності від кількості CD4⁺ клітин

Виявлені зміни	I група (n=27), абс.ч. (%±m)	II група (n=35), абс.ч. (%±m)	III група (n=24), абс.ч. (%±m)
Гепатомегалія	22 (81,5±7,62)	27 (77,1±7,10)	16 (66,7±9,83)
Спленомегалія	9 (33,3±9,25)	11 (31,4±7,85)	9 (37,5±10,09)
Розширення внутрішньопечінкових жовчних проток	13 (48,2±9,80) ^{2,3}	8 (22,9±7,10) ¹	4 (16,7±7,77) ¹
Розширення ворітної вени	6 (22,2±8,15)	9 (25,7±7,39)	4 (16,7±7,77)
Збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки	8 (29,6±8,96)	10 (28,6±7,64)	5 (20,8±8,47)

вірно частіше у хворих I групи спостерігалось розширення внутрішньопечінкових проток, що також може свідчити про токсичне ураження печінки (табл. 5).

ВИСНОВКИ

1. Серед клінічних форм туберкульозу у коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС хворих з різним ступенем імунодефіциту переважають легеневі форми.

2. Виявлено тенденцію до зростання частоти позалегенових уражень з поглибленням імунодефіциту. Найчастіше спостерігається туберкульоз периферичних (9,3 %), внутрішньогрудних (5,8 %) та внутрішньочеревних лімфатичних вузлів (9,3 %).

3. Клінічний перебіг захворювання характеризується поєднанням симптомів, властивих як ВІЛ/ТБ, так і ХГС.

4. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС з рівнем CD4⁺ клітин < 100 /мкл характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним (p < 0,05). У хворих з кількістю CD4⁺ клітин > 350 /мкл частіше зустрічається кашель, задишка, біль у грудній клітці, зміни перкуторної та/або аускультативної картини (p < 0,05).

5. У пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, призначення протитуберкульозного лікування призводить до підвищення клініко-біохімічної активності гепатиту. Найвищий ризик загострення спостерігається серед хворих з низьким рівнем CD4⁺-клітин.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень [Текст] / К., 2015. – № 42.

2. Гепатит С як загальномедична проблема [Текст] / А.А. Гураль, В.Ф. Сергєєва, В.Ф. Марієвський, В.Р. Шагінян // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема». – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2006. – С. 463-464.
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію. Наказ МОЗ України від 28.05.2008 № 276. [Текст].
4. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551. [Текст].
5. Мамедова Е.С. Сучасний погляд на перебіг та лікування ко-інфекції ВІЛ і ВГС [Текст] / Е.С. Мамедова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 77-81.
6. Муромцева А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика пораженной печени у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. [Текст]. – СПб, 2005.
7. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної інфекції: туберкульоз, ВІЛ/СНІД, гепатити В і С [Текст] / В.І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 5-12.
8. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 9-13.
9. Шкурба А.В. Актуальные вопросы лабораторной диагностики гепатита С [Текст] / А.В. Шкурба, О.А. Голубовская // Лабораторная диагностика. – 2007. – № 10. – С. 10-22.
10. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекций у больных туберкулезом / Т.Ю. Супрун, В.В. Нечаев, А.К. Иванов [и др.]. [Текст] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицин-

ской академии – 2006. – № 2. – С. 125-128.
11. Alter M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV

co-infection [Text] / M.J. Alter // J. Hepatol. – 2006. –
No. 44. – P. 6-9.

Надійшла до редакції 12.10.15

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Голубовская О.А., Петренко В.И., Шкурба А.В., Сукач М.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Сочетанное течение туберкулеза и хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных широко распространено, характеризуется высокой смертностью и сложностью назначения антимикобактериальной и антиретровирусной терапии при наличии сопутствующей патологии печени.

Цель – изучить клинико-лабораторные особенности сочетанного течения хронического гепатита С и туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4⁺ клеток с целью усовершенствования лечебно-диагностической тактики.

Материалы и методы. В исследование вошло 86 больных с коинфекцией ВИЧ, туберкулеза и хронического гепатита С, которым был проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований. Для специфической диагностики применяли серологические, бактериологические и молекулярно-генетические методы.

Результаты. Больных разделили на 3 группы. I (n=27): с уровнем CD4⁺ клеток 0-100/мкл; II (n=35): CD4⁺ клеток 101-350/мкл; III (n=24): CD4⁺ клеток более 350/мкл. Клиническое течение характеризуется сочетанием симптомов, свойственных как ВИЧ/ТБ (лихорадка, повышенная потливость, снижение массы тела, респираторный синдром, лимфаденопатия), так и ХГС (диспептический синдром (отсутствие аппетита, горечь во рту, тошнота, рвота, послабление стула), боли в правом подреберье, эпигастрии, желтуха, гепато- и спленомегалия), частота которых зависит от количества CD4⁺клеток.

Выводы. У больных, коинфицированных ВИЧ/ТБ/ХГС преобладают легочные формы, однако выявлена тенденция к росту частоты внелегочных поражений с углублением иммунодефицита. У больных с уровнем CD4⁺ клеток < 100 /мкл преобладают проявления астено-вегетативного и интоксикационного синдромов над респираторным. У больных с уровнем CD4⁺ клеток > 350 /мкл преобладает респираторный синдром. Противотуберкулезное лечение приводит к повышению клинико-биохимической активности гепатита, особенно у больных с низким уровнем CD4⁺ клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, туберкулез, коинфекция, антимикобактериальная терапия

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF TUBERCULOSIS AND CHRONIC HEPATITIS C COINFECTION IN HIV-INFECTED PATIENTS

Golubovska O.A., Petrenko V.I., Shkurba A.V., Sukach M.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The problem of the clinical course of tuberculosis and chronic hepatitis C coinfection in HIV-infected patients is commonly spread and is characterized by a high mortality rate as well as some difficulties regarding the administration of antimycobacterial and antiretroviral therapy providing that a concomitant hepatic pathology is present.

Aim: to study the clinical and laboratory peculiarities of coherent course of chronic hepatitis C and tuberculosis in HIV-infected patients, depending on the level of CD4⁺ cells to improve therapeutic and diagnostic techniques.

Materials and methods. The study involved 86 patients with HIV, tuberculosis and chronic hepatitis C co infection, who were carried out a complex of laboratory and instrumental investigations. Serological, bacteriological and molecular- genetic methods were used for specific diagnostics.

Results. Patients were divided into 3 groups. I group (n=27) with a CD4⁺ cells count from 0 to 100/ μ L, II – (n=35) with CD4⁺ cells count of 101-350/ μ L and group III – (n=24) with CD4⁺ cells count of more than 350 cells/ μ L. The clinical course of the disease is characterized by a combination of symptoms and syndromes typical of HIV/TB (fever, sweating, weight loss, respiratory syndrome, lymphadenopathy) and CHC (dyspeptic syndrome (anorexia, bitter taste, nausea, vomiting, diarrhea), right upper quadrant pain, epigastric pain, jaundice, hepato- and splenomegaly), the frequency of which depends on CD4⁺ cells count.

Conclusions. The patients co-infected with HIV/TB/HCV have predominantly pulmonary forms, however, a tendency towards the growth of extrapulmonary lesions with an increased level of immunodeficiency has been revealed. The manifestations of asthenovegetative and intoxication syndromes predominate the respiratory ones in patients with CD4⁺ cells count<100 μ L. The respiratory syndrome is predominant in patients with CD4⁺-cells count>350 μ L. Antituberculous treatment leads to the increase of clinical biochemical activity of hepatitis mainly in patients with a low level of CD4⁺cells, when antiretroviral treatment is given during the intensive phase of antituberculous treatment.

Keywords: HIV infection, chronic hepatitis C, tuberculosis, coinfection, antimycobacterial therapy.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ – АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

Кондратюк В.Є., Бичков О.А., Бичкова Н.Г., Палієнко І.А.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
kondratyuk-vital@mail.ru*

Рецензенти: проф. Курченко А.І., проф. Ярмолюк О.Б.

Актуальність. Надзвичайно актуальною проблемою є застосування патогенетично обґрунтованої, безпечної антигіпертензивної терапії у хворих з поєднаною патологією, яка має передбачати вибір препарату, що володіє можливістю додаткового зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих з артеріальною гіпертензією.

Ціль роботи – покращення точності діагностики та ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом з урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювань.

Матеріали і методи. Було обстежено 129 хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом (переважно гонартроз II рентгенологічної стадії), віком 42-75 (58,4±0,9) років. Хворі на артеріальну гіпертензію приймали антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту еналаприл у добовій дозі 10-20 мг у поєднанні з антагоністом кальцію амлодипіном в добовій дозі 10 мг. Терапія остеоартрозу включала застосування німесуліді по 100 мг 2 рази на добу (за потребою у разі вираженого больового синдрому) та повільно діючих симптоматичних препаратів (глюкозамін сульфат по 500 мг та хондроїтин сульфат по 500 мг, обидва двічі на добу) курсами по 1,5-2 місяці 2-3 рази на рік. Додатково до антигіпертензивної терапії після визначення ліпідного профілю крові пацієнтам призначали симвастатин по 20 мг 1 раз на добу.

Результати. В результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, виявляються ознаки запального процесу, які зумовлені аутоімунним процесом в суглобах при остеоартрозі, про що свідчить підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD95⁺, та аутоімунним процесом в ендотелії судин при артеріальній гіпертензії, про що свідчить підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD54⁺. Визначені ранні прояви ендотеліальної дисфункції з боку імунної системи у хворих, якими є підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів CD54⁺ та підвищення концентрації sICAM, що спричиняє посилення адгезивних властивостей ендотелію.

Висновки. Встановлено, що застосування лікувального комплексу (еналаприл, амлодипін, німесулід, глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, симвастатин) має виражений протизапальний ефект, який призводить до часткового (при артеріальній гіпертензії II стадії) та повного (у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії), поєднаних з остеоартрозом, відновлення імунологічних показників та зменшення аутоімунних порушень, що проявляється зниженням концентрації патогенних циркулюючих імунних комплексів, вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів та зростання фагоцитарної активності нейтрофілів відносно їх початкових значень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, запалення, клітинний та гуморальний імунітет, ендотеліальна дисфункція.

Актуальність. Одним із найпоширеніших захворювань у старшій віковій групі є остеоартроз (ОА), який зустрічається в нашій країні у понад 3 млн осіб [1]. У медичних публікаціях останніх років все частіше з'являються дані про те, що люди, які страждають на ОА, мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і більш високий рівень загальної смертності порівняно з популяцією. Підвищена специфічна смертність при ОА головним чином реєструвалася в дослідженнях, що включали кардіоваскулярні та шлунково-кишкові захворювання. Більш високий рівень смертності в людей з ОА пояснюють зменшенням фізичної активності пацієнтів на фоні ураження суглобів нижніх кінцівок і наявністю коморбідних захворювань, у тому числі, обумовлених негативною

дією лікарських препаратів, спрямованих на симптоматичне лікування ОА [7, 9, 10, 11].

Під коморбідністю (поліморбідністю, мультиморбідністю) мають на увазі наявність двох та/або більше синдромів або захворювань у того самого пацієнта, патогенетично взаємопов'язаних між собою або співпадаючих за часом [7]. Встановлено, що ОА відноситься до хвороб з високою коморбідністю. Як правило, у хворого з ОА у віці старше 50 років одночасно співіснує більше 5 хвороб, і практично не зустрічаються особи з первинним ОА, що не мають супутніх соматичних захворювань. За існуючими даними, ОА найбільш часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ) і іншими ССЗ – атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом,

хронічними обструктивними захворюваннями легень, захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ). ССЗ спостерігаються в більш, ніж в 50 % пацієнтів з ОА [2]. Аналіз публікацій в *Medline* показав, що сполучення ОА з АГ зустрічається в 48-65 % пацієнтів з ОА в популяції та у більше 65 % пацієнтів з ОА у віці старше 80 років, що потребують ендопротезування колінних суглобів [1, 4, 6].

Саме тому надзвичайно актуальною проблемою є застосування патогенетично обґрунтованої, безпечної антигіпертензивної терапії, що забезпечує адекватний контроль артеріального тиску (АТ) протягом доби у хворих з поєднаною патологією. Найважливіше значення набуває метаболічна безпека препаратів, що застосовуються для лікування АГ у даних хворих. Крім того, адекватна антигіпертензивна терапія має передбачати вибір препарату, що володіє можливістю додаткового зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції [4, 6].

Ціль роботи – покращення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, та точності діагностики з урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладено результати клінічних спостережень за хворими та даних лабораторного і імунологічного обстеження, які проводилися в ревматологічному, кардіологічному та терапевтичному відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 3 на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та лабораторії імунології НДІ Експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Для вирішення поставленої мети було обстежено 129 хворих на АГ у поєднанні з ОА (переважно гонартроз II рентгенологічної стадії та функціональною недостатністю суглобів I, II ступеня), віком від 42 до 75 років (середній вік – 58,4±0,9 років), з них 31,8 % чоловіків та 68,2 % жінок. Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю. В дослідження були включені пацієнти з АГ I стадії – 53 хворих та II стадії – 76 хворих.

Діагноз АГ та її стадію встановлювали відповідно до Наказу № 436 від 03.07.2006 року та Наказу № 384 від 24.05.2012 року [5]. Ступінь підвищення АТ, рівень ризику розвитку серцево-судинних ускладнень встановлювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2008 та 2010 років [8]. Діагноз ОА виставлявся у відповідності до діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів

України та Наказу № 676 від 12.10.2006 р. [3].

Імунологічне обстеження проводилося на 1-2 день від моменту госпіталізації та через 6 місяців і включало в себе проведення тестів I та II рівнів, згідно до вимог Меморандуму ВООЗ. Визначення фенотипу лімфоїдних клітин проводилося непрямим імунофлюоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Москва, Росія) проти антигенів лімфоцитів CD 3, CD 4, CD 8, CD 16, CD 22, CD 25, CD 54, CD 95 та HLA-DR і кінцевим підрахунком на люмінесцентному мікроскопі «Люмам ІЗ», 200 клітин кожного фенотипу.

Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали морфологічним методом шляхом визначення проліферативної активності лімфоцитів у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном фітогемагглютиніном (ФГА) фірми «Wellcome Burroughs». Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу Гамбурга та фагоцитарного числа Райта.

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ-6000) на мікроспектрофотометрі «Specol-21» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм. При цьому на основі диференційованої преципітації в 2,5 %, 3,5 % та 7,0 % розчині ПЕГ-6000 виділяли фракції ЦІК з різною молекулярною масою – великомолекулярні (> 19S), середньо- (11-19S) та дрібномолекулярні (< 11S) ЦІК, причому дві останні фракції ЦІК виявляли високі патогенні властивості.

Хворі на АГ приймали антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприл у добовій дозі 10-20 мг у поєднанні з антагоністом кальцію амлодипіном в добовій дозі 10 мг. Через 3 місяці регулярного прийому антигіпертензивних препаратів проводилося повторне добове монітування АТ. Протягом цього часу контроль ефективності терапії, наявності побічних ефектів здійснювався при щомісячних візитах пацієнтів. Терапія ОА включала застосування симптом-модифікуючого нестероїдного протизапального препарату (німесулід по 100 мг 2 рази на добу; найбільший термін терапії не перевищував 2 тижні з метою запобігання гастро-нефро-та гематотоксичності) – за потребою у разі вираженого больового синдрому, та структурно-модифікуючого повільно діючого симптоматичного препарату (глюкозаміну сульфат по 500 мг або хондроїтину сульфат по 500 мг двічі на добу) курсами по 2 місяці 2-3 рази на рік. Додатково до антигіпертензивної терапії після визначення ліпідного профілю крові пацієнтам призначали симвастатин по 20 мг 1 раз на добу після вечери.

Таблиця 1

Стан клітинної ланки імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії у поєднанні з остеопорозом на фоні комплексної терапії

Імунологічні показники	Хворі на АГ з ОА (n=53)		Контрольна група (n=35) (M±m)
	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	4,16 ± 0,19 *	5,21 ± 0,23 * #	7,76 ± 0,82
Лімфоцити, %	56,20 ± 2,15 *	33,15 ± 1,61 #	31,64 ± 3,90
CD3 ⁺ лімфоцити, %	49,30 ± 1,17 *	58,71 ± 2,39 #	65,85 ± 7,20
CD4 ⁺ лімфоцити, %	42,12 ± 1,49 *	33,18 ± 1,56 #	33,23 ± 3,90
CD8 ⁺ лімфоцити, %	16,70 ± 0,94 *	19,74 ± 0,93 #	21,50 ± 2,01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,52 ± 0,09 *	1,68 ± 0,08 #	1,81 ± 0,19
CD22 ⁺ лімфоцити,%	42,40 ± 1,47 *	26,11 ± 1,29 #	24,03 ± 1,50
CD16 ⁺ лімфоцити,%	16,80 ± 0,83	15,92 ± 0,80	18,90 ± 2,30
CD25 ⁺ лімфоцити,%	16,80 ± 1,06	12,95 ± 0,47 #	13,80 ± 1,12
HLA-DR ⁺ лімфоцити,%	15,75 ± 1,08 *	11,87 ± 0,46 #	12,30 ± 1,27
CD95 ⁺ лімфоцити,%	8,53 ± 0,41 *	3,52 ± 0,19 * #	3,04 ± 0,02
CD54 ⁺ лімфоцити,%	21,50 ± 1,09 *	16,80 ± 1,21 * #	11,07 ± 1,15

Примітки до таблиць 1-6: n – кількість хворих;

* - вірогідність різниці показника з контрольною групою на рівні p<0,05;

- вірогідність різниці показника між групами хворих на рівні p<0,05.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel", а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунологічне обстеження хворих на АГ із супутнім ОА виявило порушення в системі імунітету, які залежали як від стадії АГ, так і від її поєднання із ОА. Повторне дослідження імунного статусу хворих, проведене через 6 місяців постійної терапії, показало відновлення змінених імунологічних показників, проте деякі з них виходили за референтні значення контрольної групи (табл.1).

Зокрема, виявлено вірогідне зменшення відносної кількості лімфоцитів на 41,01 %, що достовірно не відрізнялось від даних у здорових осіб (p<0,05). Відносна кількість CD3⁺лімфоцитів в динаміці лікування зросла на 19,09 % (p<0,05) до значення, яке було менше норми на 10,84 %. В динаміці лікування відбулася нормалізація імунорегуляторного індексу за рахунок його зниження на 33,34 % до значення 1,68±0,08, яке не мало достовірних відмінностей від даних контрольної групи (p>0,1), за рахунок зменшення відносного вмісту CD4⁺ лімфоцитів на 21,23 % (p<0,05) та підвищення відносної кількості CD8⁺ лімфоцитів на 18,2 % (p<0,05).

Процентний вміст CD22⁺лімфоцитів вірогідно зменшився на 38,42 % (p<0,05) до значень контрольної групи. Відносна кількість натуральних

кілерних клітин (NK-клітин) в динаміці лікування не мала вірогідних відмінностей від показників у здорових осіб (p>0,1). Нами встановлено вірогідне зменшення в процесі лікування відносної кількості активованих лімфоцитів, які експресують α-ланцюг рецептора ІЛ-2 (CD25⁺лімфоцити), на 22,92 % (p<0,05), до рівня здорових осіб. В динаміці лікування також відбулося зменшення активованих Т- та В-лімфоцитів із пізнім маркером активації (HLA-DR⁺) на 24,63 % (p<0,05). Відносний вміст активованих лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), знизився на 21,86 % (p<0,05), проте перевищував аналогічний показник контрольної групи на 51,8 % (p<0,05). За рахунок вірогідного зменшення сироваткової концентрації фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α), який чинить проапоптичний вплив, вміст активованих лімфоцитів CD95⁺ (експресують FAS-рецептор), вірогідно зменшився до 3,52±0,58 %, хоча він і був вище норми на 15,79 %. Позитивний вплив лікування виявлено не тільки на кількісний склад основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, але й на їх функціональну активність. Результати представлені в таблиці 2.

Функціональна активність Т-лімфоцитів залишалася збереженою в динаміці лікування, оскільки її відносна кількість підвищилася на 10,03 % до рівня здорових осіб. Спонтанна проліферативна активність Т-лімфоцитів вірогідно зменшилася на 46,79 % (p<0,05) до значення, яке все ще на 50,57 % перевищувало дані здорових осіб.

Фагоцитарна активність нейтрофілів

Таблиця 2

Динаміка показників функціональної активності ІКК на фоні лікування у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії у поєднанні з остеоартрозом

Імунологічні показники	Хворі на АГ з ОА (n=53)		Контрольна група (n=35) (M±m)
	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	
РБТЛ з ФГА, %	71,30 ± 2,39	78,45 ± 1,29 #	80,0 ± 8,70
Спонтанна РБТЛ, %	4,98 ± 0,18 *	2,65 ± 0,12 * #	1,76 ± 0,06
Фагоцитарний індекс, %	54,33 ± 0,97 *	65,74 ± 1,48 #	69,80 ± 7,20
Фагоцитарне число	5,28 ± 0,23	6,19 ± 0,19 #	6,50 ± 0,60

Примітка: РБТЛ з ФГА – реакція бластної трансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном

(фагоцитарне число та фагоцитарний індекс) в динаміці лікування зросли на 17,23 % ($p < 0,05$) та 21,0 % ($p < 0,05$), практично до рівня показників контрольної групи, не досягаючи їх рівня відповідно на 4,77 % та 5,82 %.

Функціональна активність В-лімфоцитів, яка визначалася за сироватковою концентрацією основних класів імуноглобулінів, вірогідно зросла (табл. 3).

Рівень IgG підвищився на 31,32 %, IgM – на 26,88 % – до значень, які достовірно не відрізнялись від даних контрольної групи. Рівень IgA підвищився на 28,23 % до значення, яке було нижче норми на 21,3 % ($p < 0,05$) (табл.3.).

Вірогідне покращення показників клітинної ланки імунної системи, значне зниження кількості активованих лімфоцитів із раннім та пізнім маркерами активації, а також тих, які експресують молекулу адгезії, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих із АГ I стадії із ОА сприяли достовірній нормалізації концентрації ЦІК: вміст ЦІК великого розміру зріс в 2,46 рази ($p < 0,05$) до рівня здорових осіб, концентрація ЦІК малого розміру зменшилася на 53,43 % ($p < 0,05$) до значення, яке все-таки було вищим, ніж в контрольній групі, на 76,9 %, а середньомолекулярних ЦІК – знизилася на 32,94 % ($p < 0,05$), проте їх рівень теж був вищим, ніж у здорових осіб, на 30,7 % ($p < 0,05$).

Результати обстеження показників клітинної ланки імунної системи хворих на АГ II стадії із супутнім ОА, проведене після курсу лікування через 6 місяців, наведено в таблиці 4.

Аналізуючи показники імунної системи, отримані при повторному імунологічному обстеженні у хворих на АГ II стадії із ОА, встановлено підвищення кількості лейкоцитів на 23,72 % до значення, яке було менше норми на 23,4 % ($p < 0,05$).

Відносна кількість лімфоцитів достовірно зменшилася на 20,88 %, проте їх рівень на 28,73 % перевищував аналогічний показник у здорових осіб ($p < 0,05$).

Відносна кількість CD3⁺лімфоцитів зросла на 11,7 %, проте все-таки була нижче на 11,3 % від рівня здорових осіб. В динаміці лікування спостерігалось зниження відносної кількості CD4⁺лімфоцитів на 9,4 %, при зростанні відносного вмісту CD8⁺лімфоцитів на 35,3 % до значень, які були менше нормативних на 11,77 %. В результаті даних змін відбулась нормалізація імунорегуляторного індексу до значення 1,83±0,09.

Процентний вміст CD22⁺лімфоцитів вірогідно зменшився на 23,54 % ($p < 0,05$), проте їх вміст все ще перевищував дані контрольної групи на 25,05 % ($p < 0,05$). Відносна кількість натуральних кілерних клітин в динаміці лікування недостовірно зросла, проте не досягала показників у здорових осіб, відповідно на 5,6 %.

В ході лікування встановлено вірогідне зменшення відносної кількості активованих лімфоцитів, які експресують α -ланцюг рецептора ІЛ-2 (CD25⁺лімфоцити), на 45,5 % до значень, які не досягали рівня здорових осіб на 15,7 % ($p < 0,05$). Відсоткова кількість HLA-DR⁺ лімфоцитів через 6 місяців теж вірогідно знизилась на 31,25 % до зна-

Таблиця 3

Стан гуморального імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії у поєднанні із остеоартрозом в динаміці лікування

Імунологічні показники	Хворі на АГ з ОА (n=53)		Контрольна група (n=35) (M±m)
	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	
Ig G, г/л	10,09 ± 0,71 *	13,25 ± 0,46 **	13,80 ± 1,45
Ig A, г/л	1,24 ± 0,06 *	1,59 ± 0,11 * #	2,02 ± 0,24
Ig M, г/л	0,93 ± 0,05 *	1,18 ± 0,07 #	1,29 ± 0,13
ЦІК великого розміру (>19 S), ум.од.	20,20 ± 0,83 *	49,81 ± 1,14 #	51,70 ± 3,17
ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од.	67,30 ± 2,53 *	45,13 ± 2,27 * #	34,54 ± 2,02
ЦІК малого розміру (<11 S), ум.од.	41,55 ± 2,03 *	19,35 ± 1,02 * #	10,94 ± 1,13

Таблиця 4

Стан клітинної ланки імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні з остеоартрозом в динаміці лікування

Імунологічні показники	Хворі на АГ з ОА (n=76)		Контрольна група (n=35) (M±m)
	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	4,68 ± 0,25 *	5,79 ± 0,46 * #	7,76 ± 0,82
Лімфоцити, %	51,48 ± 2,05 *	40,73 ± 1,21 * #	31,64 ± 3,90
CD3 ⁺ лімфоцити, %	52,31 ± 1,29 *	58,43 ± 1,37 #	65,85 ± 7,20
CD4 ⁺ лімфоцити, %	38,10 ± 1,25	34,51 ± 1,14 #	33,23 ± 3,90
CD8 ⁺ лімфоцити, %	14,02 ± 0,57 *	18,97 ± 0,74 #	21,50 ± 2,01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,72 ± 0,12 *	1,83 ± 0,09 #	1,81 ± 0,19
CD22 ⁺ лімфоцити,%	39,30 ± 1,24 *	30,05 ± 1,07 * #	24,03 ± 1,50
CD16 ⁺ лімфоцити,%	15,64 ± 0,71	17,84 ± 0,81	18,90 ± 2,30
CD25 ⁺ лімфоцити,%	21,35 ± 0,75 *	11,64 ± 0,59 #	13,80 ± 1,12
HLA-DR ⁺ лімфоцити,%	22,53 ± 1,03 *	15,49 ± 0,86 * #	12,30 ± 1,27
CD95 ⁺ лімфоцити,%	15,96 ± 0,78 *	7,21 ± 0,08 * #	3,04 ± 0,02
CD54 ⁺ лімфоцити,%	26,82 ± 1,47 *	18,41 ± 1,03 * #	11,07 ± 1,15

чень, які перевищували дані контрольної групи на 25,9 % (p<0,05). Відносний вміст активованих CD54⁺лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії ICAM-1, вірогідно зменшився на 31,4 % до значень, які перевищували аналогічні показники у здорових осіб на 66,31 % (p<0,05). За рахунок вірогідного зменшення сироваткової концентрації ФНП-α, який чинить проапоптотичний вплив, відносний вміст активованих лімфоцитів CD95⁺ вірогідно зменшився на 54,8 %, проте їх рівень все ще перевищував дані контрольної групи в 2,37 рази (p<0,05).

Зміни функціональної активності Т-лімфоцитів та фагоцитарної активності нейтрофілів в динаміці лікування представлені в таблиці 5.

Стимульована ФГА функціональна активність Т-лімфоцитів недостовірно підвищилася на 9,4% до значень, що не відрізнялись від показників контрольної групи (p>0,1). Відносні значення спонтанної проліферативної активності вірогідно зменшилася на 39,0 % (p<0,05), проте перевищували дані здорових осіб на 71,6 %. Фагоцитарна активність нейтрофілів (фагоцитарне число та фагоцитарний індекс) в динаміці комплексної терапії достовірно зросли на 31,5 % та 23,1 %, відповідно, проте залишалися нижчими від показників контрольної групи на 12,0 % та 13,3 % (табл. 5).

Поряд зі змінами в клітинній ланці імунної системи в динаміці лікування спостерігалися зміни і в її гуморальній ланці (табл. 6).

Дослідження рівня сироваткових IgG, IgA, IgM в динаміці лікування показало зростання їх вмісту: IgG – на 19,94 % та IgM – на 25,6 % до значень, що достовірно не відрізнялись від даних у здорових осіб. Після проведеного лікування рівень IgA зріс на 18,6 %, проте не досягав значень контрольної групи на 33,7 % (p<0,05).

Дослідження рівня ЦІК, як одного із важливих показників ефективності лікування, показало вірогідне зменшення в сироватці крові патогенних ЦІК середнього розміру на 29,2 % (p<0,05), а малого розміру – на 52,2 % до значень, які все ще перевищували дані у здорових осіб на 48,4 % та у 2,26 рази відповідно (p<0,05). При цьому достовірно зросла концентрація ЦІК великого розміру у 2,06 рази до значення, яке все ще було нижче норми на 31,5 % (p<0,05).

Проведені дослідження показали, що, на відміну від хворих на АГ I стадії із ОА, у пацієнтів із АГ II стадії навіть через 6 місяців не вдалося досягти значень контрольної групи за рахунок підвищеного вмісту у сироватці крові ЦІК середнього та малого

Таблиця 5

Динаміка показників функціональної активності ІКК на фоні лікування у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні з остеоартрозом

Імунологічні показники	Хворі на АГ з ОА (n=76)		Контрольна група (n=35) (M±m)
	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	
РБТЛ з ФГА, %	70,32 ± 1,85 *	76,91 ± 3,15	80,0 ± 8,70
Спонтанна РБТЛ, %	4,95 ± 0,17 *	3,02 ± 0,14 * #	1,76 ± 0,06
Фагоцитарний індекс, %	49,17 ± 1,45 *	60,53 ± 2,65 #	69,80 ± 7,20
Фагоцитарне число	4,35 ± 0,12 *	5,72 ± 0,23 #	6,50 ± 0,60

Стан гуморального імунітету у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії у поєднанні із остеоартрозом на фоні комплексного лікування

Імунологічні показники	Хворі на АГ з ОА (n=76)		Контрольна група (n=35) (M±m)
	До лікування (M±m)	Після лікування (M±m)	
Ig G, г/л	10,23 ± 0,26 *	12,27 ± 0,31 #	13,80 ± 1,45
Ig A, г/л	1,13 ± 0,05 *	1,34 ± 0,07 * #	2,02 ± 0,24
Ig M, г/л	0,92 ± 0,03 *	0,96 ± 0,05 *	1,29 ± 0,13
ЦІК великого розміру (>19 S), ум.од.	17,65 ± 0,52 *	35,41 ± 1,28 * #	51,70 ± 3,17
ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од.	72,40 ± 2,61 *	51,26 ± 2,31 * #	34,54 ± 2,02
ЦІК малого розміру (<11 S), ум.од.	51,76 ± 1,72 *	24,73 ± 1,21 * #	10,94 ± 1,13

розміру, при зниженому – великого, що може бути пов'язане зі зниженими показниками фагоцитарної активності нейтрофілів та більш глибокими порушеннями в клітинній та гуморальній ланках імунної системи.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, характерні ознаки запального процесу внаслідок поєднання автоімунних процесів у суглобах, про що свідчить підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD95+, та в ендотелії судин, що підтверджується підвищенням вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD54+.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, підвищення вмісту в крові активованих субпопуляцій лімфоцитів CD54+, які експресують молекулу міжклітинної адгезії ICAM-1, стимулюють посилення адгезивних властивостей ендотелію, можна вважати маркерами ендотеліальної дисфункції.

3. Комплексне використання антигіпертензивних, швидко- та повільнодіючих симптоматичних і ліпідзнижувальних препаратів демонструє виражену протизапальну дію, яка при артеріальній гіпертензії, поєднаній з остеоартрозом, призводить до часткового (при гіпертензії II стадії) та повного (при гіпертензії I стадії) відновлення імунологічних показників та зменшення аутоімунних порушень, що проявляється зниженням рівня прозапальних цитокінів, концентрації патогенних циркулюючих імунних комплексів, вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів та зростанням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид., доп., зі змінами [Текст] / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич // К.: Моріон, 2010. – 607 с.
2. Мазуров В.И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии [Текст] / В.И. Мазуров, С.В. Столов, О.А. Воробьева [и др.] // Мед. акад. журн. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 59-64.
3. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» [Текст].
4. Настанова з артеріальної гіпертензії [Текст] / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, І.М.Горбась [та ін.]; за ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка // К.: МОРІОН, 2010. – 491 с.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [Текст]. – Київ, 2012. – 107 с.
6. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертонией [Текст] / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 22-28.
7. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф [Текст] / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 68-73.
8. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертонии: документ рабочей группы Европейского общества гипертонии [Текст] / Донецк: Заславский, 2010. – 80 с.
9. Шуба Н.М. Пути оптимизации терапии остеоартроза нестероидными противовоспалительными препаратами: в центре внимания влияние на

- метаболизм хряща [Текст] / Н.М. Шуба // Здоров'я України. – 2009. – № 17 (222). – С. 40-43.
10. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / A.J. Hall, B. Stubbs, M.A. Mamas [et. al] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2015. – No. 13. – P.24-27.
11. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis [Text] / Calvet J., Orellana C., Larrosa M. [et. al] // Scand. J. Rheumatol. – 2015. – Vol. 27. – P.1-4.

Отримано 14.12.15

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ – АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОСТЕОАРТРОЗА

Кондратюк В.Е., Бичков О.А., Бичкова Н.Г., Палиенко И.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Актуальной проблемой является применение патогенетически обоснованной, безопасной антигипертензивной терапии у больных с сочетанной патологией, которая должна предусматривать выбор препарата, обладающего возможностью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертензией.

Цель работы – улучшение точности диагностики и эффективности лечения больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом с учетом клинико-иммунологических особенностей течения заболеваний.

Материалы и методы. Было обследовано 129 больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом (преимущественно гонартроз II рентгенологической стадии), в возрасте 42-75 (58,4±0,9) лет. Больные артериальной гипертензией принимали антигипертензивную терапию, которая включала ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл в суточной дозе 10-20 мг в сочетании с антагонистом кальция амлодипином в суточной дозе 10 мг. Терапия остеоартроза включала применение нимесулида по 100 мг 2 раза в сутки (при необходимости в случае выраженного болевого синдрома) и медленно действующих симптоматических препаратов (глюкозами сульфат по 500 мг и хондроитин сульфат по 500 мг, оба дважды в день) курсами по 1,5-2 месяца 2-3 раза в год. Дополнительно к антигипертензивной терапии после определения липидного профиля крови пациентам назначали симвастатин по 20 мг 1 раз в сутки.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что у больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом выявляются признаки воспалительного процесса, обусловленные аутоиммунным процессом в суставах при остеоартрозе, о чем свидетельствует повышение содержания в крови активированных субпопуляций лимфоцитов, преимущественно CD95⁺, и аутоиммунным процессом в эндотелии сосудов при артериальной гипертензии, о чем свидетельствует повышение содержания в крови активированных субпопуляций лимфоцитов, преимущественно CD54⁺. Определены ранние признаки эндотелиальной дисфункции со стороны иммунной системы у больных, которыми являются повышение содержания в крови активированных субпопуляций лимфоцитов CD54⁺ и повышение концентрации sICAM, что приводит к усилению адгезивных свойств эндотелия.

Выводы. Применение комплексного подхода к терапии (эналаприл, амлодипин, нимесулид, глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, симвастатин) имеет выраженный противовоспалительный эффект, который приводит к частичному (при артериальной гипертензии II стадии) и полному (у больных артериальной гипертензией I стадии), в сочетании с остеоартрозом, восстановлению иммунологических показателей и уменьшению аутоиммунных нарушений, что проявляется снижением концентрации патогенных циркулирующих иммунных комплексов, содержания активированных субпопуляций лимфоцитов и увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов относительно исходных значений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, воспаление, клеточный и гуморальный иммунитет, эндотелиальная дисфункция.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF COMORBID DISEASES – ARTERIAL HYPERTENSION AND OSTEOARTHRITIS

Kondratiuk V.E., Bychkov O.A., Bychkova N.G., Palienko I.A.

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Today there is an important problem of pathogenetic reasonable use of safe antihypertensive therapy in patients with comorbidity, which should include the choice of drug, which has the additional ability to reduce the risk of cardiovascular complications, reduce the severity of endothelial dysfunction in patients with hypertension.

Aim: to improve the accuracy of diagnosis and effectiveness of treatment of patients with arterial hypertension combined with osteoarthritis on the basis of clinical and immunological features of diseases course.

Material and methods. To address this goal were examined 129 hypertensive patients with osteoarthritis (mainly radiologic knee joint osteoarthrosis stage II), aged 42-75 ($58,4 \pm 0,9$) years. Antihypertensive therapy included angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in a daily dose of 10-20 mg in combination with a calcium antagonist amlodipine in a daily dose of 10 mg. Osteoarthritis therapy included the use of nimesulide 100 mg two times a day and chondroprotectors (glucosamine, chondroitin sulfate) rates of 1,5-2 months, 2-3 times a year. In addition to antihypertensive therapy after determining the blood lipid profile in patients administered simvastatin 20 mg 1 time a day.

Results. It was found that patients with hypertension, combined with osteoarthritis, revealed signs of inflammation, which caused by autoimmune process in joints in osteoarthritis, as evidenced by the increase in blood activated subpopulations of lymphocytes – mostly CD95⁺, and autoimmune process in vascular endothelium in hypertension, as evidenced by the increase in blood lymphocyte activated subpopulations – preferably CD54⁺. There were identified early manifestations of endothelial dysfunction in patients, which are the increase in blood lymphocyte subpopulations activated CD54⁺ and increasing concentrations of sICAM, causing endothelial adhesive properties.

Conclusion. It was established that the use of medical complex (enalapril, amlodipine, nimesulide, glucosamin sulphat, chondroitin sulphat, simvastatin) has a pronounced anti-inflammatory effect, which leads to partial at arterial hypertension II stage and full in patients with arterial hypertension I stage, combined with osteoarthritis, restoration of immunological parameters and reduce autoimmune disorders, that shown by decrease in the concentration of pathogenic circulating immune complexes, lymphocyte activated subpopulations content and increased phagocytic activity of neutrophils relative to their original values.

Keywords: arterial hypertension, osteoarthritis, inflammation, cellular and humoral immunity, endothelial dysfunction.

АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОЮ КРОВОТЕЧОЮ

Фомін П.Д., Іванчов П.В., Андрусенко О.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
peter_fomin@mail.ru*

Рецензенти: чл.-кор. Пархоменко О.Б., проф. Верещако Р.І.

Актуальність. Сьогодні відсутні чіткі алгоритми хірургічної тактики відносно гострокровоточивих злоякісних пухлин колоректальної зони, відсутні критерії для визначення показань та терміну проведення оперативних втручань. Найвищий високі рівень післяопераційної летальності (13,5-52,0 %), зростає кількість ускладнень злоякісних пухлин гострою кровотечею.

Мета: розробити алгоритм хірургічної тактики щодо колоректального раку, ускладненого гострою кровотечею.

Матеріали та методи. Обстежений 241 хворий на колоректальний рак, ускладнений гострою кровотечею. Оперативне лікування проведено у 105 пацієнтів: у 88 – радикально, у 17 – паліативно і симптоматично. В екстреному порядку, на висоті кровотечі, оперовані 8 пацієнтів, у ранньому відстроченому періоді після адекватної підготовки – 97.

Результати. У структурі кишкових кровотеч гострокровоточивий колоректальний рак складає 21,6 %. При цьому у 73,9 % хворих саме кишкові кровотечі спонукали до первинної діагностики колоректального раку. Встановлено, що визначення, терміни проведення та вибір способу оперативного втручання залежать від віку і загального стану хворого, активності і тяжкості кровотечі, стану гемостазу в морфологічному субстраті кровотечі та індексу поліморбідності. Раннє проведення фіброколоноскопії з використанням мініінвазивних методів ендохірургічного гемостазу дозволяє зупинити активні кровотечі і попередити рецидиви кровотеч. Застосування розробленого алгоритму хірургічної тактики дозволило знизити кількість екстрених операцій з 13,6 % до 0 %, збільшити кількість операцій в ранньому відстроченому періоді з 86,4 % до 100 %, досягти зменшення загальної летальності в 1,9 рази (з 10,1 % до 5,4 %) та післяопераційної летальності з 6,8 % до 0 % (у тому числі після екстрених операцій з 50,0 % до 0 %).

Висновки. За відсутності протипоказань хворі з гострою колоректальною кровотечею підлягають оперативному лікуванню протягом 2-7 діб в умовах максимальної компенсації дефіциту об'єму циркулюючої крові.

Ключові слова: колоректальний рак, гостра кишкова кровотеча, хірургічна тактика, оперативне лікування.

Актуальність. Гострі кишкові кровотечі є вагомою проблемою в невідкладній хірургії органів черевної порожнини. Вони складають 10,8-18,5 % від загальної кількості гострих шлунково-кишкових кровотеч. У 8,2-14,8 % пацієнтів джерелом кишкової кровотечі є колоректальний рак, який у 13,5-52,0 % випадків стає причиною смерті. Актуальність проблеми пухлинних колоректальних кровотеч визначається зростанням питомої ваги пухлинних уражень товстої кишки в цілому та збільшенні частоти пухлинних кровотеч. Велике значення проблеми визначається незадовільними результатами лікування хворих, а саме: високими показниками нерадикальних оперативних втручань, післяопераційних ускладнень, інвалідизації та летальності в ургентних хірургічних стаціонарах загального профілю, що, перш за все, пов'язано з необхідністю виконання екстрених операцій на висоті профузної та рецидивної кровотечі [1, 6, 8]. В рекомендаціях Європейських та Американських протиракових комітетів по скринінгу колоректального раку кишкова кровотеча зазначена як один з ранніх симптомів злоякісного пухлинного ураження товстої кишки. Уява, що кровотеча є ознакою занедбаного раку, вже не є постулатом. Головним методом лікування колоректального раку був та залишається хірургічний, а у випадку ускладнення перебігу злоякісного пухлинного процесу роз-

витком кровотечі хірургічний метод є ще й методом здійснення остаточного гемостазу. Організації надання допомоги хворим з гострими кишковими кровотечами пухлинного генезу присвячено багато наукових праць, але принципові підходи до вибору тактики і методів лікування широко різняться з наданням переваги лише консервативним заходам гемостазу з подальшим оперативним лікуванням в плановому порядку, чи навпаки, екстреним оперативним втручанням [2, 4, 9].

З практичної точки зору, актуальність проблеми гострокровоточивих злоякісних пухлин колоректальної зони полягає у відсутності чітко визначених алгоритмів хірургічної тактики, відсутності критеріїв для визначення показань та терміну проведення оперативних втручань, що визначається небажано високим рівнем післяопераційної летальності у межах від 13,5 % до 52,0 %, а кількість ускладнень злоякісних пухлин гострою кровотечею не має тенденції до зменшення і в останні роки прогресивно зростає [3, 5, 7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В Київському міському центрі по наданню допомоги хворим з шлунково-кишковими кровотечами за період 2003-2014 рр. лікувалося 1114 хворих з клі-

нікою кишкової кровотечі, що склало 9,5 % від загальної кількості хворих, госпіталізованих з приводу шлунково-кишкових кровотеч. Серед них хворих з гострокровоточивим колоректальним раком (ГКРР) було 241 (21,6 %). Такі кровотечі посідають третє місце після кровоточивого геморою – 38,1 % та дивертикульозу ободової кишки – 23,3 %.

З приводу ускладнених форм колоректального раку за цей період було госпіталізовано 811 хворих. Серед них за причинами госпіталізації ГКРР був на другому місці (29,7 %) після колоректального раку, ускладненого гострою кишковою непрохідністю (45,1 %).

Вік госпіталізованих хворих коливався від 41 до 94 років. Чоловіків було 126 (52,3 %), середній вік – $66,9 \pm 11,8$ років. Жінок було 115 (47,7 %), середній вік – $69,0 \pm 8,4$ років. Осіб похилого та старечого віку було 81,3 %. Індекс поліморбідності склав 4,7 у чоловіків та 5,3 у жінок.

Згідно з Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM, у хворих, госпіталізованих з приводу ГКРР, діагностовано такі стадії злоякісного процесу: I стадія – у 13 (5,4 %) хворих, II стадія – у 142 (58,9 %), III стадія – у 41 (17,0 %), IV стадія – у 45 (18,7 %).

Згідно з прийнятою в клініці класифікацією важкості шлунково-кишкових кровотеч (Братусь В.Д., 2001), помірний ступінь важкості геморагії був у 99 (41,1 %) пацієнтів, середній – у 49 (20,3 %), важкий – у 93 (38,6 %). Співвідношення важкості кровотечі: помірна/середня/важка – 1,0/0,5/0,9.

Проведений діагностичний комплекс з інструментальних методів дослідження у 206 (85,5%) із 241 госпіталізованих пацієнтів, при цьому ректороманоскопія проведена у 135 (65,5 %) пацієнтів, іригоскопія – у 84 (40,8 %), фіброколоноскопія – у 91 (44,2 %). У 97 (47,1 %) хворих було використано поєднання різних методів інструментальної діагностики.

Виявлено ГКРР таких локалізацій: сліпа кишка – 21 (10,2 %), висхідна ободова – 13 (6,3 %), печінковий згин – 7 (3,4 %), поперечна ободова – 12 (5,8 %) (права половина – 7, ліва – 5), селезінковий згин – 3 (1,5 %), низхідна ободова – 8 (3,9 %), сигмовидна кишка – 33 (16,0 %), ректосигмоїдний відділ – 18 (8,7 %), пряма кишка – 86 (41,7 %), мультицентричний – 5 (2,4 %).

Визначено морфологічні форми ГКРР. Екзофітні форми спостерігалися у 129 (53,5 %) хворих: війчасто-папілярний – у 106 (82,2 %), поліповидний – у 14 (10,8 %), вузловий – у 9 (7,0 %). Ендофітні форми спостерігалися у 112 (46,5 %) хворих: дифузно-інфільтративний – у 55 (49,1 %), виразково-інфільтративний – у 57 (50,9 %).

Гістологічний тип ГКРР визначений у 211 (87,6 %) хворих. У 208 (98,6 %) випадках виявлена аденокарцинома різного ступеня диференціювання, в 1 (0,5 %) – залозисто-плоскоклітинний рак, в 1

(0,5 %) – низькодиференційована нейро-ендокринна карцинома, в 1 (0,5 %) – диморфна пухлина (високкодиференційована аденокарцинома та високкодиференційована нейро-ендокринна карцинома). Серед аденокарцином: 35 (16,8 %) – високкодиференційована (G-1), 105 (50,5 %) – помірнодиференційована (G-2), 68 (32,7 %) – низькодиференційована (G-3).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хірургічна тактика при ГКРР є глибоко індивідуалізованою і носить активно-очікувальний характер. Згідно розробленого алгоритму, лікувальні та діагностичні заходи розпочинаються одразу після госпіталізації хворого та оцінки його загального статусу та йдуть паралельно з моменту госпіталізації. Серед пацієнтів з ГКРР переважають особи похилого та старечого віку з високим індексом поліморбідності. Адаптаційні можливості в цій категорії знижені, тому дуже важливим є негайний початок консервативних лікувальних заходів. Ранній початок терапії обумовлює менший об'єм крововтрати та, відповідно, менший об'єм гемотрансфузій, зупиняє каскад шокогенних реакцій, дозволяє швидше досягти стабілізації показників гомеостазу. При ургентній госпіталізації хворих на колоректальний рак, що ускладнений гострою кишковою кровотечею, лікувально-діагностичні заходи тривають в умовах дефіциту часу, тому рання верифікація пухлинного ураження товстої кишки, скорочення термінів діагностики та негайний початок лікувальних заходів безпосередньо впливають на результат лікування.

Серед інструментальних методів досліджень товстої кишки віддана перевага ендоскопічним методам, а саме – фіброколоноскопії, завданнями та можливостями якої є: 1) верифікація джерела кровотечі, його локалізації, розмірів; 2) визначення морфологічної форми, поширеності, ступеню деструкції пухлинної тканини, взяття біопсії для патогістологічного дослідження (ПГД); 3) оцінка активності кровотечі та ступеню гемостазу; 4) застосування мініінвазивних методів ендохірургічного гемостазу (ММЕГ) в зоні джерела кровотечі та проведення профілактики розвитку рецидиву кровотечі; 5) контроль ефективності проведених методів ендохірургічного гемостазу.

З метою оцінки стану гемостазу при ендоскопічному дослідженні користувались розробленою нами класифікацією активності пухлинних колоректальних кровотеч:

I. Активна кровотеча:

I-a – підтікання незміненої крові з пухлини;

I-b – кровотеча з-під згустка крові, фіксованого на пухлині;

I-c – пухлина вкрита рихлими згустками крові, легко контактно кровоточить.

II. Зупинена кровотеча:

II-а – великі тромбовані судини в кратері ракової виразки;

II-в – на пухлині фіксовані щільні згустки крові;

II-с – пухлина вкрита гематином з дрібними тромбованими судинами.

III. Відсутні ознаки кровотечі – пухлина вкрита фібрином та брудно-сірим нашаруванням.

Застосовувались такі ММЕГ, як гідроелектрокоагуляція, розпилення хімічних коагулянтів (капрофер), розпилення антифібринолітиків (транексамова кислота) та їх комбінації.

Після проведення первинного ендоскопічного обстеження отримано можливість поділу хворих з урахуванням прогностичних факторів на три групи ризику розвитку рецидиву кровотечі:

1 група (I-а, I-в, II-а) – хворі з активною кровотечею, яка зупинена ендохірургічними методами та хворі з ознаками зупиненої кровотечі, яким проведено заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі; ризик розвитку рецидиву кровотечі – високий.

2 група (I-с, II-в) – хворі з активною кровотечею, яка зупинена ендохірургічними методами та хворі з ознаками зупиненої кровотечі, яким проведено заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі; ризик розвитку рецидиву кровотечі – середній.

3 група (II-с, III) – хворі з ознаками зупиненої кровотечі, або без ознак кровотечі, у яких необхідність проведення ендохірургічної профілактики розвитку рецидиву кровотечі та наступного моніторингу визначається індивідуально; ризик розвитку рецидиву кровотечі – низький.

Після первинного ендоскопічного дослідження, залежно від групи ризику розвитку рецидиву кровотечі, визначаємо групу клініко-ендоскопічного моніторингу, з урахуванням визначення показань до хірургічного лікування. Для цього в кожній групі хворих виділяємо 3 підгрупи:

а) відсутні протипоказання до проведення оперативного лікування;

б) визначено протипоказання до проведення оперативного лікування: розповсюджений рак IV клінічної групи з ознаками ракової інтоксикації та поліорганної недостатності; декомпенсована поліморбідна патологія;

в) хворі, що відмовилися від операції.

Хворі 1-а групи, із зупиненою активною кровотечею ендохірургічними методами та ознаками зупиненої кровотечі, яким проведено заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі, ризик розвитку рецидиву кровотечі високий, підлягають клініко-ендоскопічному моніторингу з використанням ендоскопічних методів профілактики рецидиву кровотечі.

Залежно від ефективності заходів та сукупності

обтяжуючих факторів у плані прогнозу ризику розвитку рецидиву кровотечі, хворі підлягають оперативному лікуванню в екстреному порядку, чи ранньо-відстроченому порядку, протягом 2-6 діб, після проведення передопераційної підготовки.

Хворі 2-а групи із зупиненою активною кровотечею ендохірургічними методами та з ознаками зупиненої кровотечі, яким проведено заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі, ризик розвитку рецидиву кровотечі середній, підлягають клініко-ендоскопічному моніторингу з повторним, за необхідності, використанням мініінвазивних ендоскопічних профілактичних заходів та оперативному лікуванню у ранньо-відстроченому періоді, протягом 2-6 діб, після необхідної передопераційної підготовки.

Хворі 3-а групи, з наявністю стигмат зупиненої кровотечі, яким проводимо ендохірургічну профілактику розвитку рецидиву кровотечі, або без ознак кровотечі, яким необхідність ендоскопічного моніторингу визначається індивідуально залежно від наявності клінічних ознак зупинки кровотечі; ризик розвитку рецидиву кровотечі – низький, хворі підлягають оперативному лікуванню у ранньо-відстроченому періоді, протягом 2-6 діб, після проведення необхідної передопераційної підготовки.

В ході клінічного моніторингу встановлювався адекватний об'єм лікувальних заходів, направлених на компенсацію дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і корекцію гемодинамічних розладів, визначалися покази і терміни проведення оперативних втручань з урахуванням факторів ризику розвитку рецидиву кровотечі. У разі наявності ознак запущеності та неоперабельності раку товстої кишки, а також вираженої поліморбідної патології в стадії декомпенсації, що визначають вкрай високий анестезіологічний та операційний ризики, або якщо хворі відмовляються від оперативного лікування (групи I-б, I-в, 2-б, 2-в, 3-б, 3-в), обирається консервативна тактика лікування з пролонгованим клініко-ендоскопічним моніторингом та використанням ендохірургічних методів гемостазу; після проведення консервативного лікування хворі підлягають симптоматичному лікуванню у онколога за місцем проживання.

Завданнями ендоскопічного моніторингу є:

1. Здійснення контролю за станом ендоскопічного гемостазу з використанням ММЕГ, спрямованих на забезпечення гемостазу та профілактику розвитку рецидиву кровотечі.

2. Виявлення раннього рецидиву кровотечі на доклінічному етапі його прояву з проведенням активного ендоскопічного гемостазу.

3. Неодноразове проведення ММЕГ у хворих з активними та рецидивними пухлинними кровотечами із запущеними формами колоректального раку та наявністю важкої супутньої патології, яким оперативне лікування не показано.

4. Доповнення первинних даних про розповсюдженість та морфологічні характеристики пухлинного ураження товстої кишки, його операбельність, що має важливе значення для визначення показів та вибору способу і об'єму оперативного втручання.

Згідно визначених груп у плані прогнозу ризику розвитку рецидиву кровотечі, хворі підлягають проведенню пролонгованого клініко-ендоскопічного моніторингу з інтервалами оглядів у 1-а, 1-б, 1-в групах через кожні 3-6 годин з кратністю огляду до чотирьох за добу, у 2-а, 2-б, 2-в групах – через 6-12 годин з кратністю огляду до двох за добу, у 3-а, 3-б, 3-в групах – необхідність ендоскопічного моніторингу визначається індивідуально залежно від наявності клінічних ознак зупинки кровотечі, в разі необхідності – через 12-24 години один раз за добу.

У випадку виникнення рецидиву кровотечі у хворих, які знаходяться на етапі пролонгованого клініко-ендоскопічного моніторингу, показано проведення екстреного оперативного лікування за життєвими показаннями, за виключенням хворих з наявністю супутньої патології в стадії декомпенсації, неоперабельного раку IV клінічної групи та тих, що відмовилися від операції. Ці хворі підлягають подальшому клініко-ендоскопічному моніторингу з інтервалами оглядів через кожні 3-6 годин і повторним проведенням ММЕГ.

За гладкого перебігу постгеморагічного періоду та відсутності ознак розвитку рецидиву кровотечі, хворим проводили повноцінне клініко-лабораторне та інструментальне дообстеження, патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу, доповнювалися дані про морфологічний тип і розповсюдженість пухлинного процесу з визначенням наявності регіонарних та віддалених метастазів. Здійснювалася остаточна корекція гіповолемії та дефіциту ОЦК на фоні консервативної гемостатичної терапії.

За відсутності протипоказань до проведення оперативного лікування, що можуть бути пов'язані з наявністю у хворого вираженої супутньої патології та запущеністю ракового процесу з ознаками вираженої ракової інтоксикації та поліорганної недостатності, хворі підлягають оперативному лікуванню у ранньому відстроченому періоді протягом наступних 2-7 діб в умовах максимальної компенсації дефіциту ОЦК, що передумовлює виконання найбільш виправданої операції з позицій її радикальності.

У разі наявності ознак неоперабельності ГКРР, а також декомпенсованої поліморбідної патології, що визначають вкрай високий анестезіологічний та операційний ризику, хворі після проведення консервативного лікування підлягають симптоматичному лікуванню у онколога за місцем проживання.

Згідно визначених показань, оперативне лікування проведено у 105 (43,6 %) пацієнтів: у 88 (83,8 %) – радикальні операції, у 17 (16,2 %) – паліативні та симптоматичні. У групі хворих із вперше виявленим

колоректальним раком оперативна активність склала 49,4 % (88 із 178).

Об'єм оперативного втручання залежав від локалізації та розповсюдженості ракового процесу, від загального стану хворого, активності та важкості кровотечі, стану гемостазу у морфологічному субстраті кровотечі, віку хворого та індексу поліморбідності. Об'єм оперативного втручання є основним лікувальним фактором, що визначає прогноз захворювання.

Оперативне лікування не проводили у 136 (56,4 %) хворих, серед яких 79 (58,1 %) відмовилися від оперативного лікування, у 23 (16,9 %) діагностовано розповсюджені та генералізовані форми раку, що визначали неоперабельність пухлинного процесу, у 34 (25,0 %) операцію визнано такою, що не може бути перенесеною, внаслідок наявності важкої соматичної патології.

Передумовою проведення радикального оперативного втручання є його виконання у ранньому відстроченому періоді, тому що при екстреному оперативному втручанні на висоті кровотечі або рецидиву кровотечі у хворих з геморагічним шоком та нестабільною гемодинамікою хірург зосереджений на видаленні пухлини з метою здійснення остаточного гемостазу та врятування життя хворого. Тому забезпечення надійного гемостазу у постгеморагічному періоді на тлі клініко-моніторингових процедур є необхідним для проведення оперативного втручання у ранньому відстроченому періоді.

Загальна післяопераційна летальність склала 3,8 % (4 хворих), у тому числі після радикальних операцій – 1,1 % (1 хворий), нерадикальних – 17,6 % (3 хворих). Летальність в групі хворих, що отримували консервативну терапію, склала 10,7 % (16 хворих), з яких у 8 (50,0 %) хворих діагностовано розповсюджені та генералізовані форми раку, що визначали неоперабельність пухлинного процесу, а у 8 (50,0 %) операцію визнано такою, що не може бути перенесеною, внаслідок наявності важкої декомпенсованої соматичної патології. У межах однієї доби з моменту госпіталізації померло 8 (50,0 %) пацієнтів.

Отже, завдяки впровадженню у програму лікування розробленого алгоритму активної ендоскопічної тактики з обов'язковим селективним проведенням ММЕГ, у хворих не тільки з активними пухлинними кровотечами, а і наявністю стигмат недавньої кровотечі, а також впровадженню програми пролонгованого клініко-ендоскопічного моніторингу, досягнуто зниження: а) кількості рецидивів кровотеч з 4,7 % до 2,1 %; б) кількості екстрених операцій на висоті кровотечі з 13,6 % до 0, у тому числі на висоті активної кровотечі з 5,1 % до 0, та на висоті рецидиву кровотечі з 8,5 % до 0; в) частоти виконання нерадикальних операцій з 20,3 % до 10,9 %; г) загальної летальності з 10,1 % до 5,4 %; д) летальності серед неоперованих хворих з 12,4 % до

10,6 %; е) післяопераційної летальності з 6,8 % до 0, у тому числі після екстрених операцій з 50,0 % до 0: на висоті активної кровотечі з 66,7 % до 0, на висоті рецидиву кровотечі з 40,0 % до 0; ж) розвитку післяопераційних ускладнень з 28,8 % до 13,0 %: після радикальних операцій з 19,1 % до 12,2 % (після екстрених операцій з 100 % до 0, ранньо-відстрочених – з 15,6 % до 12,2 %), після нерадикальних операцій з 66,7 % до 20,0 % (після екстрених операцій з 100 % до 0, після ранньо-відстрочених – з 33,3 % до 20,0 %). Разом з цим, при ГКРР збільшено: а) хірургічну активність з 39,9 % до 49,5 %, б) кількість радикальних операцій з 79,7 % до 89,1 %, в) кількість ранньо-відстрочених операцій – з 86,4 % до 100 %.

ВИСНОВКИ

1. В структурі кишкових кровотеч гострокровоточивий колоректальний рак складає 21,6 %, при цьому у 73,9 % хворих саме розвиток кишкової кровотечі спонукав до первинної діагностики колоректального раку.

2. Рання верифікація пухлинного ураження товстої кишки, скорочення термінів діагностики та негайний початок лікувальних заходів безпосередньо впливають на результат лікування.

3. Розроблений алгоритм хірургічної тактики полягає у ранньому проведенні фіброколоноскопії із застосуванням мініінвазивних методів ендохірургічного гемостазу з метою зупинки активних кровотеч і профілактики розвитку рецидивів кровотеч з наступним клініко-ендоскопічним моніторингом, що дозволило знизити частоту рецидивів кровотеч та зменшити виконання операцій в екстреному порядку до мінімуму.

4. За відсутності протипоказань до проведення оперативного лікування хворі підлягають оперативному лікуванню у ранньому відстроченому періоді протягом наступних 2-7 діб в умовах максимальної компенсації дефіциту об'єму циркулюючої крові.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алгоритм лечения осложненных форм колоректального рака [Текст] / С. В. Антипова, Е. В. Калинин, В. В. Шляхтин, Р. А. Галат // Укр. мед. альманах. – 2009. – № 1. – С. 10-14.
2. Белозьоров І. В. Тактика лікування колоректального раку, що ускладнений кровотокою [Текст] / І. В. Белозьоров // Харків. хірург. школа. – 2013. – № 3. – С. 142-143.
3. Кашенко В. А. Вопросы стандартизации хирургического лечения рака ободочной кишки [Текст] / В. А. Кашенко, В. П. Петров, Е. Л. Васюкова // Колопроктология. – 2014. – № 2. – С. 4-9.
4. Кондратенко П. Г. Хирургическая тактика у больных с острыми кровотечениями из злокачественных опухолей пищеварительного канала [Текст] / П. Г. Кондратенко, Н. Л. Смирнов // Хірургія України. – 2005. – № 3. – С. 23-25.
5. Нарезкин Д. В. Оказание лечебной помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургическом стационаре [Текст] / Д. В. Нарезкин, С. Н. Щаева // Колопроктология. – 2011. – № 4. – С. 38-40.
6. Особенности хирургической тактики у больных осложненным колоректальным раком [Текст] / А. А. Маслов, И. С. Тищенко, Г. В. Каминский, Л. Х. Чалхадян // Сиб. онкол. журнал. – 2009. – № 2, Приложение. – С. 131-132.
7. Щаева С. Н. Современные аспекты хирургического лечения больных осложненным колоректальным раком на региональном уровне [Текст] / С. Н. Щаева, Д. В. Нарезкин // Онкол. колопроктология. – 2012. – № 4. – С. 36-38.
8. Emergency colonic surgery: analysis of risk factors predicting morbidity and mortality [Text] / G. Costa, F. Tomassini, S. M. Tierno [et al.] // Chir. Ital. – 2009. – Vol. 61, N 5/6. – P. 565-571.
9. Hussein Abdel-Razek A. Challenge in diagnosis and treatment of colonic carcinoma emergencies [Text] / A. Hussein Abdel-Razek // Alexandria J. Med. – 2012. – Vol. 48, N 2. – P. 109-113.

Надійшла до редакції 19.11.15

АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА, ОСЛОЖНЁННОГО ОСТРЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Фомин П.Д., Иванчов П.В., Андрусенко А.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Актуальность. Сегодня отсутствуют чёткие алгоритмы хирургической тактики в отношении острокровотокающих злокачественных опухолей колоректальной зоны, отсутствуют критерии для определения показаний и срока проведения оперативных вмешательств. Отмечается высокий уровень послеоперационной летальности (13,5-52,0 %), растёт число осложнений злокачественных опухолей острыми кровотечениями.

Цель: разработать алгоритм хирургической тактики в отношении колоректального рака, осложнённого острым кровотечением.

Материалы и методы. Обследован 241 больной колоректальным раком, осложнённым острым кровотечением. Оперативное лечение проведено у 105 пациентов: у 88 – радикально, у 17 – паллиативно и симптоматически. В экстренном порядке, на высоте кровотечения, оперированы 8 пациентов, в раннем отсроченном периоде после адекватной подготовки – 97.

Результаты. В структуре кишечных кровотечений острый кровотокающий колоректальный рак составляет 21,6 %. При этом у 73,9 % больных именно кишечное кровотечение побудило первичную диагностику колоректального рака. Установлено, что показания, сроки проведения и выбор способа оперативного вмешательства зависят от возраста и общего состояния больного, активности и тяжести кровотечения, состояния гемостаза в морфологическом субстрате кровотечения и индекса полиморбидности. Раннее проведение фиброколоноскопии с использованием миниинвазивных методов эндохирургического гемостаза позволяет остановить активные кровотечения и предупредить рецидивы кровотечений. Применение разработанного алгоритма хирургической тактики позволило снизить количество экстренных операций с 13,6 % до 0 %, увеличить количество операций в раннем отсроченном периоде с 86,4 % до 100 %, достичь уменьшения общей летальности в 1,9 раза (с 10,1 % до 5,4 %) и послеоперационной летальности с 6,8 % до 0 % (в том числе после экстренных операций с 50,0 % до 0 %).

Выводы. При отсутствии противопоказаний больные с острым колоректальным кровотечением подлежат оперативному лечению в течение 2-7 суток в условиях максимальной компенсации дефицита объёма циркулирующей крови

Ключевые слова: колоректальный рак, острое кишечное кровотечение, хирургическая тактика, оперативное лечение.

ASPECTS OF THE COLORECTAL CANCER COMPLICATED WITH ACUTE BLEEDING SURGICAL TREATMENT

Fomin P., Ivanchov P., Andrusenko O.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Nowadays there are no clear algorithms of surgical approach for the acute bleeding colorectal cancer treatment, there are no criteria for determining indications and timing of surgery. The high level of postoperative mortality (13.5-52.0%) and increasing incidence of malignant tumors complications with acute bleeding have recently been noted.

Aim: To develop an algorithm of surgical treatment approach for the colorectal cancer complicated with acute bleeding treatment.

Materials and methods. The study included 241 patients with colorectal cancer complicated with acute bleeding. Surgical treatment was performed in 105 patients: 88 underwent radical surgery, 17 patients received palliative and symptomatic treatment. 8 patients were operated in emergency due to acute bleeding, 97 – in the early postponed period, after receiving appropriate training.

Results. Acute bleeding colorectal cancer makes up 21.6 % within the structure of intestinal bleeding. At the same time, in 73.9 % of patients gastrointestinal bleeding induced primary diagnosis of colorectal cancer. It was found that the indications, timing and surgery method choice depend on the age and general condition of the patient, activity and severity of bleeding, hemostasis in bleeding and morphological substrate index polymorbidity. Early conducted fibrocolonoscopy using minimally invasive methods of endosurgical hemostasis allows to stop active bleeding and prevent rebleeding. Application of the surgical approach algorithm will reduce the number of emergency operations, from 13.6 % to 0 %, increase the amount of operations in the early postponed period from 86.4 % to 100 %, achieve reduction in total mortality by 1.9 times (from 10.1 % up to 5.4 %) and mortality from 6.8 % to 0 % (including emergency operations, from 50.0 % to 0 %).

Conclusions. In the absence of contraindications, patients with acute colorectal bleeding are to be subjected to surgical treatment in 2-7 days under the maximum replenishing of circulating blood volume.

Keywords: colorectal cancer, acute intestinal bleeding, surgical technique, surgical treatment.

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ І ВІДКРИТИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ АХАЛАЗІЇ СТРАВОХОДУ

Курбанов А.К.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
anton_kurbanov@ukr.net*

Рецензенти: проф. Іоффе О.Ю., проф. Білянський Л.С.

Актуальність. Сьогодні оцінка результатів лікування ахалазії стравоходу проводиться лише протягом перших місяців після лікування. Дослідження динаміки якості життя у більш віддаленому періоді може дати важливу інформацію для оцінки ефективності лікування.

Мета: провести комплексну оцінку хірургічного лікування осіб з ахалазією стравоходу у віддалений період (2 роки) після операції.

Матеріали та методи. У 92 пацієнтів віком 18-80 років з ахалазією стравоходу I-IV стадії виконана езофагокардіоміотомія: у основній групі (n=39) – лапароскопічним доступом, у групі порівняння (n=53) – лапаротомічним. Ефективність лікування оцінювали у віддаленому періоді (впродовж 4 років) за наявністю симптомів захворювання: дисфагія, регургітація, за грудиною біль, печія. Якість життя оцінювали у 40 пацієнтів віком 21-78 років (20 – після лапароскопії, 20 – після лапаротомії) через 1-2 роки після операції, за опитувальником *36-Item Short-Form Health Survey*. За самооцінкою, розраховували інтегральні середні значення фізичного (РН) і психологічного (МН) компонентів здоров'я. Відмінності між групами оцінювали за t-критерієм.

Результати. Результат лікування зумовлений характером хірургічного втручання та стадією захворювання. Відмінні результати досягнуто у всіх хворих з I-II стадією ахалазії. Після лапароскопії у 1 хворого з III стадією і 1 хворого з IV стадією виявлено рецидив. Статистично значущої різниці між показниками симптомокомплексу після лапароскопії і лапаротомії не відзначено. Відмічається неспівпадіння самооцінки РН і МН із результатами операції. Відмінні та добрі результати досягнуто у 97,8 % пацієнтів, але при цьому РН лише $51,9 \pm 2,2$; МН лише $50,8 \pm 1,8$. На якість життя найбільш негативний вплив має вік пацієнтів, застійний езофагіт та рідкі прояви дисфагії і регургітації: РН $41,5 \pm 4,1$; МН $44,0 \pm 4,8$. Після 61 року самооцінка РН вперше стає нижче МН, що вказує на появу в літньому віці неспівпадіння психологічної активності та фізичних можливостей людини.

Висновки. Ефективність лікування та швидкість реабілітації визначається віком хворих, стадією захворювання, наявністю супутнього застійного езофагіту і ступенем дисфагії.

Ключові слова: ахалазія стравоходу, лапаротомія, лапароскопія, віддалений період, якість життя.

Актуальність. Ахалазія стравоходу – тяжке нервово-м'язове захворювання, що характеризується функціональною непрохідністю стравохідно-шлункового переходу і зниженням тону стравоходу, прогресуючою дисфагією і призводить до розвитку тяжких ускладнень [4]. Захворювання характеризується дискінезією стравоходу, що проявляється зниженням тону і порушенням його перистальтики, що обумовлює порушення проходження харчових мас, слини і слизу до шлунку і супроводжується значним розширенням просвіту нижньої третини стравоходу і застійним езофагітом [1, 2, 5]. Проте у 60-70 % випадків після вдалого виконання оперативного лікування ахалазії повного функціонального відновлення стравохідно-шлункового переходу досягти не вдається, що стає причиною рецидиву захворювання [3, 6, 7]. Крім цього, оцінка результатів лікування проводиться лише впродовж перших місяців після лікування.

В останні роки все частіше для оцінки результатів лікування звертають увагу на психологічний стан пацієнтів, як на чинник, що безпосередньо впливає на результат відновлення та соціальної адаптації. В цьому плані показники якості життя можуть бути дуже корисними при оцінці ефективності різних підходів до лікування, відпрацювання оптимальних варіантів консервативного та хірургічного лікування [9, 11, 12]. Вивчення показника якості життя в динаміці може дати значиму інформацію для оцінки ефективності диспансерних заходів у осіб з хронічними захворюваннями.

Мета: провести комплексну оцінку якості життя осіб із ахалазією стравоходу у віддалений період після хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз віддалених результатів хірургічного лікування 92 пацієнтів із ахалазією страво-

ходу I-IV стадії (класифікація Б.В. Петровського і О.Д. Федорової, 1958). Вік хворих – від 18 до 80 років (в середньому $49,1 \pm 3,2$ роки). Пацієнти проходили комплексне обстеження та оперативне лікування в хірургічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 12 ($n=53$) і Одеської обласної клінічної лікарні ($n=39$) з 1983 року по 2012 рік. Всім хворим була виконана езофагокардіоміотомія. У 53 пацієнтів (57,6 %) операція виконана лапаротомним доступом (група порівняння), іншим 39 хворим (42,3 %) виконана лапароскопічна езофагокардіоміотомія (основна група). Хворих I стадією ахалазії було 18 (19,6 %), з II стадією – 15 (16,3 %), з III стадією – 43 (46,7 %), IV стадією – 16 (17,4 %). Хворим II, III, IV стадій ($n=73$) додатково проведена фундоплікація. Хворим з I стадією фундоплікацію не виконували. Диференціальний діагноз застійного езофагіту проводили згідно Лос-Анджелеської класифікації (1995 р). Середня тривалість захворювання склала $5,3 \pm 1,3$ років (від 0,5 до 20 років).

Повторні обстеження хворих проводили перед випискою зі стаціонару (на 5-20 добу) та впродовж наступних чотирьох років спостерігали за перебігом результатів лікування та станом здоров'я.

Дослідження якості життя здійснювали у віддалений період після лікування (через 1-2 роки). У дослідженні взяли участь 40 (43,4 %) осіб, з них 20 після лапароскопічного і 20 після лапаротомного способу виконання операції. Середній вік респондентів – $48,9 \pm 4,7$ років, мінімальний – 21, максимальний – 78. Для оцінки показника якості життя застосовували метод анкетування. Використали опитувальник загального типу *36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*, розроблений Бостонським інститутом здоров'я. Опитувальник використовується для групових порівнянь, враховуючи загальні концепції здоров'я і благополуччя, тобто ті параметри, що не є специфічними для різних вікових чи нозологічних груп [10]. Розраховували середній інтегральний показник фізичного компонента здоров'я (PH – *physical health*) і психологічного компонента здоров'я (MH – *mental health*).

Статистична обробка отриманих даних проводилась із використанням стандартних методів обробки результатів в програмі *Statistica 6.0*. Відмінності між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента, достовірними вважались результати з рівнем значущості більше 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Віддалені результати лікування та ефективність відновлення оцінювали за скаргами хворих. Наявність дисфагії розглядали як основний критерій, який був визначальним в ефективності лікування у безрецидивних хворих. Віддалені результати ліку-

вання проаналізовано у всіх хворих, гастроскопію проведено лише у 25 хворих. Летальних випадків не було. Післяопераційний період протікав добре, хворі були виписані зі стаціонару на 5-7 добу після лапароскопічної езофагокардіоміотомії, на 7-32 добу – після лапаротомної операції. У двох хворих групи порівняння встановлено рецидив захворювання, що потребувало виконання двох етапів дилатації стравоходу (на 3 і 4 рік після хірургічного лікування). Ці хворі страждали на застійний езофагіт: до операції D ступеню, а на момент гідробалонної дилатації – В і С, відповідно. Для порівняння, у основній групі хворих, яким проведено хірургічне лікування лапаротомним доступом, подібних ускладнень не відзначено.

У групі порівняння і основній групі через 1-2 роки після операції і в більш віддалений післяопераційний період, максимальну тривалість якого склали 48 місяці, дисфагія спостерігалася у достовірно меншого числа пацієнтів, порівняно з показниками до операції ($p < 0,05$). Проте серед груп хворих відмічені деякі відмінності (рис. 1). Після езофагокардіоміотомії в період 6-24 місяців (а для групи порівняння і до 48 місяців) відмічене збільшення скарг на помірну дисфагію (II ступеню). Через 2 роки після лікування 2 хворих (5,1 %) звернулись за медичною допомогою з приводу загострення дисфагії, у них діагностовано виражену дисфагію (IV ступеню). Через 4 роки дисфагію II ступеню відмічено у 9 хворих

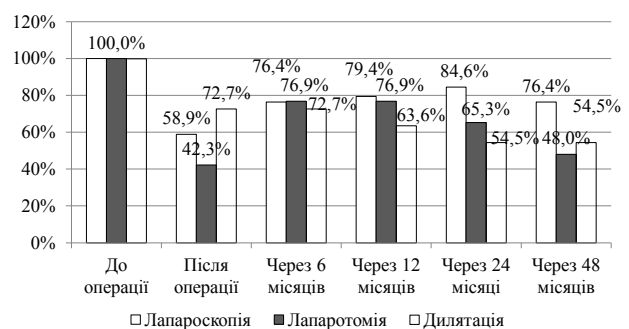


Рис. 1. Частота дисфагії у хворих після лікування.

(23,0 %) групи порівняння, а в основній групі лише у 1 хворого (1,9 %).

Регургітація була відсутня у значної кількості пацієнтів на протязі чотирирічного післяопераційного періоду спостереження (рис. 2). Після езофагокардіоміотомії спостерігалася суттєве зменшення скарг на регургітацію: у 35,8 % осіб групи порівняння і лише у 23,0 % основної, що достовірно менше в порівнянні з показниками до операції ($p < 0,05$). Проте починаючи з піврічного терміну спостереження, відмічена тенденція до зростання скарг хворих. Через 48 місяців після хірургічного лікування відмічене загострення регургітації до II ступеню у трьох осіб (7,6 %) групи порівняння і у двох осіб (3,8 %) основної.

У 48 хворих (47,0 %) біль і відчуття тяжкості за грудиною супроводжували весь чотирирічний післяопераційний період спостереження (рис. 3). Відмічена залежність частоти скарг на за грудинний біль і

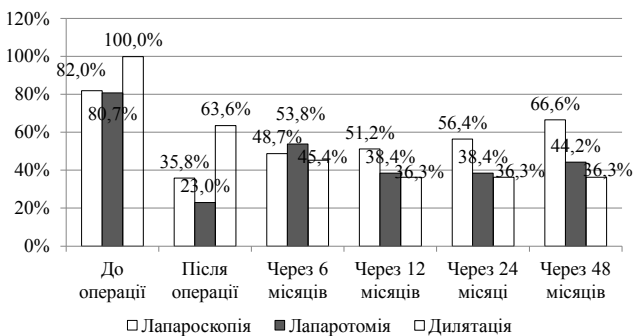


Рис. 2. Частота регургітації у хворих після лікування.

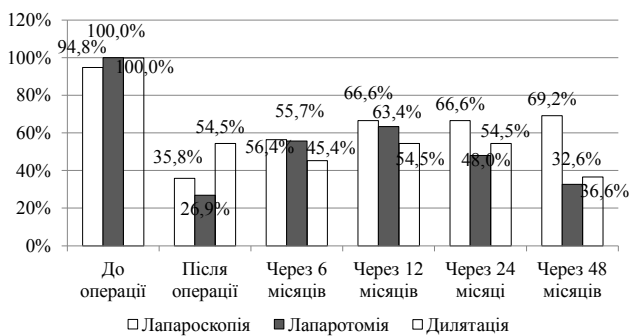


Рис. 3. Частота скарг на за грудинний біль у хворих після лікування.

дисфагію: суттєве зниження болю після езофагокардіоміотомії і поступове його загострення.

Істотного зменшення печії у хворих у перший рік після лікування не встановлено (рис. 4). Лише у віддалений період 2-4 років післяопераційного відновлення спостерігалось зменшення скарг хворих на печію та неприємні відчуття і біль за грудиною.

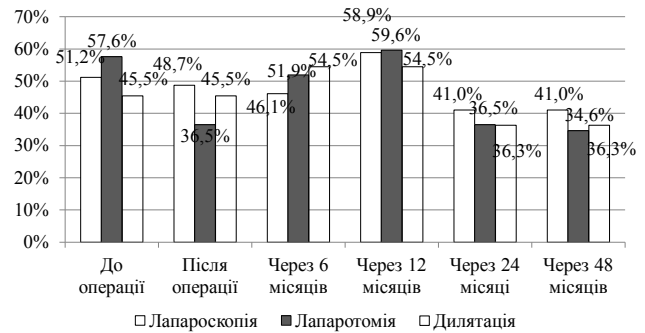


Рис. 4. Частота скарг на печію у хворих після лікування.

Аналіз цих скарг не показав достовірної різниці між групами.

У пацієнтів групи порівняння езофагіт виявлено лише у 5 (12,8 %) з 39 осіб. У двох хворих езофагіт В і С був асоційований із спастичністю нижньої третини стравоходу. В основній групі езофагіт А ступеню спостерігався лише у 5 (9,4 %) з 53 осіб.

Результати анкетування дали посередні значення якості життя хворих. В цілому по вибірці (всі вікові групи) РН склав $51,9 \pm 2,2$, МН склав $50,8 \pm 1,8$ (табл. 1).

Найвищий рівень РН (більше 50) спостерігається у пацієнтів трьох вікових груп – від 21 року і до 50 років, що відповідає значенню середньої фізичної зрілості людини (табл. 2). Подібні зміни і МН: найбільш виражене падіння значень відмічене між віковими групами 61-70 років і більше 71 років. Слід зазначити, що у цих вікових групах спостерігається максимально інтенсивне зниження РН (з $50,4 \pm 2,1$ до $41,5 \pm 4,1$). При цьому самооцінка РН ($41,5 \pm 4,1$) вперше стала нижче МН ($44,0 \pm 4,8$), що вказує на появу в літньому віці неспівпадіння психологічної активності та фізичних можливостей людини. Різне зниження фізичного та психічного стану хворих обумовлено наявністю супутнього застійного езофагіту та рідких проявів дисфагії і регургітації.

Таблиця 1

Самооцінка якості життя після хірургічного лікування ахалазії стравоходу

Показник шкали опитувальника SF-36	Значення показника	
	Група	
	Лапароскопія, n=39	Лапаротомія, n=53
Вік	49,7±5,6	48,2±6,4
Фізичне функціонування (PF)	90,0±4,7	91,0±4,6
Рольове функціонування, що обумовлено фізичним станом (RP)	83,5±8,5	78,2±11,9
Інтенсивність болю (BP)	74,2±7,3	74,2±7,7
Загальний стан здоров'я (GH)	84,4±6,4	79,9±6,5
Життєва активність (VT)	73,5±3,8	67,5±5,6
Соціальне функціонування (SF)	86,8±6,9	78,1±6,9
Рольове функціонування, що обумовлено емоційним станом (RE)	89,9±7,0	81,6±10,8
Психічне здоров'я (MH)	76,4±2,2	72,8±3,4
Інтегральний показник фізичного здоров'я (PH)	51,9±2,7	52,0±2,8
Інтегральний показник психічного здоров'я (MH)	52,7±1,9	49,0±2,5

Таблиця 2

Самооцінка якості життя пацієнтів у різних вікових групах

Вік	Показник якості життя	
	Фізичний компонент (PH)	Психічний компонент (MH)
21-30	57,7±1,6	54,5±0,3
31-40	57,3±1,0	54,2±1,4
41-50	55,0±2,7	53,0±1,7
51-60	48,7±3,3	52,6±2,9
61-70	50,4±2,1	46,0±2,7
більше 71	41,5±4,1	44,0±4,8

Таким чином, результат лікування ахалазії стравоходу головним чином зумовлений характером хірургічного втручання та стадією захворювання. Так, відмінні результати досягнуто у всіх хворих з I-II стадією ахалазії, тоді як у одного хворого з III і одного – з IV стадією виявлено рецидив. Незадовільний результат лікування відмічений лише у двох випадках (1,9 %) після лапароскопічної езофагокардіоміотомії. Проте, незважаючи на хороші і відмінні результати хірургічного лікування ахалазії стравоходу у хворих відмічається неспівпадіння самооцінки психоемоційного і фізичного відновлення із результатами операції.

ВИСНОВКИ

1. Через 2 роки після езофагокардіоміотомії середній інтегральний показник фізичного компонента здоров'я PH склав 51,9±2,2, психологічний компонент здоров'я MH склав 50,8±1,8. Достовірної різниці між показниками якості життя пацієнтів, що були оперовані малоінвазивним і відкритим доступом, не встановлено. Найбільш негативний вплив на якість життя пацієнтів впливають вік, супутній езофагіт та рідкі прояви дисфагії і регургітації.

2. Ефективність лікування та швидкість реабілітації визначається віком хворих, стадією захворювання, наявністю супутнього застійного езофагіту і ступенем дисфагії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Велигоцкий Н.Н. Выбор показаний к проведению эндолюминальной баллонной дилатации пищево-

да при хирургическом лечении ахалазии кардии [Текст] / Велигоцкий Н.Н., Горбулич А.В., Шептуха А.А. // Харьковская хирургическая школа. – 2008. – № 4. – С.51-54.

2. Ивашкин В.Т. Болезни пищевода и желудка / В.Е. Ивашкин, А.А. Шептулин. – М.: МЕДпрессинформ, 2002. – С. 39-41.

3. Лапароскопическая кардиомиотомия у детей с ахалазией пищевода [Текст] / А.А. Павлов, А.Ю. Разумовский, В.Е. Рачков [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 5. – С. 58-63.

4. Фомин П.Д. Неопухольевые заболевания пищевода [Текст] / П. Д. Фомин [и др.]. – К.: ООО «Бизнес-Интеллект», 2008. – 304 с.

5. Функциональные результаты эзофагокардиомиотомии с передней эзофагофундопликацией при ахалазии пищевода [Текст] / В.И. Оскретков, А.А. Гурьянов, Г.И. Климов [и др.] // Эндокопическая хирургия. – 2009. – № 3. – С. 39-43.

6. Шептуха А.А. Обоснование метода ступенчатой эндоскопической биопсии стенки пищевода при ахалазии [Текст] / А.А. Шептуха // Харьковская хирургическая школа. – 2009. – № 4. – С. 138.

7. Daniel P. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment [Text] / P. Daniel, T. Radu // JGLD. – 2007. – Vol. 16, No. 3. – P. 297-303.

8. Endoscopic closure of transmural esophageal perforation after balloon dilation for achalasia [Text] / S.J. Van Weyenberg, N.K. de Boer, B.M. Zonderhuis [et al.] // Endoscopy. – 2013. – Vol. 45, Suppl 2. – P. 88.

9. Ishaq S. Treatment of achalasia: the role of laparoscopic cardiomyotomy needs to be emphasized [Text] / S. Ishaq // Am J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, No. 11. – P. 2278-2279.

10. Jenkinson C. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age [Text] / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // Br.

- Med. J. – 1993. – Vol. 306, No. 6890. – P. 1437-1440.
11. Partial anterior vs partial posterior fundoplication following transabdominal esophagocardiomyotomy for achalasia of the esophagus: meta-regression of objective postoperative gastroesophageal reflux and dysphagia [Text] / A.A. Kurian, N. Bhayani, A. Sharata [et al.] // JAMA Surg. – 2013. – Vol. 148, No. 1. – P. 85-90.
12. 2011 update on esophageal achalasia [Text] / S.K. Chuah, P.I. Hsu, K.L. Wu [et al.] // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, No. 14. – P. 1573-1578.

Надійшла до редакції 05.12.15

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ АХАЛАЗИИ ПИЩЕВОДА

Курбанов А.К.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Сегодня оценка результатов лечения ахалазии пищевода проводится только в течение первых месяцев после лечения. Исследование динамики качества жизни в более отдалённом периоде может дать важную информацию для оценки эффективности лечения.

Цель: провести комплексную оценку хирургического лечения лиц с ахалазией пищевода в отдалённом периоде (2 года) после операции.

Материалы и методы. У 92 пациентов в возрасте 18-80 лет с ахалазией пищевода I-IV стадии выполнена эзофагокардиомиотомия: в основной группе (n=39) – лапароскопическим доступом, в группе сравнения (n=53) – лапаротомическим. Эффективность лечения оценивали в отдалённом периоде (в течение 4 лет) по наличию симптомов заболевания: дисфагия, регургитация, боль за грудиной, изжога. Качество жизни оценивали у 40 пациентов в возрасте 21-78 лет (20 – после лапароскопии, 20 – после лапаротомии) через 1-2 года после операции, по опроснику 36-Item Short-Form Health Survey. По самооценке, рассчитывали интегральные средние значения физического (РН) и психологического (МН) компонентов здоровья. Различия между группами оценивали по t-критерию.

Результаты. Результат лечения обусловлен характером хирургического вмешательства и стадией заболевания. Отличные результаты достигнуты у всех больных с I-II стадией ахалазии. После лапароскопии у 1 больного с III стадией и 1 больного с IV стадией выявлен рецидив. Статистически значимой разницы между показателями симптомокомплекса после лапароскопии и лапаротомии не отмечено. Отмечается несовпадение самооценки РН и МН с результатами операции. Отличные и хорошие результаты были достигнуты у 97,8 % пациентов, но при этом РН лишь $51,9 \pm 2,2$; МН только $50,8 \pm 1,8$. На качество жизни наиболее негативное влияние оказывает возраст пациентов, застойный эзофагит и редкие проявления дисфагии и регургитации: РН $41,5 \pm 4,1$; МН $44,0 \pm 4,8$. После 61 года самооценка РН впервые становится ниже МН, что указывает на появление в пожилом возрасте несовпадения психологической активности и физических возможностей человека.

Выводы. Эффективность лечения и скорость реабилитации определяется возрастом больных, стадией заболевания, наличием сопутствующего застойного эзофагита и степенью дисфагии.

Ключевые слова: ахалазия пищевода, лапаротомия, лапароскопия, отдалённый период, качество жизни.

QUALITY OF PATIENTS' LIFE AFTER LAPAROSCOPIC AND OPEN SURGERY OF ESOPHAGEAL ACHALASIA

Kurbanov A.K.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Nowadays estimation of the esophageal achalasia treatment effectiveness is performed during the first postoperative months. The study of the patients' life quality in a more remote time period may provide for important data of the treatment effectiveness.

Aim. To conduct the complex evaluation of esophageal achalasia surgical treatment quality in a remote time period (2 years) after the operation.

Material and methods. Esophagocardiomyotomy was performed in 92 patients, aged 18-80 years, with the 1st-4th stages of esophageal achalasia: in the main group (n=9) by laparoscopy, in the comparative group (n=53) – by laparotomy. The treatment effectiveness in a remote time period (during 4 years) was estimated by such symptoms: dysphagia, regurgitation, substernal pain, heartburn. Life quality was estimated in 40 patients aged 21-78 years (20 of them – after laparoscopy, 20 – after laparotomy) in the period of 1-2 years after the operation, by 36 Item Short-Form Health Survey. Due to self-estimation data, the integral mean average of the physical (PH) and mental (MH) health components were evaluated. The group difference was estimated using the t-criterion.

Results. The treatment effectiveness is predetermined by the surgical invasion character and disease stage. Excellent results are characteristic for all patients with the 2nd and 3rd stages of achalasia. Recurrence after laparoscopy was detected in 1 patient with stage III and 1 patient with stage IV. There hasn't been established statistically significant difference between the laparoscopy and laparotomy symptom complex data. There is unmatched self-estimation of the Ph and MH to the operation effectiveness results. 97,8% of the patients are characterized by good and excellent results, with PH equal to $51,9 \pm 2,2$, MH $44,0 \pm 4,8$. The most negatively affecting factors established were the patients' age, congestive esophagitis and rare manifestations of dysphagia and regurgitation: $41,5 \pm 4,1$; MH $44,0 \pm 4,8$. In patients after 61 years self-estimation of MH at first exceeds the PH, which is indicative of disparity of mental activity and physical abilities of a person at the elderly age.

Conclusions. The treatment effectiveness and rates of postoperative rehabilitation are determined for the patients' age, stage of the disease, accompanying congestive esophagitis and the dysphagia degree.

Key words: esophageal achalasia, laparotomy, laparoscopy, remote period, life quality.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ДІАФРАГМАЛЬНИМИ ГРИЖАМИ З ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Кривченя Д.Ю., Левицький А.Ф., Дубровін О.Г., Притула В.П., Бензар І.М., Руденко Є.О., Даньшин Т.І., Шульжик І.І.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
ira_benzar@yahoo.com*

Рецензенти: проф. Мішалов В.Г., проф. Левицький А.Ф.

Актуальність. Збільшилося виживання новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною грижею (ВДГ), тому передбачуваним є зростання хронічних захворювань та хірургічних ускладнень.

Ціль: визначення обґрунтованого хірургічного доступу, аналіз ранньої післяопераційної летальності, вивчення структури та частоти повторних операцій у новонароджених дітей з ВДГ групи високого ризику.

Матеріали та методи. 79 дітей з ВДГ оперовані у 2000-2015 рр. З них у 60 – грижі лівобічної локалізації, у 19 – правобічної. Аналізували масу дитини, локалізацію дефекту, хірургічний доступ, наявність грижового мішка, спосіб пластики діафрагми, метод пластики передньої черевної стінки, післяопераційну летальність, ускладнення та повторні операційні втручання. Період спостереження після виписки із стаціонару складав від 6 місяців до 15 років.

Результати. Корекція лівобічної ВДГ (n=60) проведена: через лапаротомію у 47 пацієнтів (78,3 %), торакотомію – у 13 (21,7 %). При правобічній ВДГ (n=19) перевагу надано торакотомії – 15 пацієнтів (79,0 %). Пластика діафрагми при лівобічній ВДГ проведена власними тканинами у 44 пацієнтів (73,3 %). Алотрансплантати використано у 15 пацієнтів: медичний тефлон *ePTFE* (n=5), «Тутопласт-перикард» і сітка (n=4), *Gor-Tex* (n=3), «Тутопласт-перикард» (n=3). Рання післяопераційна летальність при ВДГ склала 29,1 % (n=23): при лівобічній – 25,4 % (n=15), при правобічній – 42,1 % (n=8). Летальність при аплазії купола діафрагми – 44,4 % (n=3). Виконано 25 повторних операцій у 23 із 56 пацієнтів (41,0 %). Хірургічні захворювання, з приводу яких виконано операційні втручання: злукова кишкова непрохідність – 9 (36,0 %), в т.ч. странгуляційна з некрозом – 2 (8,0 %), рецидив грижі – 6 (24,0%), шлунково-стравохідний рефлюкс – 5 (20,0 %), непрохідність, спричинена мальотацією – 1 (4,0 %), перекрут селезінки – 1 (4,0%), лійкоподібна деформація грудної клітки – 1 (4,0 %). У пацієнта з агенезією лівого купола діафрагми та первинною пластикою з використанням синтетичної латки *ePTFE* оперативне лікування з приводу рецидиву виконано двічі – у віці 6 місяців та 1 рік. Антирефлюксна операція виконана у ранньому післяопераційному періоді у двох дітей, у трьох – у віці старше 5 років.

Висновки. Пацієнти з правобічною локалізацією ВДГ у 1,5 рази мають вищий показник післяопераційної летальності, ніж новонароджені з лівобічною локалізацією ВДГ. Розмір дефекту діафрагми є незалежним прогностичним чинником. У пацієнтів з групи високого ризику, які вижили після корекції ВДГ, існує висока імовірність хірургічних ускладнень та повторних оперативних втручань. Необхідним є тривале спостереження цих дітей, щоб виявити фактори ризику специфічних хірургічних ускладнень.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна грижа, рецидив, повторні операції, шлунково-стравохідний рефлюкс, кишкова непрохідність

Актуальність. Вроджена діафрагмальна грижа (ВДГ) є анатомічним дефектом діафрагми, що зустрічається з частотою від 1 до 4 на 10000 живих новонароджених дітей [5]. Ізольована ВДГ, на перший погляд, є простим для хірургічної корекції дефектом діафрагми, проте протягом першого триместру внутрішньоутробного розвитку органи черевної порожнини переміщуються в грудну, впливаючи на розвиток легень. Це спричинює гіпоплазію обох легень, яка означає зменшення числа бронхіальних розгалужень і порушення структури легеневих судин, а також зменшення легеневого об'єму, що потенційно визначає постнатальну фатальну легеневу недостатність та легеневу гіпертензію. Навіть в найкращих неонатальних центрах інтенсивної терапії виживання не перевищує 70 % [15]. Більше того, патологічна дислокація органів у період внутріш-

ньоутробного розвитку, їх передислокація після народження супроводжуються розвитком небезпечних ускладнень. Найчастіше виникає неврологічний дефіцит. Зміни на комп'ютерній томограмі (КТ) головного мозку та електроенцефалограмі виявляють у 24-45 % пацієнтів [4] хронічні легеневі захворювання (як результат бронхолегеневої дисплазії та вентиляційно-асоційованих ушкоджень [7]), а також хірургічні проблеми, які потребують операційного лікування у різні вікові періоди [13]. Прогнозування виникнення ускладнень, їх профілактика і лікування на етапах передопераційної підготовки, хірургічної корекції і післяопераційного ведення є актуальним завданням роботи спеціалізованих світових клінік. Залишається дискусійним питання щодо вибору моменту проведення операції, оптимального хірургічного доступу і способу закриття дефекту діафрагми.

Вимагають подальшого уточнення програма післяопераційного ведення таких пацієнтів, визначення показань до повторних операційних втручань. Впровадження новітніх технологій у лікування ВДГ істотно збільшило виживання пацієнтів, проте на цьому фоні передбачуваним є зростання наступних хірургічних проблем [1]. Особливо гостро постає це питання стосовно групи пацієнтів високого ризику, у яких респіраторний дистрес-синдром та клінічні і ЕхоКГ ознаки легеневої гіпертензії наявні при народженні. Певний відсоток таких дітей виживає, проте в подальшому у них існує високий ризик різноманітних ускладнень і захворювань.

Аналіз літературних джерел останніх років вказує на те, що більшість робіт присвячена способам корекції легеневої гіпертензії, методам захисту легень. Значно менше висвітлюється власне хірургічна тактика (операційні доступи, способи пластики діафрагми).

Ціль: визначення патогенетично обґрунтованого хірургічного доступу, виходячи з локалізації та форми дефекту діафрагми, аналіз ранньої післяопераційної летальності, її зв'язок з видом дефекту та способом хірургічної корекції, вивчення структури та частоти повторних операцій у новонароджених дітей з ВДГ групи високого ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз хірургічної корекції ВДГ у 79 новонароджених дітей з групи високого ризику, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці «ОХМАТДИТ» з січня 2000 року по жовтень 2015 року. До групи високого ризику віднесено новонароджених дітей з ВДГ, у яких прояви респіраторного дистрес-синдрому та легеневої гіпертензії проявилися протягом перших 6 годин після народження та виникла необхідність в апаратній вентиляції.

Взято до уваги наступні показники: маса при народженні, локалізація дефекту, хірургічний доступ, наявність грижового мішка, спосіб пластики діафрагми, метод пластики передньої черевної стінки, рання післяопераційна летальність, ускладнення та повторні операційні втручання.

Переважає більшість дітей були доношеними, середня маса при народженні складала 3085 г (від 1860 г до 4315 г). Дітей з дуже низькою і екстремально низькою масою тіла не було.

За результатами аналізу переважали (86,0 %) грижі лівобічної локалізації (n=60), серед яких задньо-латеральний дефект (грижа Богдалека) (n=35), істинна грижа (n=14), аплазія купола діафрагми (n=7), центральний дефект (n=3), плевроабдомінальний канал (n=1). Правобічну ВДГ діагностовано у 14,0 % новонароджених (n=19), серед них несправ-

жня (n=8), істинна (n=8), аплазія купола діафрагми (n=2) та печінково-легеневе злиття (n=1).

Період спостереження після виписки із стаціонару складав від 6 місяців до 15 років.

Отримані цифрові дані оброблені статистичними методами за допомогою стандартного пакета прикладних програм Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Традиційно, найбільш розповсюдженою є поперечна підреберна лапаротомія [14]. Абдомінальні доступи полегшують зведення і ревізію органів, проте їх доводиться евакуювати за межі черевної порожнини (рис. 1).

Крім того, з лапаротомного доступу важче виконати пластику великого дефекту з використан-

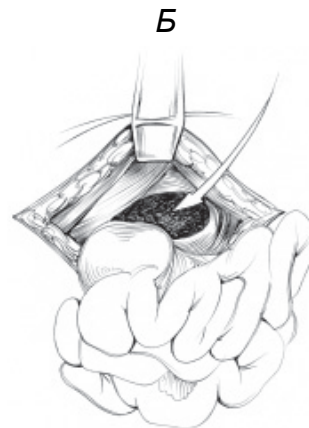
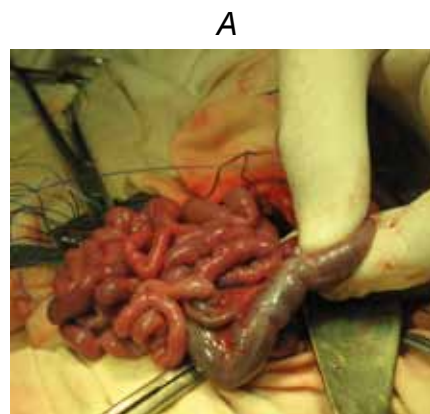


Рис. 1. Евентровані петлі тонкої і товстої кишки у новонародженого з лівобічною ВДГ. А – інтраопераційне фото; В – схема; стрілкою вказано дефект діафрагми.

ням синтетичних матеріалів для збільшення площі ураженої діафрагми та збільшення об'єму черевної порожнини, або так званої її «торакалізації» [1]. Тенденцією останніх років є розширення показань до торакотомії та використання синтетичних матеріалів.

Корекція лівобічної ВДГ через лапаротомний доступ виконана у 46 пацієнтів (78,0 %), серед яких верхньосерединну лапаротомію застосовано у 34 випадках, а у 12 пацієнтів була проведена верхня поперечна лапаротомія. Передньо-бокова торакотомія по VIII міжребір'ю справа – у 5 дітей і передньо-бокова торакотомія зліва по VII міжребір'ю – у 8 пацієнтів. При правобічній ВДГ перевагу надано торакотомії, яку застосували у 15 пацієнтів (79,0 %), поперечну підреберну лапаротомію виконано у 3 пацієнтів. У одного новонародженого з центральним дефектом правого куполу діафрагми (1,3 %) було додатково застосовано підреберну лапаротомію після передньо-бокової торакотомії по VIII міжребір'ю для роз'єднання печінково-легеневого злиття і подальшої пластики дефекту.

Пластика діафрагми при лівобічній ВДГ власними тканинами виконана у 44 пацієнтів (73,3 %), власними тканинами із тефлоновими прокладками – в 1 випадку. Алотрансплантати використано у 15 пацієнтів (25,0 %), зокрема: «Тутопласт-перикард» (n=6), медичний тефлон *ePTFE* (n=5), *Gor-Tex* (n=2) та комбінована латка, яка складалася зі спеціально обробленого біологічного матеріалу («Тутопласт-перикард») і поліпропіленової сітки у вигляді «сендвіча» (n=2). При правобічній ВДГ пластика діафрагми виконана власними тканинами у 13 пацієнтів (70,0 %), за допомогою алотрансплантату (медичний тефлон *ePTFE*) у 5 пацієнтів та «Тутопласт-перикард» + поліпропіленова сітка («сендвіч») – у 1 пацієнта. При лівобічній ВДГ передня черевна стінка зашита з формуванням вентральної грижі шляхом підшивання «Тутопласт-перикард» в модифікації клініки у 7 пацієнтів, у яких вираженою була вісцеро-абдомінальна диспропорція.

Рання післяопераційна летальність склала 29,1 % (n=23), при лівобічній ВДГ померло 15 пацієнтів (летальність 25,4 %), при правобічній ВДГ – 8 (летальність 42,1 %). Всього алотрансплантати використано у 21 пацієнтів, із яких 7 дітей (33,3 %) померло у ранній післяопераційний період. Серед них аплазія діафрагми діагностовано у 9 дітей, правобічну ВДГ діагностовано у 2 (22,2 %) дітей, лівобічну – у 7 (77,8 %). Рання післяопераційна летальність при аплазії правого куполу діафрагми становить 50,0 %, при лівобічній померло 3 пацієнта (42,8 %), загальна летальність у даній групі – 44,4 %. При використанні синтетичних латок смертність була дещо вищою (35,0 % проти 25,9 % при первинній пластичі), оскільки тут має значення розмір дефекту. Зокрема, у 56,0 % випадків застосування латок була повна агенезія купола.

У трьох пацієнтів пластика купола виконувалася з використанням комбінованої латки, яка складалася з спеціально обробленого біологічного матеріалу «Тутопласт-перикард» і поліпропіленової сітки, пришитих по периметру дефекту у вигляді «сендвіча». В

подальшому ми надавали перевагу синтетичному матеріалу – *ePTFE* (еластичний політетрафторетилен), який використовували для пластики дефекту у наступних шести дітей (рис. 2).

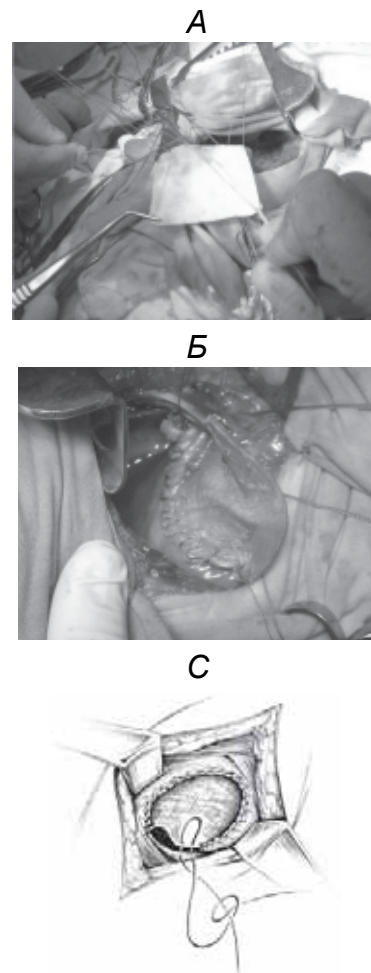


Рис. 2. Інтраопераційне фото, новонароджений П. з лівобічною ВДГ. А – сформована латка з *Gor-Tex*, розміри якої перевищують розміри дефекту діафрагми, В – пластика діафрагми, С – схема зашивання латки.

У 58 новонароджених корекція ВДГ проведена власними тканинами, у цій групі померло 15 дітей у ранній післяопераційний період, летальність склала 25,9 %.

Не зважаючи на вдосконалення хірургічної техніки, залишається певний відсоток пацієнтів, які потребують реоперації [2]. Загалом після первинного оперативного втручання (закриття дефекту діафрагми) в різні терміни віддаленого періоду було виконано 25 повторних операцій у 23 із 56 пацієнтів (41,0 %).

Визначено наступні показання для повторних операційних втручань: злукова кишкова непрохідність – 9 пацієнтів (36,0 %), в т.ч. странгуляційна з некрозом – 2 (8,0 %), непрохідність, спричинена мальротациєю – 1 (4,0 %), рецидив грижі – 6 (24,0 %),

шлунково-стравохідний рефлюкс – 5 (20,0 %), перекут селезінки – 1 (4,0 %), ліycopодібна деформація грудної клітки – 1 (4,0 %).

В сучасній герніології прийнято розрізняти не тільки нозології грижі, але й диференціювання в розмірах – від маленьких до великих та гігантських [1]. З проблемами їх лікування пов'язана необхідність оцінки розміру діафрагмальних гриж. За результатами статистичного аналізу, що проведений *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group* і включав 3062 живих новонароджених з ВДГ [6], визначальне значення для виживання таких пацієнтів має розмір дефекту діафрагми. В плані ризику виникнення рецидиву розмір дефекту також відіграє провідну роль. Пластика діафрагми з використанням синтетичних матеріалів супроводжується рецидивами у половини пацієнтів перших 3 років життя, інколи виникають повторні рецидиви [8]. Зокрема, у нашому дослідженні у пацієнта з агенезією лівого купола діафрагми та первинною пластиком з використанням синтетичної латки *ePTFE* оперативне лікування з приводу рецидиву виконано двічі – у віці 6 місяців та 1 рік.

Серед усіх клінічних чинників великі розміри дефекту діафрагми (при яких зазвичай використовується латка) є найбільш стабільним і незалежним чинником виникнення рецидиву [10]. Рецидивні діафрагмальні грижі супроводжуються гіпоплазією легені на стороні ураження, що нами об'єктивно підтверджено за допомогою пневмосцинтиграфії (рис. 3).

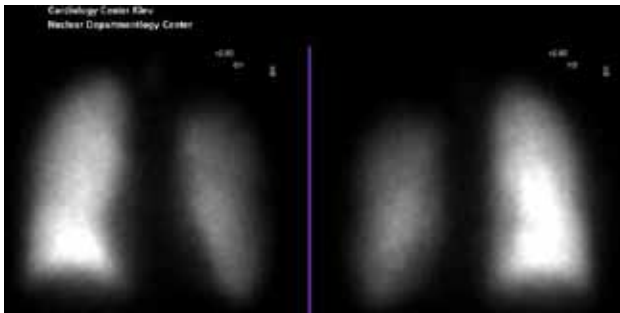


Рис. 3. Пневмосцинтиграфія пацієнтки Ф., віком 14 років, 1 рік після корекції рецидивної лівобічної діафрагмальної грижі, перфузія лівої легені знижена на 40 %.

Шлунково-стравохідний рефлюкс у дітей, оперованих з приводу ВДГ, зустрічається з частотою від 12 % до 81 % [3]. Цьому ускладненню можуть сприяти наступні анатомічні чинники: зміщення середостіння плода порушує формування внутрішньогрудної частини стравоходу, виникає хронічна ектазія нижнього сегменту стравоходу і розлад його функції; розташування шлунку у грудній порожнині сприяє порушенню формування шлунково-стравохідного переходу; деформація кута Гіса як результат хірургічної корекції із значним натягом; збільшення

градієнта тиску у стравохідному отворі внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску; недорозвиток (відсутність) ніжок діафрагми [9].

Необхідність виконання антирефлюксних операцій після корекції ВДГ істотно відрізняється у різних публікаціях: від 2 % до 60 % [8, 9]. Окремі автори пропонують превентивну фундоплакацію під час корекції ВДГ [11], проте цю тактику ми вважаємо недоцільною, враховуючи істотне збільшення тривалості операції у нестабільних у переважній більшості дітей, а також загалом невисокого відсотку необхідності в оперативній корекції.

У нашому спостереженні необхідність в антирефлюксній операції виникла у 5 (7,4 %) пацієнтів, з них у ранньому післяопераційному періоді – у двох дітей (рис. 2), у трьох – у віці старше 5 років. Езофагогама є найбільш інформативним способом діагностики цього ускладнення (рис. 4).



Рис. 4. Езофагограма, пацієнт Ч., 3 тижні, 18-та доба після пластики правого купола діафрагми: зміщення тіні середостіння вправо, закидання контрастної речовини з шлунку в стравохід, тупий кут Гіса (3).

Показаннями до антирефлюксної операції у ранньому післяопераційному періоді були подовження апаратної вентиляції, неможливість ентєрального годування на фоні консервативної антирефлюксної терапії, у дітей старшого віку – відставання у фізичному розвитку, рецидиви респіраторних захворювань, пептична стриктура стравоходу з метаплазією епітелію стравоходу за шлунковим типом. У всіх дітей виконана антирефлюксна операція за *Nissen*.

Частота деформації грудної клітки після корекції ВДГ досягає 50 %, найчастіше (33 %) виникає ліycopодібна деформація [15]. Значний натяг діафрагми сприяє зменшенню передньо-заднього розміру грудної клітки та її западанню [3]. Деформації грудної клітки, асоційовані з ВДГ, є особливо важкими, і мають тенденцію до асиметрії та прогресування. У нашому дослідженні деформацію грудної клітки діагностовано після пластики ВДГ власними тканинами, в поєднанні з рецидивом грижі. У даному випадку причиною хірургічних ускладнень стала не-

адекватна оцінка розміру дефекту, що спричинило механічну деформацію тканин внаслідок істотного натягу (рис. 5).

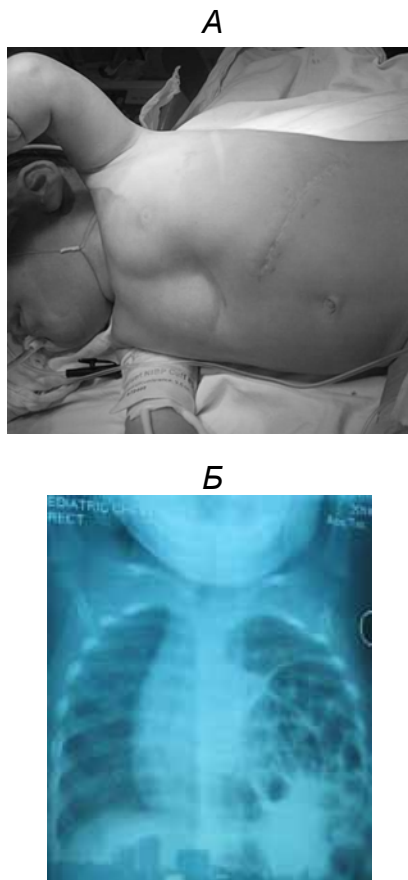


Рис. 5. Хлопчик Б., 9 місяців. Рецидивна лівобічна діафрагмальна грижа, лейкоподібна деформація грудної клітки: А – фото пацієнта, стрілкою показано западання грудної клітки; В – оглядова рентгенограма органів грудної клітки, в проекції лівого геміторака – коміркові просвітлення.

Протягом раннього періоду розвитку діафрагми середня кишка знаходиться за межами черевної порожнини, в жовточному мішку. Якщо плевронеальний канал не закривається до того часу, коли середня кишка повертається до черевної порожнини (9-10 тиждень гестації), тоді органи черевної порожнини проникають через люмбокостальний трикутник в іпсилатеральну грудну порожнину. В результаті аномального розміщення кишечника не відбувається його фізіологічна ротація. Відповідно, ВДГ супроводжується синдромом мальротатії. Виходячи з зазначених особливостей ембріогенезу, нефіксований, неротований кишечник має потенційний ризик завороту, проте це ускладнення ми спостерігали лише в 1 випадку, в інших дослідженнях також частка мальротатії, як причини післяопераційної кишкової непрохідності, є незначною [8].

Найчастішим варіантом кишкової непрохідності була злукова у 8 (11,8 %) пацієнтів. Злуки утво-

рювалися між петлями кишечника, між петлями і грудною стінкою та між петлями і вісцеральною поверхнею печінки, однак не визначалися між органами черевної порожнини і латкою, хоча в публікаціях згадується, що використання латки має потенційний прозапальний вплив [8]. Злукова кишкова непрохідність виникла у 6 пацієнтів після використання лапаромного доступу, в тому числі у двох з них з некрозом і резекцією кишечника. У двох пацієнтів злукова кишкова непрохідність виникла після використання торакотомного доступу, причиною непрохідності була солітарна шнуровидна злука.

Проявом порушення фіксації органів черевної порожнини на фоні ВДГ є вада розвитку зв'язкового апарату діафрагми. Особливо небезпечною в плані хірургічних ускладнень є підвищення мобільності селезінки через подовження зв'язок, що представляє небезпеку її завороту [12]. Заворот селезінки з її некрозом виник у пацієнта віком 14 років після операції з приводу лівобічної несправжньої ВДГ. Для профілактики цього ускладнення ми пропонуємо при зашиванні дефекту покласти гофруючі шви (1-2) на шлунково-селезінкову зв'язку з фіксацією цього шва до краю зашитого дефекту в діафрагмі.

ВИСНОВКИ

1. Домінуючим клінічним проявом ВДГ є респіраторний дистрес-синдром із порушенням вентиляційної та інших життєво важливих функцій.

2. Пацієнти з правобічною локалізацією ВДГ у 1,5 рази мають вищий показник післяопераційної летальності, ніж новонароджені з лівобічною локалізацією ВДГ.

3. Розмір дефекту діафрагми є незалежним прогностичним чинником. Летальність у групі пацієнтів, у яких для корекції ВДГ використано алотрансплантати, була дещо вищою (35,0 %) порівняно з тими, у яких пластика проведена власними тканинами (25,9 %), що зумовлено, в першу чергу, розмірами дефекту і важкістю вісцеро-абдомінальної диспропорції.

4. Показання до застосування торакального доступу і латок для пластики дефекту діафрагми потрібно розширити незалежно від сторони ураження та розміру дефекту.

5. У пацієнтів з групи високого ризику, які вижили після корекції ВДГ, існує висока імовірність хірургічних ускладнень та повторних оперативних втручань з приводу рецидиву грижі, злукової кишкової непрохідності, шлунково-стравохідного рефлюксу, деформації грудної клітки.

6. У зв'язку з високим відсотком післяопераційних ускладнень діти з ВДГ потребують регулярних спостережень хірурга, педіатра та невролога до 18 річного віку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кривченя Д.Ю. Діафрагмальні грижі у дітей [Текст] / Д.Ю. Кривченя, І.М. Бензар, В.Є. Бліхар. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2015. – 80 с.
2. Повторні операції у дітей з вродженими діафрагмальними грижами з групи високого ризику [Текст] / Д.Ю. Кривченя, І.М. Бензар, Є.О. Руденко, І.І. Шultzжик // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. 5, № 3 (17). – С. 67-71.
3. Bagolan P. Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia [Text] / P. Bagolan, F. Morini // Semin Pediatr Surg. – 2007. – Vol. 16, No. 2. – P. 134-144.
4. Chiu P.L. Morbidity and Long-Term Follow-Up in CDH Patients [Text] / P.L. Chiu, I. Jsselstijn // Eur J of Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 22, No. 5. – P. 384-392.
5. De Buys Roessingh A.S. Congenital diaphragmatic hernia: current status and review of the literature [Text] / A.S. De Buys Roessingh, A.T. Dinh-Xuan // Eur J Pediatr. – 2009. – Vol. 168, No. 4. – P. 393-406.
6. Defect Size Determines Survival in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia [Text]. – Pediatrics. – 2007. – Vol. 120. – P. e651–e657.
7. Farquhar M. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease [Text] / M. Farquhar, D.A. Fitzgerald // Paediatr Respir Rev. – 2010. – Vol. 11, No. 3. – P. 149-153.
8. Jancelewicz T. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution [Text] / T. Jancelewicz, L.T. Vua, R.L. Keller // J of Pediatr Surgery. – 2010. – Vol. 45. – P. 155-160.
9. Kawahara H. Physiological and clinical characteristics of gastroesophageal reflux after congenital diaphragmatic hernia repair [Text] / H. Kawahara, H. Okuyama, K. Nose // J of Pediatric Surgery, 2010 – Vol 45 – P. 2346–2350.
10. Lally K.P. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia [Text] / K.P. Lally, W. Engle // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P. 627-632.
11. Maier S. Preventive antireflux surgery in neonates with congenital diaphragmatic hernia: a single-blinded prospective study [Text] / S. Maier, K. Zahn, L.M. Wessel // J Pediatr Surg, 2011. – Vol. 46, No. 8. – P. 1510-1515.
12. Mehta A. Splenic torsion after congenital diaphragmatic hernia repair: Case report and review of the literature [Text] / A. Mehta, P. G. Vana, L. Glynn // J Pediatr Surg. – 2013. – Vol. 48. – P. E29-E31.
13. Morini F. Surgical Techniques in Congenital Diaphragmatic Hernia [Text] / F. Morini, P. Bagolan // Eur J Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 22, No. 5. – P. 355-363.
14. Reiss I. CDH EURO Consortium. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus [Text] / I. Reiss, T. Schaible, L. van den Hout // Neonatology. – 2010. – Vol. 98, No. 4. – P. 354-364.
15. Waag K.L. Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach [Text] / K.-L. Waag, S. Loff, K. Zahn // Seminars in Pediatric Surgery. – 2008. – No. 17. – P. 244-254.

Надійшла до редакції 11.11.15

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ДИАФРАГМАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Кривченя Д.Ю., Левицкий А.Ф., Дубровин А.Г., Притула В.П., Бензар И.Н., Руденко Е.О., Данышин Т.И., Шultzжик И.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Увеличилась выживаемость новорожденных детей с врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ), в связи с чем рост хронических заболеваний и хирургических осложнений предсказуем.

Цель: определение обоснованного хирургического доступа, анализ ранней послеоперационной летальности, изучение структуры и частоты повторных операций у новорожденных детей с ВДГ группы высокого риска.

Материалы и методы. 79 детей с ВДГ прооперированы в 2000-2015 гг. Из них у 60 – грыжи левосторонней локализации, у 19 – правосторонней. Анализировали массу при рождении, локализацию дефекта, хирургический доступ, наличие гры-

жевого мешка, способ пластики діафрагми, метод пластики передньої брюшної стінки, післяопераційну летальність, ускладнення і повторні операційні втручання. Період спостереження після виписки із стаціонара становив від 6 місяців до 15 років.

Результати. Корекція лівосторонньої ВДГ (n=60) проведена через лапаротомію доступом у 47 пацієнтів (78,3 %), торакалотомію – у 13 (21,7 %). При правосторонній ВДГ (n=19) переважали торакалотомію: 79,0 % (n=15). Пластика діафрагми при лівосторонній ВДГ проведена власними тканинами у 44 пацієнтів (73,3 %). Аллотрансплантати використовували у 15 пацієнтів (25 %): медичний тефлон *ePTFE* (n=5), «Тутопласт-перикард» і сітка (n=4), *Gor-Tex* (n=3), «Тутопласт-перикард» (n=3). Рання післяопераційна летальність при ВДГ становила 29,1 % (n=23): при лівосторонній – 25,4 % (n=15), при правосторонній – 42,1 % (n=8). Летальність при аплазії купола діафрагми – 44,4 % (n=3). Виконано 25 повторних операцій у 23 із 56 пацієнтів (41,0 %). Хірургічні захворювання, по приводу яких виконані операційні втручання: спаечна кишечна непрохідність – 9 (36,0 %), в т.ч. странгуляційна з некрозом – 2 (8,0 %), рецидив грижі – 6 (24,0 %), жовудочно-пищеводний рефлюкс – 5 (20,0 %), непрохідність, викликана мальротацией – 1 (4,0%), перекут селезінки – 1 (4,0 %), воронкообразна деформація грудної клітки – 1 (4,0 %). У пацієнта з агенезією лівого купола діафрагми і первинної пластики з використанням синтетичної заплати *ePTFE* оперативне лікування по приводу рецидива виконано двічі – в віці 6 місяців і 1 рік. Антирефлюксна операція виконана в ранньому післяопераційному періоді у двох дітей, у трьох – в віці старше 5 років.

Висновки. Пацієнти з правосторонньої локалізацією ВДГ в 1,5 рази мають вищий показник післяопераційної летальності, ніж новонароджені з лівосторонньої локалізацією ВДГ. Розмір дефекта діафрагми є незалежним прогностичним фактором. У пацієнтів із групи високого ризику, виживших після корекції ВДГ, існує висока ймовірність хірургічних ускладнень і повторних оперативних втручань. Необхідно тривале спостереження цих дітей, з метою вивчення факторів ризику специфічних хірургічних ускладнень.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна грижа, рецидив, повторні операції, жовудочно-пищеводний рефлюкс, кишечна непрохідність

TREATMENT RESULTS IN CHILDREN WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA OF HIGH RISK GROUP

Kryuchenya D. Yu., Levitsky A. F., Dubrovin O. G., Prytula V. P., Benzar I. M., Rudenko Ye. O., Danshyn T. I., Shulzhyk I. I.

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Nowadays the survival of newborns with congenital diaphragmatic hernia (CDH) is increasing. Therefore high frequency of chronic diseases and surgical complications is predictable.

Aim: development of the well-grounded surgical approach, analysis of the early postoperative mortality, determination of the structure and frequency of CDH reoperation in children of high risk group.

Materials and methods. Seventy nine children with CDH were operated during 2000-2015; in 60 the hernia was left-sided and in 19 – right-sided localization. The weight at birth, localization of defect, surgical access, the presence of hernia sac, method of diaphragm repair, early postoperative mortality, complications, and reoperations were analyzed. The period of follow-up after inpatient discharge ranged from 6 months to 15 years.

Results. Corrections of left-sided CDH (n=60) were performed by laparotomy in 47 patients, thoracotomy was performed in 13 patients. In patients with right-sided CDH (n=19) the thoracotomy was preferred: 79,0 % (15 patients). Primary repairs of the diaphragm in the presence of left-sided CDH were performed in 44 patients (73,3 %). Patch repairs of the diaphragm were performed in 15 patients (25 %) by: medical Teflon *ePTFE* (n=5), «Tutoplast-pericardium» and mesh (n=4), *Gor-Tex* (n=3) or «Tutoplast-pericardium» (n=3). Early postoperative CDH mortality was 29,1 % (n=23): in patients with left-sided CDH – 25,4 % (n=15), and with right-sided CDH – 42,1 % (n=8). Mortality in the presence of diaphragm aplasia was 44,4 % (n=3). In 23 of 56 patients (41,0 %) 25 operations were performed. The reoperations were performed for following surgical pathology: adhesive bowel obstruction – 9 (36,0 %) (including strangulation obstruction with necrosis – 2 (8,0 %)), recurrent hernia – 6 (24,0 %), gastroesophageal reflux – 5 (20,0 %), obstruction caused by malrotation – 1 (4,0 %), spleen torsion – 1 (4,0 %), funnel chest deformation – 1 (4,0 %). One patient with left diaphragmatic dome agenesis and primary plastics by synthetic *ePTFE* patch needed two surgical procedures for recurrence – at the age of 6 months and 1 year. Antireflux procedures were performed in the early postoperative period in two children, and in three children in the age of 5 years.

Conclusions. Patients with right-sided CDH has 1,5 times higher rate of postoperative mortality than newborns with left-sided CDH. The size of the diaphragm defect is an independent prognostic factor. There is a high probability of surgical complications and reoperations in patients of high risk group who survived after the CDH correction. It is essential to long-term observation of these children for the identification of risk factors of the specific surgical complications.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, recurrence, reoperations, gastro-esophageal reflux, bowel obstruction.

CORRELATIONS OF THE CEREBRAL EVOKED POTENTIALS PARAMETERS WITH AGE, CLINICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH THE FIRST EPISODE OF PSYCHOSIS

¹*Osokina O.I.*, ²*Ivnev B.B.*

¹*M. Gorky Donetsk National Medical University, Krasny Lyman, Ukraine*

²*Kyiv medical university of UAFM, Kyiv, Ukraine*

oosokina@mail.ru

Рецензенти: PhD C.C. Casula, проф. Напрєєнко О.К.

Actuality. Schizophrenia is characterized by changes of profile of the cerebral evoked potentials.

Aim of this study was to research correlation between the auditory and visual EPs, aging and social/demographic characteristics of the patients and clinical symptoms of psychosis.

Materials and methods. Correlations of the cerebral visual and auditory evoked potentials with clinical, pathopsychological, clinical/social, demographic and organizational factors that characterized the disease course and personalities of patients were studied in 46 patients with the first-episode of psychosis (code number F2 according to DSM-IV). Amplitudes and latent periods of early components (P100, N100, and P200) and late components (N200, P300 and N400) of EPs as well as sensorimotor reaction time were analyzed. Clinical and neuropsychological studies were performed using Positive and Negative Syndrome Scale (PANS) and Scale «Global Assessment of Cognition Function» (GACF-CogFu).

Results. We found the significant correlations of P100, P300, and N400 with the patient's age of start and duration of psychosis's prodromal period, the patient's age of the moment of prodromal period manifestation, the duration of inpatient treatment, and with the level of premorbid functioning. Extended duration and late onset of prodromal period as well as the time of psychosis manifestation and low level of premorbid functioning were correlated with disorder of sensory registration related to attention impairment. Early onset of schizophrenia prodromal period and early age of psychosis manifestation as well as short-duration of in-patient treatment were correlated with disfunction of the memory and associative processes. The changing of visual modality EPs was established as markers of clinical condition in patients with the first episode of psychosis. Severity of psychopathologic symptomatology of schizophrenia (intensity of positive symptoms) was reflected in N200, N400, P300 characteristics and sensorimotor reaction duration whereas intensity of negative symptoms – in characteristics of P2N2 complex.

Conclusion. Therefore, the most important factors, which affect on cognitive functioning of the patients with FEP are: age of the prodromal period start, duration of the prodromal period, age of FEP manifestation, duration of the outpatient treatment and level of the premorbid functioning.

Keywords: first episode of psychosis, cerebral evoked potentials, cognitive functioning, sensorimotor reaction.

Actuality. The positive and negative symptoms as well as the cognitive dysfunctions were found in patients with schizophrenia and schizophrenic psychosis.

Cognitive dysfunctions always takes place at these diseases and change social functioning of the patients, therefore these mental disorders may be classified as diseases of the neurocognitive spectrum [20].

Recently, a definition of the first-episode of psychosis (FEP) was proposed. It can be as start of different mental disorders, such as schizophrenia, acute schizophrenic psychosis, schizoaffective disorder, bipolar affective disorder, and organic, vascular or toxic psychosis [5].

Dysfunctions of the cognitive sphere are a component of pathological changes in patients with FEP and have a significant influence on psychosocial adaptation of the patients. The importance of disturbance level in the cognitive processes for forecast the possibility for achievement of satisfactory level of patients function-

ing and continuation of their professional/labor activity was proved [1, 12, 23]. The investigations of cognitive processes in patients with FEP are based on clinical, psychological [9], and neuropsychological [2] methods. These methods, however, don't allow investigating objectively the phenomenology and mechanisms of cognitive functioning such as perception of the stimulus and it's transmission to the cerebral cortex, processing of information in the brain and behavior reaction of patient on the specific stimulus [3].

We found many studies of cerebral evoked potentials (EPs) in patients with schizophrenia and schizophrenic psychosis for last 20 years. We estimated, that results of these investigations are rather contradictory [15, 17]. According to some data a decrease amplitude of auditory wave P300 of EPs to 54-58 % [19] in the left temporal [24] or parietotemporal [14, 25] zones is the main marker of these diseases. This phenomenon indicates failure in processing of information in auditory cortex

of the brain during processes of thinking, attention and memory at these patients. Other authors [16] reported that the specified changes were observed not at all patients and depended on severity of pathological process and the level of cognitive disorders.

In some studies researchers have reported about inverse dependence between the amplitude of auditory wave P300 and the severity of positive symptoms, as well as independence of electrophysiological indices from level of negative symptoms [8, 21] in patients with schizophrenia. At the same time, other authors found the inverse correlation between the amplitude of auditory wave P300 and the severity of negative symptoms of this disease [28]. It seems possible that reasons of these differences are: duration of the disease, different paradigms of investigation, peculiarities of electrodes localization and different tasks in the experiments. In most studies of EPs in patients with FEP [21, 25], auditory EPs were examined. All authors estimated abnormalities of late EPs (decrease the amplitudes and increase the latent period of waves N200 and P300). However, the same changes were found in persons with other mental disorders and in healthy relatives of patients, because we made a conclusion, that changes of EPs in schizophrenic psychosis are not specific.

We believed that comparative examination of auditory and visual EPs in patients with FEP can help to find the components that will be specific markers and can be used for early diagnostics and forecast of the course of schizophrenic psychosis [10].

Studies of cerebral EPs in patients with FEP are not numerous. The peculiarities of EPs in patients with the first attack of juvenile psychosis (affective-delirious, hallucinatory-delirious, and catatonic types of attacks) were estimated. So, clinical symptoms correlated with EPs parameters [3]. In another study, the dynamic changes of waves N100, P200, and P300 were compared in persons of a high-risk of psychosis development, patients with psychosis and healthy persons. There was found that only in persons with high-risk of psychosis development and patients with psychosis wave N100 of auditory EPs was reduced [18]. No other changes in components of EPs in these groups. One more recent study confirmed that the wave P300 could be a selective marker of possibility development of psychosis, because it was reduced in persons with high-risk of psychosis development and in chronic patients [26].

The aim of the study is to found correlation between the auditory and visual EPs, aging and social/demographic characteristics of the patients with FEP and clinical symptoms of psychosis.

MATERIALS AND METHODS

The cognitive functions in patients with FEP were estimated using clinical/case historical, clinical/

psychopathological, neuropsychological, and neurophysiological approaches before discharge from a psychiatric department. This complex approach was providing more complete and qualitative examination of the cognitive processes in patients with FEP. We used the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS for estimation the severity of psychopathological symptoms [22]. Neurocognitive dysfunctions in patients with FEP were estimated using the GACF-CogFu Scale ("Global Assessment of Cognition Function") [23].

Neurophysiological investigation was carried out on the Department of Physiology of the Donetsk National Medical University using a diagnostic complex Amplaid MK-15 (Italy). We examined 46 patients with FEP. These persons have been hospitalized for the first time in a life according to section F2 DSM-IV [6]. Diagnostic categories of patients: paranoid schizophrenia, period of monitoring below a year (F20,09), 9 subjects (19,6 %); acute psychosis without symptoms of schizophrenia (F23) 9 patients (19,6 %); acute psychosis with symptoms of schizophrenia (F23,1) – 15 patients (32,6 %); acute schizophrenic psychotic disorder (F23,2) – 3 patients (6,5 %) and schizoaffective psychosis (F25), 10 subjects (21,7 %). At the moment of EPs recording all patients had PANSS < 50 points and received an antipsychotic drug in a supporting dose. Some patients combined a neuroleptic with Cyclodol (2 mg, 2-3 times per day), as well as an antidepressant or Lithium. The mean age of patients was 26,1±0,8 year. There were 16 women (34,8 %) and 30 men (65,2 %).

Complex examination of auditory and visual EPs at the same patient, evaluation of the peculiarities of these EPs reflecting the generality and differences of processing information by the brain, allowed us to determine electrophysiological markers of schizophrenia and markers of patient's clinical state. Also we can find correlations between parameters of EPs and features of psychosis current and social functioning of the patients with FEP and patients with prodromal period of the disease. In addition, we included a factor of various waiting level of significant stimulus (SS) using two variants of pseudorandom arising of these stimuli (probability of SS appearance 20 % or 50 %). We also analyzed the latent period of patient's sensorimotor reaction (SMR). Auditory and visual EPs were recorded according to the oddball paradigm. The patient should press a button at SS and ignore insignificant stimuli. The total number of the presented stimuli was 100 for each variant of stimulation. The duration of EPs registration was 45-60 minutes. The obtained data have been processed using specialized software. We measured values of the amplitudes (μV) and latent periods (mSec) of waves P100, N100, P200, N200, P300 and N400) in leads Cz and Oz. We used statistical package «MedStat» for mathematical analysis of data [4].

RESULTS AND DISCUSSION

We have analyzed archival case histories of 305 patients with FEP hospitalized for the first time in their life in the Donetsk regional clinical psychiatric hospital (Ukraine) from 2005 to 2008. It has allowed studying the generality and specificity of clinical, social-demographical and personal-psychological features of patients. The analysis of the medical documentation has allowed to estimate following groups of factors, which change the forecast of disease: clinical (symptoms in the prodromal period of psychosis, clinical type of the prodromal period, clinical features of the course of psychosis and reactions on treatment by medicines and the diagnosis), psychological (level of cognitive functioning, insight, defense mechanisms tension and copying-strategy), social (level of premorbid functioning, quality of life, social functioning in different spheres of life, self-stigmatization, existential fulfillment and meaning of life), demographic (sex, age,

married or unmarried and relationship with members of the family), organizational (the characteristic of treatment before hospitalization, the duration of hospitalization and medical-rehabilitation tactics), social status (educational level, presence/absence of work, heredity and addictions). Then, among these factors we selected the most significant. There are (i) clinical (symptoms in prodromal period of psychosis, features of treatment before hospitalization, features of the course of psychosis and reactions to medicines), (ii) psychological (level of cognitive functioning and medical-rehabilitation tactics); (iii) social (the relationship with members of the family, social status and heredity), (iv) demographic (sex, age, married or unmarried), and (v) organizational (duration of hospitalization and the diagnosis).

The correlation analysis was carried out for reveal correlations between significant factors and electrophysiological parameters. Results of this analysis are presented in Tables 1 and 2.

Table 1

Significant Correlations of the Parameters of Evoked Potentials (EPs) and Sensotimotor Reactions (SMR) with Some Age-Related and Clinical/Social Characteristics of Patients with First-Episode Psychosis (FEP)

Parameters	age of the FEP prodrome onset	duration of the FEP prodrome	age of FEP manifestation	duration of in-patient treatment	level of premorbid functioning
Ampl. of vis. P200 (50%)				0,331	
Ampl. of aud. P100 (20%)	-0,303		-0,368		
LP of vis. P100 (20%)	0,394				
LP of vis. P300 (20%)				-0,311	
LP of vis. N400 (50%)				-0,303	
Time of the aud. SMR (50%)			-0,327		
Time of the aud. SMR (20%)			-0,33		
Ampl. of aud. N400 (50%)	0,352		0,313	0,35	
LP of aud. P100 (20%)		0,406			0,366
LP of aud. P300 (50%)			0,333		
LP of aud. P300 (20%)			0,379		

Footnotes: Values of the Pearson criterion r are presented. In the graph "Parameters", Ampl. is amplitude, and LP is latent period; vis. and aud. are visual and auditory; probabilities of presentation of the significant stimuli, %, are given in parentheses.

Table 2

Significant Correlations of the Parameters of Evoked Potentials (EPs) and Sensotimotor Reactions (SMR) with Clinical Indices by the PANSS Scale in Patients with First-Episode Psychosis (FEP)

Parameters	Total estimate by the positive scale, points	Total estimate by the negative scale, points	Total index of expression of psychopathological symptomatology
Ampl. of vis. N200 (20%)	0,342		
Ampl. of vis. N200 (50%)		0,36	0,317
Ampl. of vis. N400 (50%)			-0,292
LP of vis. P200 (20%)		0,356	
LP of vis. N200 (20%)		0,292	
LP of vis. P300 (50%)	0,352		
Time of the vis. SMR (50%)	0,354		
LP of vis. N400 (20%)	0,291		
LP of vis. N400 (50%)	0,49		0,388
LP of aud. N400 (50%)	-0,305		

Footnote. Designations in the graph of "Parameters" are the same as in Table 1.

The mean patient's age of the start of prodromal period and the mean age of the first admission to the hospital were correlated with the amplitudes and latent periods of visual wave P100 EPs (20 % probability of SS). Increasing of age corresponded to decreasing of amplitudes of wave P100 ($r = -0,303$ and $r = -0,368$; in both cases, $P < 0,05$), while the latent period of this EPs component correlated ($r = 0,394$) with the mean age of the start of prodromal period of psychosis. In addition, latent period of wave P100 of auditory EPs (20 % stimulation) had positive correlations ($r = 0,406$) with the duration of FEP prodromal period and low levels of premorbid functioning of the patients ($r = 0,366$). Therefore, low amplitudes and long latent periods of wave P100 EPs were confirmed some distortions in processing of auditory and visual information in patients with FEP. These changes of EPs were increased in the next cases: increasing of age when prodromal period of disease began, increasing of age when typical symptoms arose, increasing of prodromal period of FEP and lower level of patient's premorbid functioning. It was reported that the reticular formation and the cerebral cholinergic system play significant roles in the perception of sensory information and, therefore, in the formation of wave P100 EPs [11]. It seems possible that decreasing of velocity transmission impulses between neurons leads to delay of interaction between different cerebral cortical areas. It is not excluded also, that, in patients with FEP, the longer pathways of information transmission are formed due to involvement of new cerebral neuronal networks. These hypotheses are in accordance with the results of neuropsychological examination of these patients that has revealed decrease of information processing. It was confirmed by increasing of time for carry out of some tasks.

Latent period of SMR time consists of two parts: sensory part (time for perception of stimuli) and motor part (time for motor reaction). The SMR time of patients with FEP were increased by auditory stimulation, which confirmed by negative correlation between the mean age of the first admission to the hospital and the time of SMR (50 % probability $r = -0,327$ and 20 % probability $r = -0,33$).

The time of SMR includes such stages of information processing as perception of sensory signal, awareness of it and time for decision about motor reaction: to press or no press the button. The modality of the stimulus [11] that served as a trigger signal for SMR is influence on both: duration of this reaction and correctness of its realization, as well as on the cerebral EPs, that connected with it. Each stage of this process acts on the final result of the action and, undoubtedly, is modified under the influence by developing mental pathology.

Decrease the amplitude of wave P100 means that smaller intensity of excitatory and/or inhibitory influences of nonspecific cerebral systems on the cortical areas of the brain, which involved in sensory

information processing. It is likely that a decreasing of the tone of the brain reticular formation led to decrease attention. The neuropsychological examination of these patients has shown lack of attention. It was expressed in difficulty of attention focusing and concentration on the significant information, and difficulties in the switching of attention from one object to another.

Besides, mean patient's age corresponding to the start of psychotic prodromal period, the age of primary hospitalization and its duration demonstrated correlations with characteristics of late (endogenous) EPs. In particular, positive correlations has been found between the above-named indices and the amplitude of auditory EPs wave N400 (50 % probability ($r = 0,352$, $r = 0,313$, and $r = 0,35$, respectively). The mean age of hospitalization positively correlated with the latent period of auditory EPs wave P300 (20 % and 50 % probability ($r = 0,379$ and $r = 0,333$, respectively). Mean duration of hospitalization was correlated by negative correlation ($r = -0,311$) with the latent period of visual EPs wave P300 (20 % probability). Therefore, more later beginning of prodromal period and manifestation of the first psychotic attack, as well as more long period of treatment correlated with better results of SMR in response to auditory stimuli. It determines higher probabilities of correct motor reaction, improvement of the classification processes, making decision, and also improvement of the correctness of the decision. We can't maintain, that endogenous EPs (P300 and N400) reflect some mental functions, but we have proved correlation between these indices and characteristics of cognitive activity (processes of learning, memory, and thinking). We have revealed positive correlation ($r = 0,331$) between the duration of patient's hospitalization and the amplitude of visual wave P200 EPs (50 % probability of stimulation). Thus, higher values of the age-related characteristics and duration of treatment correlated with improving of cognitive functioning of patients with FEP (according to the neurophysiological study).

The correlations between the indices of the clinical state of patients with FEP at the moment of their discharge from the hospital and the EPs characteristics are shown in Table 2. This analysis was focused on detection of possible electrophysiological markers of the clinical state of these patients.

The clinical state of patients with FEP at the moment of their discharge from the hospital was performed using scale PANSS.

We have estimated the next general predictable features: 1. All electrophysiological parameters visual EPs (except wave N400 at 50 % probability of stimulation) correlated with level of clinical symptoms of FEP. It corresponded to results of our own recently study [7] carried out on a smaller group of the patients with FEP. Amount of correlations between clinical symptoms of FEP and auditory EPs were insignificant. The reason of this situation is low level of cognitive

deficiency [27]. 2. All electrophysiological parameters of endogenous visual waves N200, P300, and N400 EPs (except latent period of visual wave P200 at 20 % probability stimulation) correlated with the groups of clinical symptoms (negative and positive). These modifications of the electrophysiological parameters reflected the impairment of cognitive functioning in patients with FEP.

The total score by positive P-scale (PANSS) correlated positively ($P < 0,05$) with the latent period of visual EPs wave P300 (50 % probability of stimulation ($r = 0,352$), visual EPs wave N400 (50 % and 20 % probability of stimulation ($r = 0,490$ and $r = 0,291$, respectively), the amplitude of visual EPs wave N200 (20 % probability of stimulation ($r = 0,342$) and SMR time at visual stimulation ($r = 0,354$). Considering the fact that the late EPs components are generated by multiply generators in the CNS we can demand that positive symptoms of psychosis reflect disturbance of the functioning of cerebral structures involved in the fulfill of a certain task. It is reflected in increase the latent periods of late EPs, and also in increase the SMR time. Positive symptoms in patients with FEP were relief (after treatment) but increasing of latent period of late EPs and SMR time were remained. We concluded that for recovery of synchronous functioning of cerebral areas of the brain some time is necessary.

At the same time, intensification of positive symptoms of psychosis correlated negatively with the latent period of auditory EPs wave N400 (50 % probability of stimulation ($r = -0,305$). This late component of EPs reflects the activation of the plasticity mechanisms of central nervous system as compensatory reaction on manifestation of the psychopathological symptoms in patients with FEP.

The total score by negative N-scale (PANSS) correlated positively ($P < 0,05$) with the latent period of visual waves P200 and N200 (20 % probability of stimulation ($r = 0,356$ and $r = 0,292$, respectively). Intensification of negative symptoms correlated with the increase of duration of N2P2 complex of EPs that reflects peculiarities of primary identification and classification processes of visual stimuli and the operative memory also. In other words, there was marked the delay of information processing because we found failure of synchronization some cerebral structures. At the same time, positive correlations between the intensity of positive and negative symptoms, and the amplitude of visual Eps wave N200 ($r = 0,342$ and $r = 0,36$, respectively) were confirmed the correctness of visual stimuli recognition by patients and even on some intensification of visual perception (due to activation of a selective function of attention) during psychosis. These data were confirmed the results of neuropsychological examination using the GACF-CogFu scale. The patients demonstrated some difficulties in keeping verbal information in memory,

store of oral messages, and excerpt of information from the memory, as well as difficulties at immediate mental actions.

We found medium-degree positive correlation ($r = 0,388$) with the latent period of the visual Eps wave N400 (50 % probability of stimulation) and also medium-intensity negative correlation ($r = -0,292$) with the amplitude of the visual Eps wave N400. In addition, the common total score of psychopathological symptoms level positively correlated with the amplitude of the visual wave N200 (50 % probability). Therefore, the severity of psychopathological symptoms of the FEP within the stage of stabilized remission correlated with the amplitude/time characteristics of late EP components N200 and N400 (50 % probability of the visual stimulus arising). Increasing level of psychopathological symptoms in patients with FEP leads to lower synchronization between cerebral structures involved in the process of task solving and to increasing neuronal load in the adaptation/compensatory mechanisms of the brain. We demanded that pathways of cerebral processing of incoming visual information in patients with psychosis are distorted and some other neuronal networks (differing from those in mentally healthy persons) are involved in the task solving in persons with pathological process. Probably, the reason of these changes is dysfunction of the cerebral mediator systems in patients with psychosis [10].

We have found the absence of significant differences from the norm in the amplitude and latent period of the auditory Eps wave P300 (both at the 50 % and 20 % probabilities of the SS; $P > 0,05$). But in earlier investigations of EPs in patients with schizophrenic psychosis significant attention was focused on the auditory EPs wave P300 [27]. In some studies, decreasing of the amplitude of this component was considered as electrophysiological parameter of positive symptoms, cognitive deficit in chronic patients, a low level of social functioning, as well as to the existence of cognitive disorders within the prodromal phase of schizophrenia in untreated patients [13]. Some researchers even considered changes in the characteristics of the auditory P300 wave as a marker of schizophrenia.

We have not found correlation between amplitude of auditory wave P300 and clinical symptoms of psychosis immediately after a psychotic attack. It's may be connected with sensitivity of the auditory wave P300 to therapy by neuroleptics which decrease positive symptoms of the disease, as well as disorganization symptoms and cognitive dysfunction. Its symptoms arise in the acute phase of the disease and are reduce in the period of remission.

CONCLUSION

Therefore, the most important factors, which acts on cognitive functioning of the patients with FEP are:

the age of the start of the prodromal period, duration of the prodromal period, age of manifestation of the FEP, duration of in-patient treatment and level of the premorbid functioning. Certain abnormalities of visual-modality EPs in condition of 50 % probability arising of the SS are objective markers of the clinical state of FEP. The severity of the FEP psychopathological symptoms (by the PANSS scale) correlated with abnormalities of waves N200 and N400. The level of the positive symptoms positively correlated with the latent period of wave P300 ($r = 0,352$) and negatively with the SMR time (50 % probability of stimulation, $r = -0,327$; 20 % probability of stimulation, $r = -0,330$), while level of the negative symptoms correlated with increasing of the P2-N2 complex duration ($r = 0,356$ and $r = 0,292$, respectively).

Conflict of interest. The authors declare having no conflicts of interest that may be perceived as being likely to prejudice the impartiality article.

Sources of financing. This article has not received financial support from the state, public or commercial organizations

REFERENCES

1. Бабухадия Е.А. Клинико-социальные особенности дебютов шизофрении у женщин: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 [Текст] / Е.А. Бабухадия. – Томск, 2003. – 254 с.
2. Зайцева Ю.С. Первый психотический эпизод: пятилетнее катамнестическое клинико-нейропсихологическое исследование: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.06 «Психиатрия» [Текст] / Ю.С. Зайцева. – М., 2010. – 25 с.
3. Каледа В.Г. Первый приступ юношеского эндогенного психоза (клинико-психопатологическое, клинико-патогенетическое и клинико-катамнестическое исследование): дис. ... доктора мед. наук: 14.00.18 [Текст] / В.Г. Каледа. – М., 2007. – 470 с.
4. Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологической исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT [Текст] / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8. – № 1. – С. 155-167.
5. Мангуби Д.А. Первичный психотический эпизод: новые лекарственные формы как альтернатива инъекциям [Текст] / Д.А. Мангуби // Здоров'я України. – 2011. – № 4 (19). – С. 32-33.
6. Міжнародна класифікація хвороб (10 перегляд). Класифікація психічних і поведінкових розладів [Текст]. – СПб.: АДИС, 1994. – 304 с.
7. Осокина О.И. Динамика вызванных потенциалов головного мозга как показателя эффективности реабилитации больных с ранними стадиями шизофрении [Текст] / О.И. Осокина // Международный неврологический журнал. – 2014. – 4 (66). – С. 155-162.
8. P300 слуховые вызванные потенциалы при шизофрении [Текст] / И.С. Лебедева, В.А. Орлова, В.Г. Каледа [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 11. – С. 47-49.
9. Ряполова Т. Л. Рання реабілітація хворих на шизофренію (біопсихосоціальна модель): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.16 «Психіатрія» [Текст] / Т.Л. Ряполова. – Харьков, 2010. – 35 с.
10. Связанные с событиями потенциалы головного мозга у больных, перенесших первый психотический эпизод шизофрении [Текст] / В.А. Абрамов, В.Н. Казаков, О.И. Лихолетова [и др.] // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 3. – С. 20-29.
11. Снегір А.Г. Модифікація сенсо-моторних реакцій і зв'язаних з ними викликаних потенціалів мозку при нормальному та патологічному старінні: дис. канд. мед. наук : 14.03.03 [Текст] / А.Г. Снегір. – Донецьк, 2003. – 206 с.
12. Шадрин В.Н. Адаптационные возможности и оценка качества жизни больных шизофренией (клинические и социальные аспекты): дис. канд. мед. наук: 14.00.18 [Текст] / В.Н. Шадрин. – Томск, 2006. – 232 с.
13. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis [Text] / E. Bramon, M. Shaikh, M. Broome [et al.] // Neuroimage. – 2008. – Vol. 41, No. 2. – P. 553-560.
14. Abnormalities of auditory P300 cortical current density in patients with schizophrenia using high density recording [Text] / J. Wang, K. Hiramatsu, H. Hokama [et al.] // Int. J. Psychophysiol. – 2003. – Vol. 47, No. 3. – P. 243-253.
15. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia [Text] / C. M. Yee, T. J. Williams, P. M. White [et al.] // J. Abnorm. Psychol. – 2010. – Vol. 119, No. 1. – P. 31-39.
16. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies [Text] / M. Higashima, T. Nagasawa, Y. Kawasaki [et al.] // Schizophr. Res. – 2003. – Vol. 59, No. 2-3. – P. 147-157.
17. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia [Text] / C. Janshan, K. S. Cadenhead, A. J. Rissling [et al.] //

- Psychol. Med. – 2012. – Vol. 42, No. 1. – P. 85-97.
18. Disability in people clinically at high risk of psychosis [Text] / E. Velthorst, D. H. Nieman, D. Linszen [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 197. – P. 278-284.
 19. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia [Text] / G. Winterer, M. F. Egan, T. Rädler [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 15, No. 6. – P. 407-417.
 20. Green M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? [Text] / M. F. Green // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 3. – P. 321-330.
 21. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia [Text] / O. van der Stelt, J. Frye, J. A. Lieberman [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61, No. 3. – P. 237-248.
 22. Kay S. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia [Text] / S. Kay, A. Fiszbein, L. Opler // *Schizophr. Bul.* – 1987. – Vol. 13, No. 2. – P. 261-276.
 23. Longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis [Text] / R. Keefe, D. Perkins, H. Gu [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2006. – Vol. 88. – P. 26-35.
 24. Mathalon D.H. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study [Text] / D.H. Mathalon, J.M. Ford, A. Pfefferbaum // *Biol Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, No. 5. – P. 434-449.
 25. P300 alterations in schizophrenic patients experiencing auditory hallucinations [Text] / C. Papageorgiou, P. Oulis, C. Vasios [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14, No. 3. – P. 227-236.
 26. Reduced P3a amplitudes in antipsychotic naïve first-episode psychosis patients and individuals at clinical high-risk for psychosis [Text] / A. Mondragón-Maya, R. Solís-Vivanco, P. León-Ortiz [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2013. – Vol. 47, No. 6. – P. 755-761.
 27. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia [Text] / S. Ozgurdal, Y. Gudlowski, H. Witthaus [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 105, No. 1-3. – P. 272-278.
 28. Sensitivity of late-latency auditory and somatosensory evoked potentials to threat of electric shock and the sedative drugs diazepam and diphenhydramine in human volunteers [Text] / J.C. Scaife, J. Groves, R.W. Langley [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, No. 4. – P. 485-495.

Надійшла до редакції 22.01.15

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ З ВІКОВИМИ ТА КЛІНІКО-СОЦІАЛЬНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРШИМ ПСИХОТИЧНИМ ЕПІЗОДОМ

¹Осокіна О.І., ²Івнев Б.Б.

¹Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Красний Лиман, Україна

²Київський медичний університет УАНМ, Київ, Україна

Актуальність. Зміна картини викликаних потенціалів головного мозку характерна для шизофренії.

Мета: дослідити кореляцію між слуховими і зоровими викликаними потенціалами, старінням і соціально / демографічними характеристиками пацієнтів і клінічними симптомами психозу.

Матеріали та методи. У 46 пацієнтів з першим психотическим епізодом (шифр F2 відповідно до критеріїв МКХ-10) вивчалися зв'язки між слуховими і зоровими викликаними потенціалами головного мозку та клінічними, патофизиологічними, клініко-соціальними, демографічними та організаційними чинниками, що впливають на пацієнтів. Аналізували амплітуди і латентні періоди ранніх (P100, N100, P200) і пізніх (N200, P300, N400) компонентів викликаних потенціалів, а також час сенсомоторної реакції. Клінічне та нейропсихологічне дослідження проводилися за допомогою шкали позитивних і негативних синдромів (PANSS) і шкали оцінки порушень нейрокогнітивних функцій (GACF-CogFu).

Результати. Виявлено наявність кореляційних зв'язків P100, P300 і N400 з показниками віку початку і тривалості продромального періоду психозу, віку пацієнтів при його маніфестації, тривалості стаціонарного лікування та рівня преморбідного функціонування. Порушення реєстрації сенсорної інформації, що пов'язане з недостатністю функції уваги, виникало у випадку більш тривалого і пізнішого початку продромального періоду психозу і часу його маніфестації, а також низького рівня преморбідного функціонування пацієнтів. Ранній вік початку продромального періоду шизофренії і часу її маніфестації, і короткі терміни стаціонарного лікування корелювали з погіршенням функцій пам'яті та асоціативних процесів. В якості маркерів клінічного стану пацієнтів з першим психотическим епізодом виступали зміни викликаних потенціалів зорової

модальності. Тяжкість психопатологічної симптоматики шизофренії (вираженість позитивних симптомів) відбита в характеристиках N200, N400, P300 і часу сенсомоторної реакції, а вираженість негативних симптомів – в характеристиках комплексу P2N2.

Висновки. Найбільш важливими факторами, які впливають на когнітивні функції у хворих з FEP є: вік початку продромального періоду, тривалість від продромального періоду, вік прояву FEP, тривалість амбулаторного лікування і рівень преморбідного функціонування

Ключові слова: перший психотичний епізод, викликані потенціали головного мозку, когнітивне функціонування, сенсомоторна реакція.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ВОЗРАСТНЫМИ И КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

¹Осокина О.И., ²Ивнев Б.Б.

*¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Красный Лиман, Украина
²Киевский медицинский университет УАИМ, Киев, Украина*

Актуальность. Изменение картины вызванных потенциалов головного мозга характерно для шизофрении.

Цель: исследовать корреляцию между слуховыми и зрительными вызванными потенциалами, старением и социально-демографическими характеристиками пациентов и клиническими симптомами психоза.

Материалы и методы. У 46 пациентов с первым психотическим эпизодом (шифр F2 в соответствии с критериями МКБ-10) изучались связи между слуховыми и зрительными вызванными потенциалами головного мозга и клиническими, патопсихологическими, клинико-социальными, демографическими и организационными факторами, оказывающими влияние на пациентов. Анализировали амплитуды и латентные периоды ранних (P100, N100, P200) и поздних (N200, P300, N400) компонентов вызванных потенциалов, а также время сенсомоторной реакции. Клиническое и нейропсихологическое исследования проводились при помощи шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) и шкалы оценки нарушений нейрокогнитивных функций (GACF-CogFu).

Результаты. Выявлено наличие корреляционных связей P100, P300 и N400 с показателями возраста начала и длительности продромального периода психоза, возраста пациентов при его манифестации, длительности стационарного лечения и уровня преморбидного функционирования. Нарушение регистрации сенсорной информации, связанное с недостаточностью функции внимания, возникало в случае более продолжительного и более позднего начала продромального периода психоза и времени его манифестации, а также низкого уровня преморбидного функционирования пациентов. Ранний возраст начала продромального периода шизофрении и времени ее манифестации, и короткие сроки стационарного лечения коррелировали с ухудшением функций памяти и ассоциативных процессов. В качестве маркеров клинического состояния пациентов с первым психотическим эпизодом выступали изменения вызванных потенциалов зрительной модальности. Тяжесть психопатологической симптоматики шизофрении (выраженность позитивных симптомов) отражена в характеристиках N200, N400, P300 и времени сенсомоторной реакции, а выраженность негативных симптомов – в характеристиках комплекса P2N2.

Выводы. Наиболее важными факторами, которые влияют на когнитивные функции у больных с FEP, являются: возраст начала продромального периода, время от продромального периода, возраст проявления FEP, продолжительность амбулаторного лечения и уровень преморбидного функционирования.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, вызванные потенциалы головного мозга, когнитивное функционирование, сенсомоторная реакция.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКЛЮЗІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ СТИРАННЯМ ЗУБІВ

Жегулович З.Є.

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна
zhegulovich@gmail.com*

Рецензенти: проф. Копчак А.В., проф. Неспрядько В.П.

Актуальність. Зміни оклюзійних детермінант впливають на стабільність контактів зубів та формування направляючих для функціональних рухів нижньої щелепи. Але відсутня систематизована інформація щодо стану оклюзійних детермінант при підвищеному стиранні зубів.

Мета: аналіз оклюзійних порушень у осіб з підвищеним стиранням зубів, вивчення їх взаємозв'язку зі станом компонентів жувального апарату.

Матеріали та методи. Обстежено 76 осіб з підвищеним стиранням у віці $34,6 \pm 1,4$ років: I група ($n=47$) – особи з безперервними зубними рядами; II група ($n=29$) – особи з малими дефектами зубних рядів. Скарги пацієнтів аналізували за схемою «Оклюзійний Індекс». Для оцінки оклюзії визначали: контакти зубів при змиканні, в протрузії, лівому і правому латеротрузії; контакти центрального співвідношення щелеп; балансуєчі та гіпербалансиєчі контакти змикання при ексцентричних рухах нижньої щелепи. Використовували оклюзіографію, пакети статистичних програм NCSS 2007 (V. 07.1.20, Utah, USA).

Результати. Співвідношення контактів бічних зубів в I групі $0,77 \pm 0,02$ справа і $0,78 \pm 0,02$ зліва; в II групі $0,69 \pm 0,01$ і $0,68 \pm 0,03$ (різниця між групами на рівні $p < 0,05$). За рівнем вертикального перекриття різниця між групами з $p < 0,05$. Двосторонні балансуєчі контакти дистальних зубів визначені в протрузії у 32 осіб (68,1 %) в I групі і у 17 осіб (58,6 %) в II групі; в латеротрузії – у 26 осіб (55,3 %) в I групі і 14 осіб (48,4 %) в II групі. Фронтальна група зубів створювала контакти центрального співвідношення щелеп у 27,7 % випадків в I групі, 48,4 % в II групі. Дані контакти є передумовою для зсуву нижньої щелепи назад і компресії в суглобах. Біль при рухах нижньої щелепи виявлено у 8 осіб в I групі (17 %) і у 10 осіб в II групі (34,5 %). Клацання в суглобах було у 18 осіб (38,3 %) в I групі і у 17 осіб (58,5 %) в II групі. Патологічні ознаки більше розповсюджені в II групі, за критерієм Фішера: дискомфорт при змиканні зубів $\phi^*_{\text{емп}} = 2,782$, біль в м'язах $\phi^*_{\text{емп}} = 1,713$.

Висновки. При підвищеному стиранні зубів порушуються мікрооклюзія, контакти змикання, протрузії і латеротрузії, в залежності від стану зубних рядів. Оклюзійні порушення спричиняють функціональні порушення компонентів жувального апарату.

Ключові слова: оклюзійні детермінанти, функціональна оклюзія, оклюзійні порушення, підвищене стирання зубів.

Актуальність. Підвищене стирання зубів – швидко прогресуюче зменшення структурних елементів поверхні зубів, яке проявляється ознаками морфологічних, естетичних та функціональних порушень. Сучасними дослідженнями встановлено, що підвищене стирання зубів спостерігається в усіх вікових групах, але переважає у 35-50 років і охоплює приблизно 35 % населення, причому частіше визначається у чоловіків, ніж у жінок [1, 2].

Доведено, що при оптимальному протіканні фізіологічного стирання зменшення товщини твердих тканин зубів складає в рік від 0,034 до 0,042 мм. Під впливом різноманітних ендогенних та екзогенних факторів швидкість стирання зубів може суттєво підвищуватись. Клінічні ознаки стирання зубів, що є результатом зовнішнього впливу, суттєво відрізняються і визначаються як ерозія, абразія, аттрікція та абфракція [4, 8].

Оклюзійне підвищене навантаження вважається на даний час однією з найпоширеніших причин виникнення підвищеного стирання зубів і може носити вогнищевий та генералізований характер. Визначено, що при прямому прикусі процеси стирання твер-

дих тканин зубів протікають значно швидше, ніж при інших видах прикусів. При втраті бокових зубів фронтальні зуби сприймають підвищене і не властиве їм функціональне навантаження, внаслідок чого спостерігається підвищене стирання антагонуючих пар зубів, що залишились. До надмірного навантаження призводять помилки при протезуванні зубних рядів. Бруксизм та парафункціональні рухи нижньої щелепи формують специфічні напрямки стирання зубів. Протезування зубів твердими абразивними матеріалами може бути причиною підвищеного стирання [6, 10].

Більшість функціональних (жування, ковтання) та парафункціональних рухів (стискання, тертя) нижньої щелепи здійснюються біля міжгорбикового положення. Функціональні переміщення нижньої щелепи створюють швидкі контакти між зубами зазвичай в кінці жувального циклу. У той же час парафункціональні рухи можуть формувати пролонговані періоди форсованих контактів зубів. Надмірне навантаження на певні ділянки зубних рядів при жуванні призводить до двох типів ускладнень: вплив на пародонт і на тверді тканини зубів. Змінена

анатомічна форма зубів, як бокових, так і фронтальних, внаслідок стирання не забезпечує стабільність контактів при змиканні щелеп та направляючі для функціональних рухів [3, 9, 12, 13].

Незважаючи на чисельні підтвердження впливу оклюзії на ефективність функціонування жувально-го апарату, в літературних джерелах відсутня систематизована інформація щодо стану оклюзійних детермінант у пацієнтів з підвищеним стиранням зубів.

Мета дослідження: аналіз оклюзійних порушень у осіб з підвищеним стиранням зубів і вивчення їх взаємозв'язку зі станом компонентів жувального апарату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відібрано 76 осіб з підвищеним стиранням (41 чоловік та 35 жінок) з числа тих, що звернулись за допомогою в Стоматологічний Центр НМУ і в Інститут Прогресивних Стоматологічних Технологій (м. Київ). Середній вік відібраних становить $34,6 \pm 1,4$ роки. Визначені пацієнти мали ортогнатичний прикус, безперервні зубні ряди (I група, $n=47$) і малі дефекти зубних рядів (II група, $n=29$). Особи з середніми та великими дефектами зубних рядів виключено з дослідження у зв'язку з суттєвим порушенням стану усіх оклюзійних детермінант.

Обстеження пацієнтів здійснювалось із застосуванням загальноприйнятої схеми історії хвороби. При визначенні ознак підвищеного стирання використовувалась класифікація Молдованова [2], згідно якої проводилась оцінка фізіологічного стирання зубів у різних вікових групах, і ознаки збільшення рівня стертості зубів оцінювались як підвищений рівень стирання.

Аналіз скарг пацієнтів проводився згідно Схеми клінічного функціонального аналізу «Оклюзійний Індекс» (ОІ) [13]. Для визначення стану оклюзійних детермінант застосовували розроблений алгоритм клінічного аналізу оклюзії, який включає оцінку контактів зубів при змиканні, в протрузії та лівому і правому латеротрузійних положеннях, визначення контактів центрального співвідношення (ЦС) щелеп, а також наявність балансуєчих та гіпербалансуєчих контактів змикання при ексцентричних рухах нижньої щелепи. Клінічна оцінка контактів змикання щелеп здійснювалась за результатами оклюзіографії з використанням воскових пластинок «Воскбюгельний-02» («Стома», Україна) товщиною 0,6 мм.

Результати дослідження аналізували з використанням пакетів статистичних програм NCSS 2007 (V. 07.1.20, Utah, USA) та інтернет-ресурсу [5]. Різницю між показниками оцінювали за Хі-квадратом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічне обстеження пацієнтів з підвищеним стиранням зубів проводилось у відповідності до схеми історії хвороби. При обстеженні даних осіб з підвищеним стиранням зубів виявлено множинні реставрації, штучні коронки і мостовидні протези, які займали значну площу зубів і відтворювали анатомію оклюзійної поверхні не завжди адекватно. У 55,3 % осіб I групи визначено реставрації і у 8,5 % – коронки. У 82,8 % пацієнтів II групи визначались реставрації, у 44,8 % – штучні коронки, у 24,1 % – мостовидні протези і у 75,9 % – дефекти зубних рядів. Значна кількість осіб мала аномалії положень зубів (скупченість у фронтальній ділянці нижньої щелепи, тортоаномалії, а також аномалії зубних рядів (звуження зубних дуг).

Генералізована форма стирання характеризувалась нерівномірно розташованими фасетками стирання на робочих поверхнях. Контакти зубів при змиканні, за результатами оклюзіографії, є нерівномірними, з ділянками дезоклюзії, що розташовувались у більшості випадків несиметрично переважно на молярах, як у пацієнтів з безперервними зубними рядами, так і з малими дефектами зубних рядів. За підрахунком оклюзійних контактів, у порівнянні до норми, в I групі співвідношення між лівою і правою сторонами було відповідно: $0,77 \pm 0,02$ справа і $0,78 \pm 0,02$ зліва, без статистично значимих відмінностей. У II групі співвідношення між лівою і правою сторонами визначалося в межах $0,69 \pm 0,01$ і $0,68 \pm 0,03$ без статистичних відмінностей. Але співвідношення середніх показників між групами визначалося суттєвими відмінностями між ними ($p < 0,05$).

Змикання щелеп без участі передніх зубів було у 6 (12,8 %) осіб в I групі і у 2 осіб (6,9 %) в II групі. Повне змикання щелеп з участю фронтальної групи зубів спостерігалось у 41 особи (87,2 %) в I групі і у 25 осіб (86,2 %) в II групі. У одного пацієнта (2,1 %) в I групі і у одного (3,4 %) в II групі визначались контакти тільки на молярах і премолярах при змиканні, з відсутністю контактів на фронтальних зубах (відкритий прикус) за наявності нерівномірного генералізованого стирання фронтальних зубів в межах 1-2 ступеню.

Перекриття фронтальних зубів у досліджуваних пацієнтів суттєво варіювало. Нормальний рівень перекриття присутній був у частини пацієнтів на початкових стадіях підвищеного стирання: 19 осіб (40,4 %) в I групі і 10 (34,5 %) в II групі. Незначна частина пацієнтів різних вікових категорій з безперервними зубними рядами і пацієнти з дефектами зубних рядів мали глибоке перекриття фронтальних зубів: 7 осіб (14,9 %) в I групі і 1 особа (3,5 %) в II групі. Більша частина обстежених в обох групах мали зменшене перекриття внаслідок стирання зубів: 21 особа (44,7 %) в I групі і 18 осіб (62 %) в

II групі. Спостерігалась суттєва відмінність між групами в розповсюдженні рівня вертикального перекриття, за критерієм Хі-квадрат ($p=0,025$, $p<0,05$, відповідно). Середній рівень вертикального перекриття зубів (*overbite*) в I групі був $2,3\pm 0,01$ мм, а в II групі $2,0\pm 0,02$ мм (рис. 1). Сагітальне перекриття (*overjet*) визначалося $0,9\pm 0,01$ мм в I групі, а в II групі $0,5\pm 0,02$ мм, без статично вірогідної різниці.



Рис. 1. Ознаки перенавантаження фронтальних зубів при генералізованому підвищеному стиранні. Визначається мінімальне перекриття фронтальних зубів.

Окклюзійні контакти у пацієнтів в обох групах розташовувались на поверхнях зубів в різних положеннях – фісурно-горбиковому, на скатах горбиків, «горбик до горбика» в трансверзальному співвідношенні і «зуб до зуба» та «зуб до двох зубів» в сагітальному співвідношенні. Слід відзначити, що розповсюдженість означених контактів у групах була практично однаковою.

Протрузійне ведення у пацієнтів характеризувалось присутністю молярів і збільшенням кількості фронтальних зубів по відношенню до загальноприйнятої норми. Нормальна протрузія – співвідношення верхніх центральних різців до чотирьох нижніх різців визначено у 4 осіб (8,5 %) в I групі і у 4 осіб (13,8 %) в II групі. Збільшення контактів у протрузійній направляючій до 5-7 зубів характерно для горизонтального стирання зубів, як рівномірного так і нерівномірного, і для комбінованої форми підвищеного стирання. Визначені контакти у більшості випадків поєднувались з однобічними або двосторонніми балансуючими контактами дистальних зубів. В I групі такі контакти визначені у 32 осіб (68,1 %), а у II групі у 17 осіб (58,6 %). У осіб з прямим та відкритим прикусом протрузійне ведення визначалося на молярах, і тільки при форсованому стисканні зубів підключаються контакти фронтальних зубів. Таких клінічних випадків в I групі було 11 (23,4 %), в II групі – 8 (27,6 %).

Латеротрузія у таких осіб часто відбувалась з включенням передніх зубів. При прямому прикусі, відкритому прикусі, зворотньому перекритті зубів протрузія і латеротрузія забезпечувались дистальними зубами, при цьому передні зуби стирались

внаслідок форсованого дотискання для виконання функції жування та ін. Латеротрузійні контакти формувались за типом «іклове ведення двобічне» в I групі у 1 особи (2,1 %), і не визначалося в II групі. В більшості випадків даний стан співпадав з вертикальним стиранням фронтальних зубів. Групова направляюча функція визначалась у 4 осіб (8,5 %) в I групі і у 5 осіб (17,2 %) в II групі. Однобічно групова направляюча в I групі виявлена у 3 осіб (6,4 %) і у 4 осіб (13,7 %) II групи. Таким чином, визначено, що при підвищеному стиранні групова направляюча є найбільш поширеною, і це пов'язано, в першу чергу, зі стиранням іклів, або з їх неповним прорізуванням. Групова направляюча при підвищеному стиранні, як вертикальному так і горизонтальному, включала збільшену кількість зубів, і це можуть бути зуби від різців до молярів (рис. 2.). Частина з обстежених пацієнтів мала комбіновану направляючу – однобічно іклову направляючу, або балансуючу оклюзію. Балансуюча оклюзія суттєво поширена серед пацієнтів з підвищеним стиранням (двобічні контакти визначено у 26 осіб (55,3 %) в I групі і 14 осіб (48,4 %) в II групі; однобічно балансуючі контакти визначались у 13 осіб (27,7 %) в I групі і у 6 осіб (20,7 %) в II групі. За умов відсутності фронтального перекриття зубів контакти в латеротрузії формувались на молярах.



Рис. 2. Ліва латеротрузія у особи з генералізованим стиранням формується на збільшеній кількості зубів, включаючи фронтальні

Більшість обстежених пацієнтів мали стерті окклюзійні поверхні, що унеможливило ідентифікацію функціональних контактів на ній. І тільки при початкових формах визначались фасетки стирання, за яким можна дослідити напрямки перенавантажуючих рухів. Слід відмітити, що в деяких зубах спостерігалась болісність при змиканні і ниючий біль, також на даних зубах присутні були тріщини і сколи. Рентгенологічно біля таких зубів визначалась підвищена резорбція кістки і апікальні гранульоми. Дані симптоми в незначній кількості визначались в обох групах спостереження.

Важливим етапом в аналізі співвідношення щелеп при змиканні є визначення контактів центрального співвідношення щелеп (КЦС) і напрямків зміщення нижньої щелепи у положенні змикання.

Клінічний аналіз оклюзії в обох групах показав локалізацію КЦС на різних зубах з різним ступенем частоти. У досліджуваних групах розподіл контактів спостерігався з різною частотою на всіх функціональних групах зубів (різці, ікла, премоляри, моляри). Сковзання нижньої щелепи у положенні змикання під впливом КЦС визначено, як переднє, бокове (латеральне, медіальне), заднє, передньо-бокове, задньо-бокове, «гойдання» на премолярах.

Контакти ЦС у пацієнтів з підвищеним стиранням двобічні на молярах визначались у незначній кількості осіб: 12,8 % в I групі, і 3,4 % в II групі. Таким чином, при наявності дефектів зубних рядів фізіологічні контакти втрачаються. У той же час суттєво збільшується кількість контактів, які створюють нефізіологічні напрямки зсуву – частіше вбік, вбік і вперед, вбік і назад. Дані зміщення можуть бути причиною тертя зубів. В I групі це 23,4 % – однобічні контакти на молярах, 27,6 % на премолярах, 8,5 % на іклах. В II групі 20,7 % – контакти однобічні на молярах, 17,3 % на премолярах і 10,3 % на іклах. Фронтальна група зубів створювала КЦС в 27,7 % випадків в I групі, 48,4 % в II групі. Дані контакти є передумовою для зсуву нижньої щелепи назад. Дистальний зсув нижньої щелепи, поєднаний з втратою вертикальної оклюзійної висоти, є передумовою внутрішньосуглобових порушень [4, 13].

Визначення ознак м'язово-суглобових дисфункцій здійснювали за ОІ. Суглобові симптоми – біль при рухах нижньої щелепи, шуми в скронево-нижньощелепних суглобах, біль у ділянці суглобів – визначались у значній кількості осіб з різною частотою. Біль при рухах нижньої щелепи виявлено у 8 осіб (17,0 %) в I групі і у 10 осіб (34,5 %) в II групі. Біль у ділянці скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС) може співвідноситись як з патологією СНЩС, так і з жувальними м'язами у даній ділянці. В усіх випадках симптоми переважали в II групі. Клацання в СНЩС було достатньо поширеним серед обстежених: у 18 осіб (38,3 %) в I групі і у 17 осіб (58,5 %) в II групі. Даний симптом відчувався з різною інтенсивністю і не завжди хвилював пацієнтів. В II групі даний симптом був більш поширеним (рис. 3).



Рис. 3. Співвідношення (%) симптомів оклюзійного індексу у осіб з підвищеним стиранням (I група – з безперервними зубними рядами, II група – з малими дефектами зубних рядів).

1 – порушення жування, 2 – порушення мовлення, 3 – порушення змикання, 4 – чутливість, 5 – біль при рухах нижньої щелепи, 6 – шуми у скронево-нижньощелепних суглобах, 7 – біль у ділянці суглобів, 8 – головний біль, 9 – біль у жувальних м'язах, 10 – проблеми з поставою, 11 – естетичні негаразди, 12 – зниження висоти прикусу.

Біль в жувальних м'язах пацієнти самостійно визначали в ділянці шиї, поверхневого жувально-го м'яза та в двобрюшному м'язі. В II групі 15 осіб (51,7 %) підтверджували наявність певного дискомфорту та болю, а в I групі це визначалось у 15 осіб (31,9 %).

Естетичні негаразди підкреслювали 35 осіб (75,0 %) в I групі і 22 особи (75,0 %) у II групі. Зниження висоти прикусу визначено у 10 осіб (21,3 %) в I групі та у 5 осіб (17,2 %) в II групі.

За результатами дослідження ОІ визначено суттєві прояви показників дентальних симптомів: проблеми з жуванням, дискомфорт при змиканні, надмірна чутливість зубів. Надмірна чутливість зубів виникала періодично, або визначалась постійно, зникла на короткий час при використанні лікувальних засобів. Проблеми з мовленням визначались у незначній частині осіб, в більшості випадків – у

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів в групах за локалізацією контактів центрального співвідношення щелеп

Локалізація КЦС	Кількість пацієнтів			
	I група (безперервні зубні ряди), n=47		II група (малі дефекти зубних рядів), n=29	
	Абс.	%	Абс.	%
Моляри двобічно	6	12,8	1	3,4
Моляри однобічно	11	23,4	6	20,7
Премоляри	13	27,6	5	17,3
Ікла	4	8,5	3	10,3
Різці	13	27,7	14	48,4

осіб з дефектами зубних рядів: 5 осіб (17,2 %). По-рушення жування відмітили 23 особи (48,9 %) в I групі (з безперервними зубними рядами) і 21 особа (72,4 %), в II групі (з малими дефектами зубних рядів), що підтверджує ефект стертих поверхонь, нефункціональних відновлень і дефектів зубних рядів на виконання даної функції. Проблеми зі змиканням зубів пояснюються нестабільністю контактів на стертих поверхнях, нефункціональних відновленнях і є наслідком сковзання щелепи. Проблеми зі змиканням виникали у 19 осіб (40,4 %) в I групі і у 21 особи (72,4 %) в II групі. Надмірна чутливість зубів визначалась у осіб в обох групах: 31 (65,9 %) і 22 (75,9 %), відповідно. У всіх осіб з підвищеним стиранням виявлено рецесії і абфракції, що переважно формувались на премолярах, іклах і різцях. Такі оголення поверхні зубів, безумовно, можуть бути причиною надмірної чутливості, і, за існуючими ствердженнями, є наслідком перенавантаження. Також частина зубів, особливо верхніх центральних різців, мала тріщини і поперечні борозенки – ознаки перенавантаження.

Отримані результати вказують на незначні збільшення розповсюдження симптомів дентальних, м'язових і суглобових негараздів у пацієнтів з малими дефектами зубних рядів, без статистично значимих відмінностей між ними за критерієм Хі-квадрат ($p > 0,05$).

Проведено аналіз співвідношень відсоткових вибірок деяких позитивних ознак між групами за критерієм Фшера φ^* .

Так, відмінності між відсотковими долями позитивних ознак дискомфорту при змиканні зубів в групах осіб з підвищеним стиранням зубів визначились $\varphi^*_{\text{емп}} = 2,782$, який знаходиться в зоні значимості по відношенню до вісі значимості φ^* кутового перетворення Фішера для проаналізованих вибірок – $\varphi^* = 2,31$. Таким чином, H_0 гіпотеза відхилена і визначено, що розповсюдженість патологічних ознак переважала в II групі (рис. 4).

Достовірність відмінностей між відсотковими долями позитивних ознак надмірної чутливості зубів в групах осіб з підвищеним стиранням зубів також

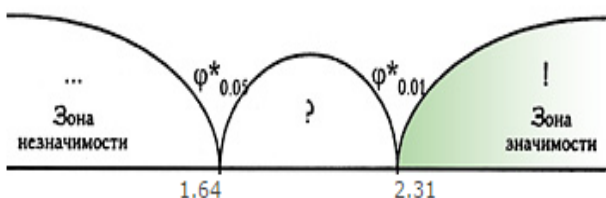


Рис. 4. Порівняльний аналіз груп осіб з підвищеним стиранням зубів за відсотковими долями позитивних ознак (I група – з безперервними зубними рядами, II група – з малими дефектами зубних рядів)

досліджено за критерієм Фішера φ^* . Вісь значимості φ^* кутового перетворення Фішера для проаналізованих за ознаками надмірної чутливості вибірок менше $\varphi^* = 1,64$. Отримане емпіричне значення $\varphi^*_{\text{емп}} = 0,923$ знаходиться в зоні незначимості: відповідно, долі осіб з вираженим ефектом не відрізняються в групах (рис. 5).

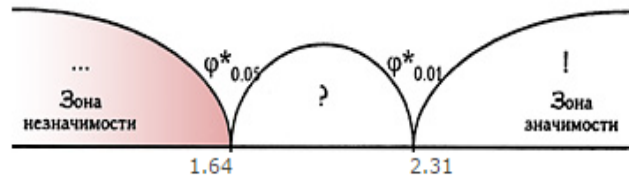


Рис. 5. Порівняльний аналіз відмінностей між відсотковими долями позитивних ознак надмірної чутливості зубів в групах осіб з підвищеним стиранням (I група – з безперервними зубними рядами, II група – з малими дефектами зубних рядів)

За усіма іншими симптомами, порівняння розповсюдженості позитивних ознак між групами отримано розташування $\varphi^*_{\text{емп}}$ в зоні невизначеності. Відповідно, H_0 відхилено для суглобових, м'язових та інших симптомів ОІ, та слід визнати наявність певних відмінностей між групами. Вісь значимості φ^* кутового перетворення Фішера для позитивних ознак болю в м'язах при пальпації знаходиться в зоні від $\varphi^* = 1,64$ до $2,31$ ($\varphi^*_{\text{емп}} = 1,713$). H_0 відхилено, тож досліджувані ознаки патології незначно відрізняються в двох групах, і показник знаходиться в межах зони невизначеності (рис. 6).

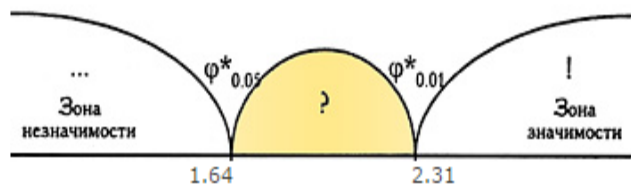


Рис. 6. Порівняльний аналіз відмінностей між відсотковими долями позитивних ознак болю в м'язах при пальпації в групах осіб з підвищеним стиранням (I група – з безперервними зубними рядами, II група – з малими дефектами зубних рядів)

За результатами проведеного дослідження встановлено суттєві зміни оклюзійних детермінант: мікрооклюзії, контактів змикання, протрузії, латеротрузії. Оклюзійні порушення при підвищеному стиранні визначались наявністю фасеток стирання різного рівня. Спостерігався певний взаємозв'язок їх зі станом оклюзійних детермінант та напрямками зміщень нижньої щелепи. Поширеність таких нефізіологічних змін, як збільшення кількості зубів в динамічній оклюзії і при ексцентричних положеннях нижньої щелепи, є передумовою виникнення

м'язово-суглобових дисфункцій, що підтверджується показниками ОІ і співпадає з результатами інших дослідників [1, 7]. Визначено також збільшення обсягу патологічних симптомів у осіб II групи, тож виникнення дефектів зубних рядів погіршує стан оклюзійних детермінант і співпадає з результатами інших дослідників [6, 8, 11]. Також пошкодження оклюзійної поверхні зубів у частини пацієнтів були наслідком карієсу і нефункціональних відновлень (реставрації, коронки, мостовидні протези, що, безумовно, впливало на змикання, стан ексцентричних контактів і динамічну оклюзію.

ВИСНОВКИ

У осіб з підвищеним стиранням порушені мікрооклюзії, контакти змикання, протрузії і латеротрузії в різному ступені у осіб з безперервними зубними рядами і осіб з малими дефектами зубних рядів.

Функціональні порушення компонентів жувального апарату більш розповсюджені в групі з малими дефектами зубних рядів, що вказує на вплив оклюзійних порушень на їх розвиток.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Логвинова Л.А. Патологическая стираемость твёрдых тканей зубов. Классификация, этиология, патогенез. Клинические проявления. Современные методы диагностики и лечения [Электронный ресурс] / Л.А. Логвинова. – М., 2013. – 15 с. Режим доступа: www.100-bal.ru/geografiya/43678/index.html
2. Мандра Ю.В. Повышенная стираемость зубов: ранние клинические проявления, морфоструктурные изменения, лечебно-профилактические методы коррекции [Текст] / Дисс. докт. мед. наук. – Екатеринбург, 2011. – 375 с.
3. Наумович С.А. Основы функциональной окклюзии [Электронный ресурс] / С.А. Наумович, С.С. Наумович, П.Л. Титов // Современная стоматология. – 2010. – № 2. Режим доступа: www.mednovosti-by/journal.aspx
4. Окклюзия и клиническая практика [Текст] / Под ред. И. Клинеберга, Р. Джагера. – М.: МЕДпрессинформ, 2006. – 199 с.
5. Онлайн калькуляторы для расчета статистических показателей, статистических критериев и решения задач по статистике [Электронный ресурс] / Режим доступа: (<http://medstatistic.ru/calculators.html>)
6. Онопа Е.Н. Распространенность деформаций зубных рядов у больных с частичным отсутствием зубов при различной степени стирания зубов [Электронный ресурс] / Е.Н. Онопа // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. Режим доступа: www.science-edu.ru
7. Смуклер Х. Нормализация окклюзии при наличии интактных и восстановленных зубов [Текст] / Х. Смуклер. – М.: Азбука, 2006. – 136 с.
8. Bartlett D. A New Look at Erosive Tooth Wear in Elderly People [Text] / D. Bartlett // JADA. – 2007. – No. 138. – P. 21S-25S.
9. Carlson G.L. Insights into occlusal problems through the use of centric relation procedures [Text] / G.L. Carlson // Northwest Dent. – 2007. – No. 2. – P. 31-34.
10. Doan P.D. The use of a diagnostic matrix in the management of the severely worn dentition [Text] / P.D. Doan, G.R. Goldstein // J Prosthodont. – 2007. – Vol. 4, No. 16. – P. 277-281.
11. Presswood R.G. Is There a Thing as a “Healthy Occlusion”? Lesson From History [Text] / R.G. Presswood, A. Toy // Primary Dental Care. – 2008. – Vol. 15, No. 2. – P. 655-669.
12. Ruiz J-L. The Three Golden Rules Of Occlusion [Electronic resource] / J-L. Ruiz // Dentistry Today. – 2011. Mode of access: www.dentistrytoday.com/occlusion/3807
13. Slavicek R. The Masticatory Organ. Function and Dysfunction [Text] / R. Slavicek – GammaMed, 2006. – P. 219-469.

Надійшла до редакції 25.03.14

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОККЛЮЗИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТЬЮ ЗУБОВ

Жегулович З.Є.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Изменения окклюзионных детерминант влияют на стабильность контактов зубов и формирование направляющих для функциональных движений нижней челюсти. Но отсутствует систематизированная информация о состоянии окклюзионных факторов при повышенной стираемости зубов.

Цель: анализ окклюзионных нарушений у лиц с повышенной стираемостью зубов и изучение взаимосвязи с состоянием компонентов жевательного аппарата.

Материалы и методы. Обследовано 76 лиц с повышенной стираемостью зубов в возрасте $34,6 \pm 1,4$ лет: I группа (n=47) – лица с непрерывными зубными рядами; II группа (n=29) – лица с малыми дефектами зубных рядов. Жалобы пациентов анализировали по схеме «Окклюзионный Индекс». Для оценки окклюзии определяли: контакты зубов при смыкании; в протрузии; в левом и правом латеротрузии; контакты центрального соотношения челюстей; балансирующие и гипербалансирующие контакты смыкания при эксцентрических движениях нижней челюсти. Использовали окклюзиографию, пакеты статистических программ NCSS 2007 (V.07.1.20, Utah, USA).

Результаты. Соотношение контактов боковых зубов в I группе $0,77 \pm 0,02$ справа и $0,78 \pm 0,02$ слева; во II группе $0,69 \pm 0,01$ и $0,68 \pm 0,03$ (отличиям между группами на уровне $p < 0,05$). По уровню вертикального перекрытия отличия между группами $p < 0,05$. Двухсторонние балансирующие контакты дистальных зубов определены в протрузии у 32 человек (68,1 %) в I группе и у 17 человек (58,6 %) во II группе; в латеротрузии – у 26 человек (55,3 %) в I группе и 14 человек (48,4%) во II группе. Фронтальная группа зубов формировала контакты центрального соотношения челюстей в 27,7 % случаев в I группе и 48,4 % во II группе. Данные контакты создают предпосылки для смещения нижней челюсти кзади и компрессии в суставах. Боль при движениях нижней челюсти выявлена у 8 человек (17 %) в I группе и у 10 человек (34,5 %) во II группе. Щелчки в суставах были у 18 человек (38,3 %) в I группе и у 17 человек (58,5 %) во II группе. Патологические признаки более распространены во II группе, по критерию Фишера: дискомфорт при смыкании зубов $\varphi_{\text{смн}}^* = 2,782$, боль в мышцах $\varphi_{\text{смн}}^* = 1,713$.

Выводы. При повышенной стираемости зубов нарушаются микроокклюзия, контакты смыкания, протрузии и латеротрузии, в зависимости от состояния зубных рядов. Окклюзионные нарушения вызывают функциональные нарушения компонентов жевательного аппарата.

Ключевые слова: факторы окклюзии, функциональная окклюзия, окклюзионные нарушения, повышенная стираемость зубов.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF OCCLUSAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH MARKED DENTAL ABRASION

Zhegulovych Z.Y.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Actuality. The occlusal determinants' changes affect the stability of dental contacts and formation of the guides for functional movements of the mandible. However, there is no organized information about the state of the occlusal factors in excessive dental abrasion.

Aim: to analyze disturbed occlusions in people with hyperabrasion of the teeth and to study the interaction with components condition of the masticatory apparatus.

Material and methods. 76 patients aged $34,6 \pm 1,4$ years suffering from marked dental abrasion were studied being divided into two groups: those with continuous dentition (1 group, $n=7$) and people with minor dentition defects (2 group, $n=29$). Patients' complaints were analyzed following the scheme «Occlusal Index». To estimate occlusion such aspects as: occlusal bite contact; in protrusion, left and right working site, centric relation contacts of jaws, balancing and hyperbalancing occlusal contacts in eccentric mandibular movements were identified. Occlusiography, statistical program packets NCSS 2007 (V.07.1.20, Utah, USA) were used for analyzing the findings obtained.

Results. Contacts relation of the posterior teeth in 1 group was $0,77 \pm 0,02$ from the right and $0,78 \pm 0,02$ from the left; in the second group – $0,69 \pm 0,01$ on the right and $0,68 \pm 0,03$ on the left (with a significant difference (Xi-square test, $p < 0,05$). In accordance with vertical overbite the difference between the groups constituted ($p < 0,05$). Bilateral balancing contacts of the distal teeth were revealed in 32 patients (68,1 %) from 1 group, and in 17 persons (58,6 %) from 2 group in protrusion; 26 persons from the first group (55,3 %) and 14 persons from the second group (48,4 %) were identified in laterotrusion (working site). The frontal group of teeth made up centric relation contacts in 27,7 % of cases in the first group and correspondingly 48,4 % of cases in the second one. These contacts can induce the displacement of the mandible backwards and compression in the joints. Mandibular pain was detected in 8 persons from the first group (17 %) and in 10 persons from the second one (34,5 %). Clicks in the joints were identified in 18 patients from the first group (38,3 %) and 17 persons from the second one (58,5 %). The pathological signs prevail upon the second group according to Fisher test: articulation discomfort ($\varphi^*_{emp} = 2,782$), and muscular pain ($\varphi^*_{emp} = 1,713$).

Conclusion. In people with marked dental abrasion microocclusion, occlusal contacts, protrusion and laterotrusion contacts become impaired depending on the dentition state. Occlusal disturbances cause functional impairments of the masticatory apparatus components.

Key words: determinants of occlusion, functional occlusion, the occlusal disturbances, excessive dental abrasion.

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БАКОВИХ СУМІШЕЙ ПЕСТИЦИДІВ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ЇХ ЛІМІТУЮЧИХ КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ САНІТАРНОГО НАГЛЯДУ

Пельо І.М., Бардов В.Г., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Антоненко А.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
i.pelo@mail.ru*

Рецензенти: проф. Яворовський О.П., проф. Гаркавий С.І.

Актуальність. В агропромисловому комплексі використовують суміші готових пестицидів – бакові суміші. Згідно з чинним законодавством, відсутні вимоги до токсиколого-гігієнічної оцінки бакових сумішей пестицидів та підходи для здійснення санітарного нагляду за їх застосуванням.

Мета: обґрунтування методологічних та методичних підходів до токсиколого-гігієнічної оцінки бакових сумішей пестицидів та встановлення їх лімітуючих компонентів для оптимізації санітарного нагляду та мінімізації потенційного ризику небезпечного впливу на здоров'я працівників і населення та зменшення пестицидного навантаження на об'єкти довкілля.

Матеріали та методи. Проведена експериментальна оцінка 15 бакових сумішей пестицидів. Оцінку небезпечності сумішей здійснювали аналогічно комбінованим препаратам за параметрами токсичності в гострому та субхронічному досліді, згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 та МР № 4263-87.

Результати. П'ять бакових сумішей належать до небезпечних сполук; 10 сумішей – до помірно небезпечних. Кумулятивні властивості сумішей при оцінці за критерієм «загибель тварин» не виражені, чотирьом сумішам властива функціональна кумуляція, про що свідчило зниження приросту маси тіла тварин. Суміші, що містили препарат Квадріс або Актеллік, спричиняли анемізуючий ефект, суміші, до складу яких входять Хлорокисид міді чи Актеллік, порушували прооксидантно-антиоксидантну рівновагу. Три суміші спричиняли гепатотоксичний ефект, чотири – чинили пошкоджуючий вплив на нирки і серце. В результаті проведених досліджень встановлено критерії, за якими визначено лімітуючі компоненти бакових сумішей пестицидів.

Висновок. Науково обґрунтовано методологічні та методичні підходи до токсиколого-гігієнічної оцінки бакових сумішей пестицидів та встановлені їх лімітуючі компоненти для оптимізації санітарного нагляду за якістю повітряного середовища.

Ключові слова: бакові суміші пестицидів, гостра токсичність, кумулятивні властивості, субхронічна токсичність, лімітуючий компонент.

Актуальність. Провідним стратегічним напрямком у галузі хімічного захисту культур є розробка та впровадження в практику сільського господарства сучасних технологій захисту рослин. Основною умовою визначення перспективи застосування рівноцінних за ефективністю та економічною доцільністю речовин є безпечність для людей і довкілля. Такі характеристики мають особливе значення при вирощуванні сільськогосподарських культур, більшість із яких не підлягає технологічній переробці [5, 6].

В агропромисловому комплексі України все частіше використовуються комбіновані препарати, які створені на основі двох-трьох діючих речовин, а також суміші готових препаративних форм, так звані бакові суміші [15]. Такий підхід дозволяє зменшити норму витрат пестицидів, скоротити кількість обробок та запобігає розвитку резистентності шкочинних агентів [1, 2].

Якщо комбіновані препарати перед впровадженням у сільськогосподарську практику проходять повну токсиколого-гігієнічну оцінку, то бакові суміші пестицидів, згідно з вимогами чинного законодавства, окремо не вивчають. Ситуація ускладнюється

тим, що до складу сумішей входять не лише діючі речовини, а й інші компоненти препаративних форм (розчинники, стабілізатори, емульгатори та ін.), які не завжди бувають інертними. За таких умов можливе потенціювання їх токсичної дії.

Разом з тим, лише незначна кількість експериментальних та медико-біологічних досліджень присвячена вивченню бакових сумішей в аспекті їх потенційної небезпечності як для людей, які контактують з ними у зв'язку з професійною необхідністю, так і для населення в цілому, зважаючи на можливість надходження в організм ряду хімічних сполук одночасно з харчовими продуктами, водою, атмосферним повітрям. Не розроблені принципи здійснення санітарного нагляду за застосуванням бакових сумішей.

Метою цієї роботи було обґрунтування методологічних та методичних підходів до токсиколого-гігієнічної оцінки бакових сумішей пестицидів та встановлення їх лімітуючих компонентів для оптимізації санітарного нагляду та мінімізації потенційного ризику небезпечного впливу на здоров'я працівників і населення та зменшення пестицидного навантаження на об'єкти довкілля.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведена експериментальна оцінка 15 бакових сумішей пестицидів (стабільного складу) із різних хімічних груп, які реально застосовуються в овочівництві у співвідношеннях, рекомендованих спеціалістами сільського господарства, з урахуванням їх біологічної активності за цільовим призначенням та фітотоксичності (табл. 1). Компоненти бакових сумішей пестицидів дозволені до застосування в Україні [11].

Дослідження проводили відповідно до [8]. Оцінку небезпечності сумішей здійснювали аналогічно комбінованим препаратам згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [12]. Оцінку кумулятивних властивостей здійснювали за критерієм «загибель тварин», а також за функціональними змінами в організмі [3, 12]. Як інтегральний показник стану організму, що відображає вплив несприятливих чинників, досліджували стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, порушення якого є раннім і чутливим показником пошкоджуючої дії пестицидів. Стан організму шурів, в першу чергу печінки – органу, в якому відбувається метаболізм і детоксикація ксенобіотиків, а також інших органів та систем оцінювали за результатами ряду гематологічних, біохімічних, патологоморфологічних і гістологічних показників.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати первинної токсикологічної оцінки досліджуваних сумішей (табл. 1) показали, що 15 сумішей за параметрами пероральної та кризьшкірної токсичності належать до 4 класу небезпечності (малонебезпечні). За ступенем подразнення шкіри суміші також мало небезпечні (4 клас небезпечності). Слизові оболонки 12 сумішей не подразнюють (4 клас небезпечності), дві суміші (№ 12 та 13) подразнюють слабо (3 клас небезпечності), одна – № 15 – за цим ефектом помірно небезпечна (2 клас небезпечності), що, ймовірно, обумовлено наявністю в сумішах препарату Актеллік.

Клас небезпечності сумішей пестицидів за параметрами інгаляційної токсичності визначали за класом небезпечності лімітуючих компонентів. Використовуючи підхід, який відповідає принципам оцінки комбінованих препаратів [12], нами встановлені інтегральні класи небезпечності сумішей. П'ять сумішей: № 2, 4, 8, 10, 14 належать до 2 класу небезпечності (небезпечні); решта 10 сумішей – до 3 класу небезпечності (помірно небезпечні).

Враховуючи результати власних досліджень та те, що до обсягу необхідних досліджень, за результатами яких здійснюють токсикологічну оцінку

пестицидів, належить вивчення їх кумулятивних властивостей [8], для подальших досліджень нами відібрані найбільш потенційно небезпечні суміші (табл. 1). Саме їх кумулятивні властивості та характер токсикодинаміки за умов субхронічної дії були вивчені на наступному етапі.

Кумулятивні властивості вивчали на щурах при щоденному, впродовж 90 днів, введенні сумішей у шлунок в дозах, що становили 1/20 частину ЛД₅₀, а при відсутності ЛД₅₀ – від максимальної дози, що досліджувалась. Такий підхід до вивчення кумулятивних властивостей відповідає вимогам, чинним в Україні [3, 12], а також не суперечить принципам GLP («доброї лабораторної практики») [16].

В субхронічному досліді всі тварини вижили. Тварини, які одержували суміші пестицидів № 4, 2, 7 та 14, були малорухливі, із скуйовдженою, тьмяною шерстю. Тварини, що зазнавали впливу інших сумішей (№ 1, 12, 13, 15), за зовнішнім виглядом достовірно не відрізнялись від шурів контрольної групи. Приріст маси тіла всіх піддослідних тварин у порівнянні з контролем був знижений. Особливо це було характерно для тварин, які одержували вище зазначені суміші. Хоча одержані дані свідчать про відсутність кумуляції при оцінці за критерієм «загибель тварин», зміни такого інтегрального показника, як маса тіла, не виключають наявності функціональної кумуляції [12].

Оцінку кумулятивних властивостей здійснювали також за критерієм «функціональна кумуляція». За інтегральними показниками стану організму, чотирьом сумішам: № 1, 2, 4 і 7 властива функціональна кумуляція, про що свідчило зниження приросту маси тіла на 100, 79, 77 і 57 %, відповідно [4].

Порівняльний аналіз результатів гематологічних досліджень показав, що характер впливу сумішей на гематологічні показники визначається належністю їх компонентів до певних хімічних груп. Найбільш істотні зміни зареєстровані у тварин, що одержували суміші № 1, 2, 4, 12, 13, 15, до складу яких входить препарат Квадріс або Актеллік. Дія цих сумішей мала протилежну спрямованість: у першому випадку спостерігався анемізуючий ефект (зниження вмісту гемоглобіну в крові на 15-30 %, $p \leq 0,05$) з тенденцією до зменшення кількості еритроцитів, у другому – збільшення кількості еритроцитів (до 32 %, $p \leq 0,05$), як наслідок стимулювання еритропоезу [10].

Суміш № 4 призводила до вираженої анемії (зниження вмісту гемоглобіну в крові до 30 %, $p \leq 0,05$), що свідчить про порушення процесу гемоглобіноутворення в кістковому мозку за типом залізодефіцитної анемії, а також до слабкої тромбоцитопенії (на 20 %, $p \leq 0,05$). Виявлений моноцитоз (збільшення на 140 %, $p < 0,05$) може свідчити про наявність прихованого гемолізу еритроцитів. Тобто спостерігалась сумація анемізуючих ефектів досліджуваних діючих речовин. При сумісному надходженні до організму

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваних сумішей пестицидів

№ суміші	Компоненти	Спів-відношення компонентів	Діючі речовини	Цільове призначення
1*	Квадріс 250 SC, к.с. + Актара 25 WG, в.г.	6:1	азоксистробін, тіаметоксам	фунгіцид інсектицид
2*	Квадріс 250 SC, к.с. + КаратеЗеон 050 CS, мк.с.	6:1	азоксистробін, лямбда-цигалотрин	фунгіцид інсектицид
3	Квадріс 250 SC, к.с. + Ширлан 500 SC, к.с.	2:1	азоксистробін, флуазінам	фунгіцид фунгіцид
4*	Квадріс 250 SC, к.с. + Хлорокисид міді, з.п.	1:4	азоксистробін, хлорокисид міді	фунгіцид фунгіцид
5	Квадріс 250 SC, к.с. + Купроксат, к.с.	1:5	азоксистробін, сульфат міді	фунгіцид фунгіцид
6	Дуал Голд 960 EC, к.е. + Бутізан 400, к.с.	0,5:10	S-метолахлор, метазахлор	гербіцид гербіцид
7*	Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. + Топаз 100 EC, к.е.	12:1	металаксил-М, манкоцеб, пенконазол	фунгіцид фунгіцид
8	Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. + Хлорокисид міді, з.п.	1:1	металаксил-М, манкоцеб, хлорокисид міді	фунгіцид фунгіцид
9	Актара 25 WG, в.г. + Превікур 607 SL, в.р.	1:20	тіаметоксам, пропамокарб гідрохлорид	інсектицид фунгіцид
10	Хлорокисид міді, з.п. + Гоал 2Е, к.е.	1:2	хлорокисид міді, оксифлуорфен	фунгіцид гербіцид
11	Фюзілад Форте 150EC, к.е.+Гезагард500FW,к.с.	1:2	флуазифоп-П-бутил, про- метрин	гербіцид гербіцид
12*	Топаз 100 EC, к.е. + Фюзілад Форте 150 EC, к.е. + Актеллік 500 EC, к.е.	1:10:10	пенконазол, флуазифоп-П- бутил, піриміфос-метил	фунгіцид гербіцид інсектицид
13*	Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. + Актеллік 500 EC, к.е.	17:10	металаксил-М, манкоцеб, піриміфос-метил	фунгіцид інсектицид
14*	Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. + Карате Зеон 050 CS, мк.с.	25:1	металаксил-м, манкоцеб, лямбда-цигалотрин	фунгіцид інсектицид
15*	Квадріс 250 SC, к.с. + Актеллік 500 EC, к.е.	6:15	азоксистробін, піриміфос-метил	фунгіцид інсектицид

Примітка. Всі 15 сумішей досліджували в обсязі первинної токсикологічної оцінки; із них 8 сумішей (*) – також за умов суб-хронічної дії (90 днів).

сумішей, які містять препарат Квадріс і Актеллік (№ 1, 2, 12, 13, 15), анемізуючий ефект був відсутній. Фосфорорганічний пестицид Актеллік викликав прискорене визрівання в кістковому мозку та надходження в кров'яне русло еритроїдних елементів, яке спостерігається також за дії інших сполук цієї групи.

Суміші, до складу яких входять препарат Хлорокисид міді або Актеллік (№ 4, 12, 13, 15), порушували проокисидантно-антиоксидантну рівновагу (відхилення в 1,7-2,1 рази), про що свідчило достовірне збільшення спонтанного і відновленого НАДФН-залежного (нікотинамідаденін-динуклеотидфосфат) накопичення ТБК-активних (тіобарбітуратової кислоти) продуктів у печінці за дії суміші № 4 – на 44 % і 38 % ($p \leq 0,05$), відповідно; № 13 – на 23 % і 27 % ($p \leq 0,05$); № 12 – на 30 % і 34 % ($p \leq 0,05$); № 15

– на 23 % і 27 % ($p \leq 0,05$). Загальна антиоксидантна активність у плазмі крові була достовірно нижчою порівняно з контролем, відповідно по сумішам – на 28 %, 20 %, 36 % і 31 % ($p \leq 0,05$) [13].

Відповідно до зниження антиоксидантної активності в плазмі крові достовірно знижувалась активність антиоксидантних ферментів – каталази та пероксидази. Саме надмірна активація вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і виснаження антиоксидантної системи зумовлює пошкодження клітин активними формами кисню. Такий стан може виникати в результаті дії різних шкочинних агентів.

Дослідження гепатотоксичної дії сумішей показали, що вказаний ефект був найбільш виражений при надходженні в організм суміші № 4, в меншій

Первинна токсикологічна характеристика сумішей пестицидів

№ суміші	ЛД ₅₀ per os мг/кг	ЛД ₅₀ per cut мг/кг	Подразнююча дія		Сенсибілі-зуюча дія	Інтегральний клас небезпечності*
			на шкіру	на слизові оболонки		
1	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3**
2	2245±450	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	2
3	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3
4	3250±527	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	2
5	5000±557	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3
6	5250±556	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3
7	5250±556	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3
8	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	2
9	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3
10	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	2
11	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	3
12	>5000	>2000	відсутня	слабка	відсутня	3
13	>5000	>2000	відсутня	слабка	відсутня	3
14	>5000	>2000	відсутня	відсутня	відсутня	2
15	>5000	>2000	відсутня	помірна	відсутня	3

Примітки: * – згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів [12]; ** – 2 клас – небезпечні, 3 клас – помірно небезпечні; ЛД₅₀ – середня смертельна доза.

мірі – № 14 та 15 і характеризувався порушенням білоксинтезуючої функції [14]. Про це свідчило достовірне зменшення в сироватці крові вмісту загального білку (на 21 %, $p \leq 0,05$) з одночасним зниженням активності холінестерази (ХЕ) (на 53 %, $p \leq 0,05$), ослабленням знешкоджуючої функції печінки (зменшення в крові концентрації сульфгідрильних груп на 28 %, $p \leq 0,05$), а також ознаками синдрому холестазу – достовірним збільшенням в сироватці крові вмісту загального холестерину (на 54 %, $p \leq 0,05$), загально-білірубину (на 41 %, $p \leq 0,05$), сечовини (на 60 %, $p \leq 0,05$), зростання активності лужної фосфатази (ЛФ) (на 52 %, $p \leq 0,05$) (рис. 1).

Про мембранотоксичну дію суміші № 4 свідчило підвищення в сироватці крові активності ферментів аланінаміно-трансферази (АЛТ) і аспаратаміно-трасферази (АСТ) (відповідно на 20 % і 105 %, $p \leq 0,05$). Ці зміни супроводжувались білковою, зернистою, жировою дистрофією гепатоцитів, гіперплазією жовчних протоків (рис. 2).

Суміші № 1, 2, 4 та 7 чинили пошкодуючий вплив на нирки, про що свідчили дистрофічні зміни в нефронах, зерниста та гіалінокрапельна дистрофія епітеліальних клітин, а також на серце, про що свідчили набряк кардіоміоцитів, міжм'язової сполучної

тканини, білкова дистрофія кардіоміоцитів (рис. 3).

Для того, щоб гарантувати безпечність застосування сумішей для здоров'я людей і довкілля, отримані результати були використані нами при встановленні лімітуючих критеріїв небезпечності та при обґрунтуванні лімітуючих компонентів, за яким необхідно здійснювати санітарний контроль якості повітряного середовища.

Здійснення контролю за вмістом в досліджуваних об'єктах (повітря робочої зони, атмосферне повітря) всіх діючих речовин препаратів, які входять до складу сумішей, потребує багато часу, економічно не вигідно, а в більшості випадків є недоцільним. Обґрунтованим є визначення за рядом критеріїв небезпечності (індивідуально для різних об'єктів дослідження) лімітуючих компонентів суміші, за якими належить здійснювати нагляд за застосуванням двох- чи багатокомпонентних сумішей пестицидів, а також комбінованих препаратів.

Визначаючи лімітуючий компонент, за яким належить здійснювати санітарний контроль повітря, брали до уваги значення таких критеріїв:

1. співвідношення препаратів у суміші, а також співвідношення діючих речовин в препаратах, що входять до складу суміші;

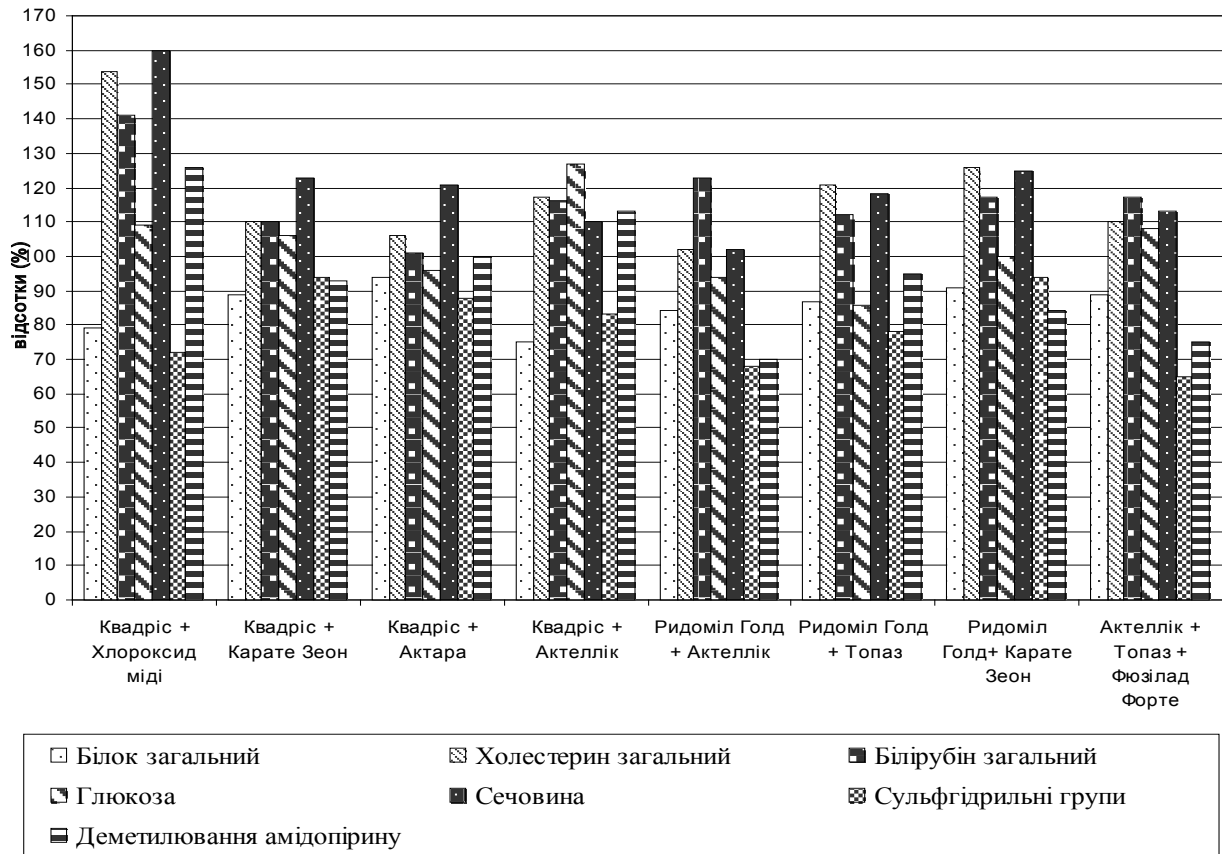
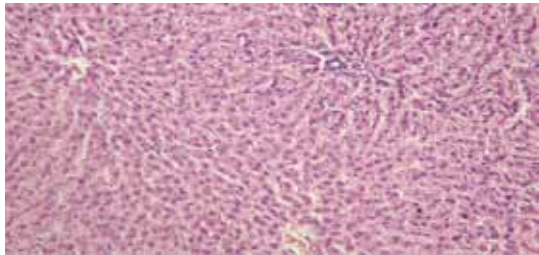


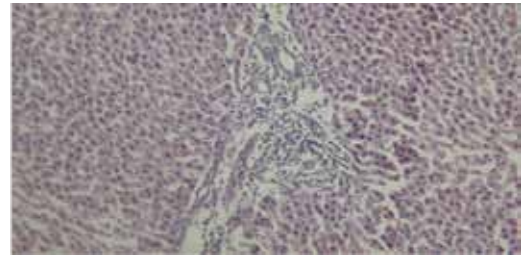
Рис. 1. Вплив сумішей пестицидів на показники функціонального стану печінки щурів за умови їх субхронічної дії (90 днів), у % до контролю.

Суміш № 4



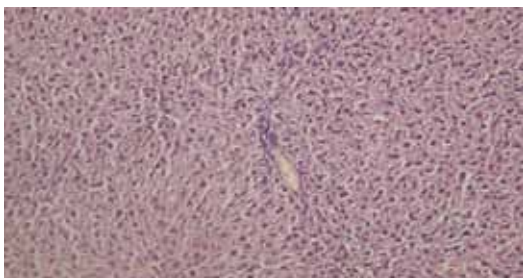
Помірна білкова та жирова дистрофія гепатоцитів, особливо в області портальних трактів

Суміш № 14

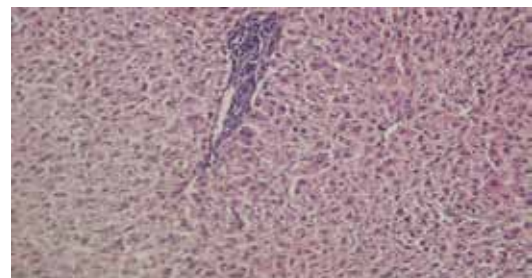


Гіперплазія жовчних протоків

Суміш № 15



Жирова дистрофія гепатоцитів

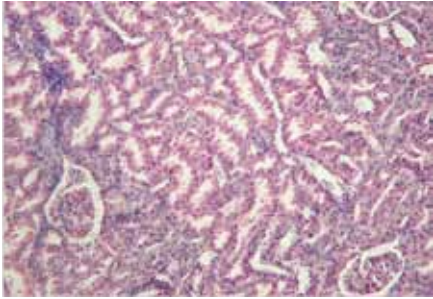


Вогнищева круглоклітинна інфільтрація перипортальної сполучної тканини

Рис. 2. Результати патоморфологічних досліджень печінки

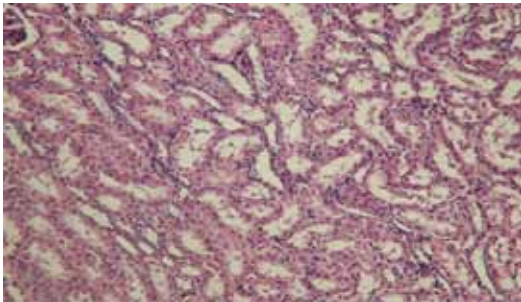
Нирки

Суміш № 4

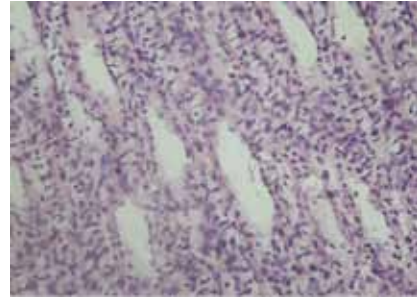


Вакуольна дистрофія епітелію всіх відділів нефрону

Суміш № 2

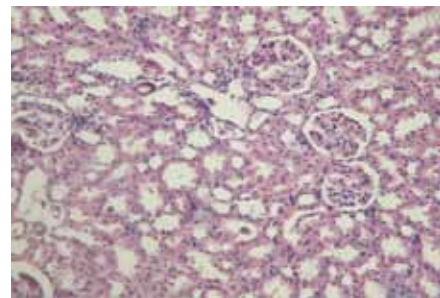


Дистрофічні зміни епітелію нефрону; диспротеїнози у вигляді зернистої і, рідше, гіаліново-крапельної дистрофії. Вогнищева десквамація епітеліальних клітин



Збільшена кількість витягнутих інтерстиціальних клітин у мозковій речовині

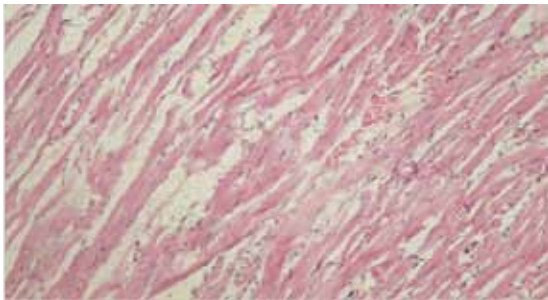
Суміш № 1



Структура ниркових клубочків без істотних змін

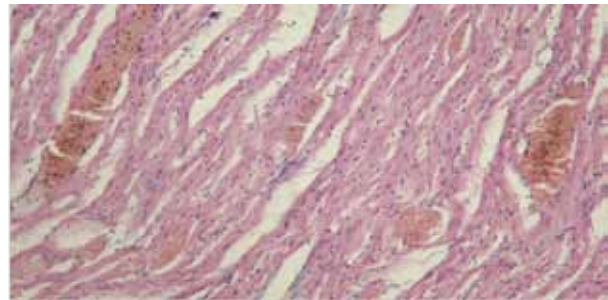
Серце

Суміш № 2



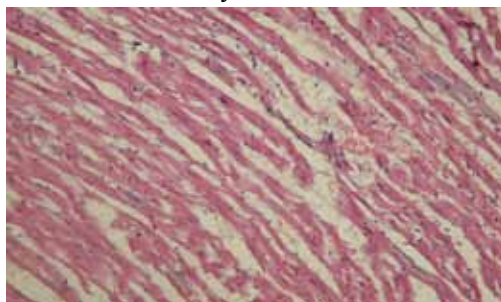
Осередкові дистрофічні зміни кардіоміоцитів, стертість поперечної смугастості. набряк кардіоміоцитів, розпушення між'язової сполучної тканини

Суміш № 1



Вогнищевий набряк і дистрофічні зміни кардіоміоцитів з підвищеною базофілією саркоплазми. Осередкове розширення просвітів і застійна гіперемія між'язових капілярів. Вогнищевий набряк між'язової стромы.

Суміш № 7



Вогнищеві дистрофічні зміни та набряк кардіоміоцитів; набряк інтерстицію

Рис.3. Результати патоморфологічних досліджень нирок та серця

2. леткість діючих речовин препаратів;
3. величину LK_{50} (середня смертельна концентрація);
4. величину порогових концентрацій діючих речовин, установлених при одноразовій чи хронічній дії в експерименті, або з допомогою розрахункових методів [9];
5. зону гострої дії (LK_{50}/lim_{ac} – поріг однократної гострої дії) – показник, який характеризує можливість гострого отруєння;
6. зону біологічної дії (LK_{50}/lim_{ch} – поріг хронічної дії);
7. величину коефіцієнта можливого інгаляційного отруєння (КМІО) – співвідношення максимально досяжної концентрації речовини в повітрі при температурі 20°C та LK_{50} ;
8. величини гігієнічних нормативів речовин в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі: гранично допустима концентрація (ГДК), орієнтовно безпечний рівень впливу (ОБРВ);
9. вираженість алергенної, шкірнорезорбтивної та подразнюючої дії;
10. співвідношення показників токсичності (LD_{50}) при надходженні препарату через шлунково-кишковий тракт і шкіру, як показник небезпечності речовини.

Нами, ґрунтуючись на результатах порівняльного аналізу фізико-хімічних, токсикологічних і за значеннями перелічених вище гігієнічних критеріїв, визначено лімітуючий компонент кожної із 15 досліджуваних сумішей, який і рекомендований для здійснення санітарного контролю за їх застосуванням (табл. 3).

Таким чином, визначені лімітуючі компоненти досліджуваних сумішей за якими необхідно здійснювати санітарний нагляд за якістю повітря робочої зони працівників, повітря над обробленою ділянкою, а також повітря в зоні можливого зносу аерозолі при обробці на межі санітарно-захисної зони.

ВИСНОВОК

Науково обґрунтовано методологічні та методичні підходи до токсиколого-гігієнічної оцінки бакових сумішей пестицидів та встановлені їх лімітуючі компоненти для оптимізації санітарного нагляду за якістю повітряного середовища, що дозволить мінімізувати потенційний ризик небезпечного впливу на здоров'я працівників і населення та зменшити пестицидне навантаження на об'єкти довкілля.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ваулина Г.И. Комплексное применение средств химизации [Текст] / Г.И. Ваулина, О.В. Тимофеев // Защита и карантин растений. – 2001. – № 9. – С. 23.

Таблиця 3

Баківі суміші пестицидів та їх лімітуючі компоненти, рекомендовані для здійснення санітарного контролю повітря

№ суміші	Лімітуючий компонент
1, 4, 5	<i>азоксистробін</i> – д.р. препарату Квадріс 250 SC
2, 14	<i>лямбда-цигалотрин</i> – д.р. препарату Карате Зеон 050 CS
3	<i>флуазінам</i> – д.р. препарату Ширлан 500 SC
6	<i>S-метолахлор</i> – д.р. препарату Дуал Голд 960 EC <i>метазахлор</i> – д.р. препарату Бутізан 400, к.с.
7	<i>манкоцеб</i> – д.р. препарату Ридоміл Голд МЦ 68 WG <i>пенконазол</i> – д.р. препарату Топаз 100 EC
8	<i>манкоцеб</i> – д.р. препарату Ридоміл Голд МЦ 68 WG
9	<i>пропамокарб гідрохлорид</i> – д.р. препарату Превікур 607 SL
10	<i>оксифлуорфен</i> – д.р. препарату Гоал 2Е, к.е.
11	<i>флуазифоп-п-бутил</i> – д.р. препарату Фюзілад Форте 150 EC
12, 15	<i>піріміфос-метил</i> – д.р. препарату Актеллік 500 EC
13	<i>піріміфос-метил</i> – д.р. препарату Актеллік 500 EC <i>манкоцеб</i> – д.р. препарату Ридоміл Голд МЦ 68 WG

Примітка: д.р. – діюча речовина

2. Екотоксикологічні особливості застосування комплексів сучасних гербіцидів в агротехнологіях вирощування зернових культур [Текст] / Л.І. Моклячук, А.М. Ліщук, Г.Д. Матусевич, О.П. Мельничук // Збалансоване природокористування. – 2015. – № 2. – С. 131-135.
3. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов [Текст] / Каган Ю.С. – К.: Здоровье, 1981. – 174 с.
4. Кумулятивні властивості та характер токсикодинаміки сумішей пестицидів, що застосовуються в овочівництві [Текст] / І.М. Пельо, С.Т. Омельчук, В.Г. Бардов [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 4 (51). – С. 19-28.
5. Лапа О.М. Довідник для дачних та індивідуальних господарств 2010-2011 [Текст] / О.М. Лапа, В.К. Термено. – К.: Дельта-дизайн, 2010. – 126 с.
6. Лапа О.М. Довідник засобів захисту рослин та удобрення для дачних та індивідуальних господарств [Текст] / О.М. Лапа. – К.: ТОВ «Новий друк», 2007. – 102 с.
7. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных [Текст] / Ред. М.Ю. Антамонов. – К., 2006. – 558 с.
8. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87] [Текст]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 210 с.
9. Методические указания по применению расчетного метода обоснования ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: МУ № 1599. – [Утв. 02.02.77] [Текст]. – М.: М-во здравоохранения СССР, 1977. – 15 с.
10. Пельо І.М. Стан показників периферичної крові щурів за субхронічної дії сумішей пестицидів, що застосовуються в овочівництві [Текст] / І.М. Пельо, С.Т. Омельчук, В.Г. Шуляк // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 4 (51). – С. 58-62.
11. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні [Текст] / упоряд. В.У. Ящук, В.М. Ващенко, Р.М. Кривошея [та ін.]. – Київ: Юнівест Медіа, 2014. – 831 с.
12. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] [Текст] // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9, Ч. 1. – С. 249-266.
13. Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі щурів за субхронічної дії сумішей пестицидів [Текст] / І.М. Пельо, О.Б. Леоненко, С.Т. Омельчук [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 3 (50). – С. 6-10.
14. Функціональний стан і структура печінки щурів за умов субхронічної дії сумішей пестицидів, що застосовуються в овочівництві [Текст] / І.М. Пельо, С.Т. Омельчук, В.Г. Бардов [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2010. – № 1. – С. 16-21.
15. Яровий Г.І. Полібакова суміш фунгіцидів в овочівництві [Текст] / Г.І. Яровий, К.П. Ковбасенко, М.В. Клокун [та ін.] // Захист і карантин рослин. – 2006. – Вип. 52. – С. 373-379.
16. U.S. FDA Good Laboratory Practice (GLP) Regulations for Non-clinical Laboratory Studies U. S. Code of Federal Regulations Title 21, Part 58. U. S. FDA [Electronic resource] U.S. Department of Health & Human Services, Food and Drug Administration. Mode of access: www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr

Надійшла до редакції 07.11.15

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БАКОВЫХ СМЕСЕЙ ПЕСТИЦИДОВ И УСТАНОВЛЕНИЕ ИХ ЛИМИТИРУЮЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ САНИТАРНОГО НАДЗОРА

Пельо И.М., Бардов В.Г., Вавриневич Е.П., Омельчук С.Т., Антоненко А.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. В агропромышленном комплексе все чаще используются смеси готовых пестицидов – баковые смеси. Согласно действующего законодательства, отсутствуют требования к токсиколого-гигиенической оценке баковых смесей пестицидов и подходам для проведения санитарного надзора за их применением.

Цель: обоснование методологических и методических подходов к токсиколого-гигиенической оценке баковых смесей пестицидов и установление их лимитирующих компонентов для оптимизации санитарного надзора и минимизации потенциального риска опасного воздействия на здоровье рабочих и населения и уменьшения пестицидной нагрузки на объекты окружающей среды.

Материалы и методы. Проведена экспериментальная оценка 15 баковых смесей пестицидов. Оценку опасности смесей проводили аналогично комбинированным препаратам по параметрами токсичности в остром и субхроническом экспериментах, в соответствии с ДСанПіН 8.8.1.002-98 и МУ № 4263-87.

Результаты. Пять баковых смесей отнесены к опасным соединениям; 10 смесей – к умеренно опасным. Кумулятивные свойства смесей при оценке по критерию «гибель животных» не выраженные, у четырех смесей выявлена функциональная кумуляция, о чем свидетельствует снижение прироста массы тела животных. Смесей, содержащих Квадрис или Актеллик, вызывали анемирующий эффект, смеси, содержащие Хлорокис меди или Актеллик, нарушали прооксидантно-антиоксидантное равновесие. Три смеси вызывали гепатотоксический эффект, четыре – повреждали почки и сердце. В результате проведенных исследований установлены критерии, по которым определены лимитирующие компоненты баковых смесей пестицидов.

Вывод. Научно обоснованы методологические и методические подходы к токсиколого-гигиенической оценке баковых смесей пестицидов и установлены их лимитирующие компоненты для оптимизации санитарного надзора за качеством воздушной среды.

Ключевые слова: баковые смеси пестицидов, острая токсичность, кумулятивные свойства, субхроническая токсичность, лимитирующий компонент.

TOXICOLOGICAL-HYGIENIC ASSESSMENT OF PESTICIDES TANK MIXTURES AND SUBSTANTIATION OF THEIR LIMITING COMPONENTS FOR OPTIMIZING THE SANITARY SUPERVISION

Pelo I.M., Bardov V.G., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Antonenko A.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. In agricultural complex ready mixtures of pesticides – tank mixtures – are increasingly used. According to current legislation there are no requirements for toxicological and hygienic assessment of tank mixtures of pesticides and approaches for the implementation of sanitary supervision of their application.

Aim: substantiation of methodological and methodical approaches to toxicological and hygienic assessment of tank mixtures of pesticides and establishment of their limiting components for optimization of sanitary supervision and minimization of potential risk of harmful effects on the health of workers and population, and reducing the pesticide load on the environment objects.

Material and methods. Experimental evaluation of 15 tank mixtures of pesticides was carried out. Hazard evaluation of mixtures was carried out similarly to combined preparations according to toxicity indices in acute and subchronic experiments, according to state standard (DSanPiN) 8.8.1.002-98 and methodical recommendations (MR) № 4263-87.

Results. Five tank mixtures have been estimated to be hazardous compounds; 10 mixtures – moderately hazardous. Cumulative properties of mixtures in evaluating by the criterion «death of animals» are not pronounced, functional cumulation is characteristic for four mixtures, as evidenced by reduction in body weight gain. The mixtures containing preparations Aktellik or Kvadrис caused anemic effect, the mixtures, which include Copper chlorine monoxide or Aktellik violated prooxidant-antioxidant balance. Three mixtures produced hepatotoxic effect, four –damaging effect on the kidneys and heart. As a result of the research there have been established criteria for determination of limiting component of pesticides tank mixtures.

Conclusion. Methodological and methodical approaches to toxicological and hygienic assessment of pesticides tank mixtures were scientifically substantiated and limiting components of these mixtures were determined, aimed at optimization of sanitary supervision of air.

Key words: pesticides tank mixtures, acute toxicity, cumulative properties, subchronic toxicity, limiting component.

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДИСФУНКЦІЇ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

¹Хайтович М.В., ¹Бичкова Н.Г., ¹Потаскалова В.С., ²Бурлака А.П.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології

імені Р.С. Кавецького НАН України, Київ

nik3061@gmail.com

Рецензенти: акад. Ширококов В.П., проф. Курченко А.І.

Резюме. У статті наведені дані літератури та результати власних досліджень з проблеми імунного запалення судин при артеріальній гіпертензії.

Незначне підвищення артеріального тиску внаслідок збільшення тону симпатичної і/або зниження парасимпатичної вегетативної нервової системи і/або підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є причиною для утворення молекулярних структур, асоційованих з небезпечними для клітини ситуаціями (*damage-associated molecular patterns* - DAMPs). У ролі DAMPs виступають мікрокристали, активні форми кисню (АФК), мітохондріальна ДНК (мтДНК) тощо.

DAMPs через Toll-подібні рецептори (зокрема TLR9) активують ефекторні клітини вродженого імунітету, внаслідок чого виникає запалення, судинна дисфункція і ремоделювання судин. Ця початкова запальна відповідь вродженої імунної системи є сигналом для адаптивної імунної системи.

Артеріальна гіпертензія сприяє диференціюванню Т-клітини у прозапальну Th1. Активовані Th1 клітини можуть у подальшому зумовлювати стабільно високий артеріальний тиск, впливаючи на судинну, ниркову і периваскулярну жирову клітковину.

Аутофагія (процес деградації внутрішньоклітинних компонентів та дисфункціональних органел) відіграє подвійну роль у контролі запалення: пригнічує базальний рівень активності інфламасоми (позбавляючись від деполіаризованих або негерметичних мітохондрій, джерел АФК і мтДНК), але також допомагає вивільненню ІЛ-1 β і ІЛ-18 (та інших алармінів) з клітин шляхом нетрадиційної аутофагозалежної секреції на самих ранніх стадіях фізіологічної активації інфламасоми у відповідь на екзогенні джерела DAMPs.

Описано протективний вплив регуляторних Т-лімфоцитів щодо розвитку жорсткості артерій при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, системне запалення, вроджений і адаптивний імунітет, аутофагія, судинна дисфункція, ремоделювання судин.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається надзвичайно актуальною медичною проблемою: близько третини дорослого населення страждає від підвищеного артеріального тиску (АТ), АГ є основним фактором ризику фатальних кардіоваскулярних ускладнень (серцевого нападу, інсульту) та ниркової недостатності.

Широко вивчаються механізми розвитку АГ, зокрема ті, що лежать в основі судинної дисфункції та подальшого ремоделювання судин.

Раніше вважалось, що гіпертензивне ураження органів-мішеней є лише результатом збільшення гідростатичного тиску на стінки судин. Останнього часу стали зрозумілими особливості реакцій вродженого імунітету, що при багатьох серцево-судинних захворюваннях мають за мету забезпечити цитопротекцію та сприяти відновленню тканин після пошкодження (при травмі або інфекції).

Доведено, що у інтактних судинах підвищений АТ викликає напруження клітин, що, у свою чергу, призводить до їх загибелі та ініціює реакцію тканин, спрямовану на видалення мертвих клітин і їх замі-

ну для відновлення гомеостазу. Отже відбувається активація як вродженої (основна роль у видаленні апоптотичних і некротичних клітин і реконструюванні пошкоджених органів), так і адаптивної відповіді імунної системи [39].

Системне запалення низької інтенсивності (мета-запалення)

Як відомо, запалення є однією із перших реакцій імунної системи на небезпеку. В останні роки використовується термін «системне запалення» [5], оскільки при цьому підвищується концентрація запальних цитокінів в циркулюючій крові і збільшується інфільтрація макрофагами периферичних тканин.

Цей запальний стан не пов'язаний із пошкодженням або втратою функції інфільтрованої тканини, що є специфічною рисою системного запалення низької інтенсивності («мета-запалення»). Доведено роль даного виду запалення у виникненні інсулінорезистентності, дисліпідемії, атеросклерозу, цукрового діабету 2 типу, АГ [23]. Причому аномальне судинне

запалення і активація системи вродженого імунітету є одним із перших кроків і ключових факторів у патогенезі АГ [26, 27].

Найбільш важливими для системи вродженого імунітету є цитокіни сімейств інтерферонів I типу, інтерлейкіни (ІЛ) – 1, 6, 12, 17 і 18, а також фактор некрозу пухлин. Крім того, при запаленні зростає рівень хемокинів (наприклад моноцитарного хемотаксичного фактора – *monocyte chemoattractant protein-1*; MCP-1), які спрямовують міграцію імунних клітин до пошкоджених тканин; а також молекул клітинної адгезії (наприклад, ICAM-1т а VCAM-1), що сприяють зв'язуванню, інфільтрації імунних клітин в судинну стінку і транслокацію до органу-мішені.

Також до маркерів внутрішньосудинного запалення відносяться активні форми кисню (АФК), нітрити, нітрати, ендотелін-1, С-реактивний білок (СРБ), причому підвищення базових рівнів СРБ спостерігається вже при слабкій запальній відповіді [7].

Відомо про роль ожиріння (особливо абдомінального) у розвитку АГ. Доведено, що резидентні імунні клітини після адипоцитів є другим за величиною клітинним компонентом жирової тканини і, таким чином, відіграють важливу роль у підтримці її гомеостазу. Ожиріння, викликане змінами в їх кількості і активності, спричиняє активацію місцевої, а пізніше і системної запальної відповіді, забезпечуючи перехід від простого ожиріння до захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, АГ та ішемічна хвороба серця [31].

Проведені нами дослідження показали, що у пацієнтів метаболічний синдром (абдомінальне ожиріння, АГ, дисліпідемія, інсулінорезистентність) асоціюється із вираженими проявами системного запального процесу, про що свідчив підвищений рівень в сироватці крові прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), СРБ та розчинних молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1) [1].

Судинне запалення призводить до дисфункції ендотелію, збільшення судинного опору, ремоделювання і судинної жорсткості [39].

Останні дослідження доводять, що запальні клітини інфільтрують і ініціюють розвиток фіброзу також і в хронічному гіпертензивному серці [20].

Регуляція мета запалення

Відома роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі АГ. Доведено, що РААС регулює процес системного запалення і тому відіграє координуючу роль у виникненні ендотеліальної дисфункції, ремоделюванні судин, оксидативному стресі (ОС), виробництві прозапальних цитокінів, синтезі молекул адгезії у судинній стінці. Ангіотензин II і альдостерон включені в ці системні ефекти, активуючи вроджені і адаптивні імунні реакції [21].

Збільшення виробництва судинами АФК (ОС) є ланкою патогенезу багатьох захворювань, у тому числі АГ. ОС є одночасно і причиною (внаслідок тканинної гіпоксії і прооксидантних ефектів катехоламінів) і наслідком АГ. Хоча окиснювальний вплив не може бути єдиним в етіології, він сприяє підвищенню АГ в присутності інших прогіпертензивних факторів.

При АГ ОС є мультисистемним явищем і впливає на серце, нирки, нервову систему, судини і імунну систему. Нами встановлено, що тяжкість АГ асоціюється із ступенем ОС і корелює зі ступенем впливу факторів ризику окисного пошкодження, зокрема електромагнітним опроміненням [4, 11].

Основним джерелом для АФК є сімейство нефагоцитарної нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (NADPH) оксидаз (NOx), у тому числі гомолог основної NADPH оксидази Nox2, а також інші Noxes, такі як Nox1 і Nox 4. У регулюванні функції ендотелію та судинного тонуусу відіграють важливу роль саме АФК Nox походження.

При АГ ОС бере участь у розвитку важливих процесів судинного ремоделювання: ендотеліальної дисфункції, запалення, гіпертрофії, апоптозу, міграції, фіброзу, ангиогенезу [37], тоді як NO і CO мають здатність модулювати підвищений тонус судин і проліферативні відповіді клітин.

Існуюча на протязі тривалого часу точка зору, що АФК шкідливі для біологічних тканин, останнім часом була поставлена під сумнів. Доведено, що адекватна стимуляція вільнорадикальних процесів в тканинах внутрішніх органів має важливе значення у їх захисті від стресорного ушкодження [3]. На клітинному рівні хронічна гіпоксія призводить до перепрограмування метаболізму мітохондрій, що забезпечує адекватне утворення АТФ і запобігає негативним наслідкам надлишкового генерування мітохондріальних АФК [34]. Також доведено, що АФК можуть служити сигнальними молекулами. АФК та радикальні форми азоту беруть активну участь у регуляції експресії генів (через мітогенетичні сигнали, активацію факторів транскрипції, включаючи NF- κ B, антиоксидантні ферменти і Bcl-2); посиленні продукції стресорних білків (білків теплового шоку, антиоксидантних ферментів тощо); стимуляції біогенезу мітохондрій і нормалізації енергетичного обміну.

Вроджена імунна відповідь

Система вродженого імунітету є системою раннього попередження організму, швидко виявляючи небезпеку і пошкодження і здійснюючи відповідь на небезпеку, у той час, як для повноцінної адаптивної відповіді потрібні дні і тижні [6].

Основні клітинні компоненти вродженого імунітету: дендритні клітини, гранулоцити, макрофаги,

опасисті клітини, і деякі субпопуляції лімфоцитів, в той час як найбільш важливі гуморальні – системи дефензину і комплементу.

Вроджене імунне розпізнавання засноване на використанні неклональних рецепторів (патерн-розпізнаючі рецептори – PRR), зокрема Toll-подібних рецепторів (TLRs).

Сигналами небезпеки для системи вродженого імунітету є не лише патогенні (бактеріальні, грибові і вірусні) стимули (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs), але також і ендогенні молекули (молекулярні структури, асоційовані з небезпечними для клітини ситуаціями), які випускаються при пошкодженні або смерті власних клітини (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). У ролі DAMPs виступають молекулярні структури, характерні для пошкоджених, апоптозних і старіючих клітин – мікрокристали, АФК, мітохондріальна ДНК (мтДНК) тощо. Ця початкова запальна відповідь вродженої імунної системи є сигналом для адаптивної імунної системи, щоб викликати більш надійний захист.

Після взаємодії з рецепторами DAMPs забезпечують виникнення запальної відповіді [35], оскільки TLRs утворюють гомо-, або гетеродімери і індують сигнальний шлях, що призводить до активації транскрипційних факторів NF-κB і AP-1, які забезпечують індукцію різних про- і протизапальних цитокінів, а також так званих молекул ко-стимуляції для активації адаптивного імунітету.

Пошкодження мтДНК при електромагнітному опроміненні є значимим фактором розвитку АГ і гіпертензивного ураження органів-мішеней [2, 9, 10, 12].

Останні експериментальні дослідження показали, що циркулюючі мтДНК через вплив на TLR9 і зменшена деоксирибонуклеазна активність можуть призводити до активації вродженої імунної системи і вносити вклад у підвищення АТ і васкулярну дисфункцію [26, 27]. Введення ODN2088 (інгібітор олігонуклеотид для TLR9) щурам із спонтанною АГ знижувало систолічний АТ, тоді як введення нормотензивним щурам ODN2395 (TLR9-специфічний CpG олігонуклеотид) підвищувало систолічний АТ і зменшувало чутливість артерій до ацетилхолінової релаксації і збільшувало чутливість до норадреналін-обумовленого впливу. Дисфункція вазореактивності була викликана підвищенням циклооксигеназної та p38 мітоген-активованої протеїнкіназної активності, підвищенням генерації АФК, зменшенням біодоступності оксиду азоту.

DAMPs, які попадають у циркуляторне русло, через нейрогуморальний вплив симпато-адреналової системи та РААС, можуть викликати підвищення периферичного судинного опору. Ці стимули призводять до ішемії, гіпоксії, сприяючи подальшому утворенню DAMPs, що активує систему вродженого

імунітету і вносять вклад в персистенування запалення [13].

На моделі (DOCA)-сіль гіпертензивних щурів показано, що селективний антагоніст комплементу C5aR попереджує кардіоваскулярне ремоделювання [20].

Циркулюючі мтДНК, які звільнились внаслідок пошкодження клітин у результаті незначного під-

Передгіпертензивні фактори: високий рівень стресу, електромагнітне опромінення, гіперактивація симпто-адреналової і/або ренін-ангіотензин-альдостеронової системи тощо

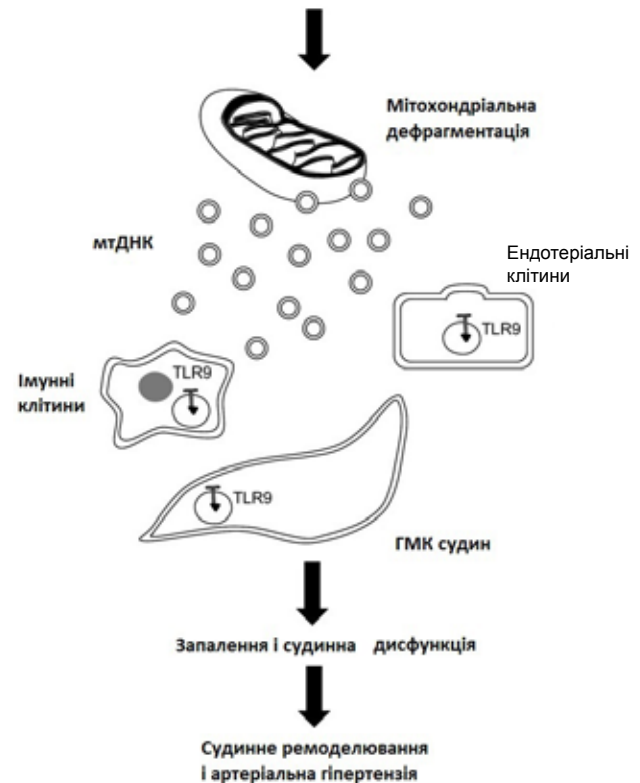


Рис. 1. Формування судинної дисфункції і гіпертензивне ремоделювання судин.

йому артеріального тиску і підвищеного загального периферичного опору, активують TLR9 в гладеньком'язових клітинах, ендотеліоцитах і імунних клітинах (моноцитах, макрофагах). В подальшому це активує позитивний зворотний зв'язок і посилює пошкодження та / або загибель клітин і розвиток судинного ремоделювання і артеріальної гіпертензії [26 в модифікації].

Адаптивний імунітет

Вроджені реакції, опосередковані моноцитами, макрофагами, дендритними клітинами і природніми кілерами, можуть сприяти запаленню або безпосередньо, або шляхом активації адаптивної імунної відповіді, через Т-лімфоцити [29].

В-клітини, CD4⁺ клітини, і CD8⁺ Т-клітини є основними ефektорами адаптивної імунної системи.

Участь адаптивної імунної системи і різних популяцій лімфоцитів у розвитку АГ була підтверджена на різних експериментальних моделях гіпертензії.

Нова концепція ролі імунітету, зокрема із залученням Т-лімфоцитів, полягає у відкритті нових терапевтичних мішеней при АГ [16].

Антиген-активовані Т клітини проліферують і продукують клони клітин, специфічних для антигену. «Неоантигени» можуть виникати внаслідок первинної гіпертензивної «травми» в результаті індукції клітинної смерті і звільнення внутрішньоклітинних антигенів, які зазвичай не визнаються імунною системою. Гіпертензивні стимули також підвищують продукцію АФК в дендритних клітинах, основна функція яких активація Т-клітин, шляхом активації НАДФН-оксидази. Продукуються цитокіни, у тому числі ІЛ-1b, ІЛ-6 і ІЛ-23, які поляризують Т-клітини для виробництва ефektorів.

Вирішальне значення для підйому АТ і розвитку пошкодження органів відіграє баланс між Th1 ефektorними та Т-регуляторними лімфоцитами (рис. 2).

АГ схиляє Т-клітини у бік фенотипу прозапальних Th1. Активовані Th1 клітини можуть потім сприяти постійному підвищенню АТ, впливаючи на судинну, ниркову і периваскулярну жирову клітковину.

Результати наших досліджень довели, що у пацієнтів із метаболічним синдромом збільшується кількість лімфоцитів CD54⁺, які експресують ICAM-1 [1].

CD8⁺ Т-клітини сприяють підйому АТ. Вважається, що CD8⁺ Т-клітини є джерелом інтерферону- γ (ІФН- γ), і що вони накопичуються в нирках при АГ. Миші, в яких недостатньо CD8⁺ Т-клітин, виявляють менш виражені гіпертензивні реакції на ангіотензин ІІ, у той час як миші, позбавлені CD4⁺ клітин, не мають аналогічного захисту [38].

З іншого боку, велике значення для підтримки серцево-судинного гомеостазу, захисту органів від підвищеного АТ має активність субпопуляції Т-регуляторних лімфоцитів, які здатні змінювати цілий спектр імунологічних реакцій і забезпечувати імунологічну толерантність. Вважається, що відхилення від норми в активності цих клітин пов'язано із сприйнятливістю до багатьох захворювань з імунною етіологією.

На моделях АГ у тварин доведено, що регуляторні Т-лімфоцити можуть пригнічувати запалення і викликати позитивні судинні ефекти [21].

Встановлено, що ІЛ-2 / анти-ІЛ-2 імунний комплекс лікування гіпертензивних мишей підвищує кількість Т регуляторних клітин і зменшує жорсткість аорти [25].

У мишей із дефіцитом ІЛ-10, важливого продукту регуляторних Т-клітин, розвивається схожий рівень АГ у відповідь на ангіотензин ІІ, але у них була більш виражена ендотеліальна дисфункція судин порівняно з мишами з підвищеною продукцією

супероксиду у відповідь на ангіотензин ІІ [19]. Призначення ІЛ-10 знижує АТ при прееклампсії [15].

Результати нашого дослідження показали суттєве зниження у сироватці крові пацієнтів із метаболічним синдромом протизапального цитокіну ІЛ-4 [1].

Наївні CD4⁺ Т-лімфоцити можуть диференціюватися в клітини, які *in vivo* та *in vitro* продукують ІЛ-17, утворюючи субпопуляцію, яка відрізняється від Th1 і Th2 типів [8]. Ця подія стала своєрідною відправною точкою, після якої Т-хелпери 17-го типу були виділені в окрему популяцію лімфоцитів і почалося активне вивчення їх ролі у патогенезі багатьох захворювань. На даний час прийнято вважати, що ця субпопуляція Т-хелперів є самостійною і, спільно з Т-хелперами 1 і 2 типу, становить сімейство Т-хелперних ефektorних клітин, що мають свої специфічні особливості на етапах диференціювання, продукції цитокінів та реалізації імунних механізмів. Для диференціації наївних Т-лімфоцитів в Th17 необхідна участь антигенів, які представляють дендритні клітини, ІЛ-6 і трансформуючого фактору росту- β (TGF β), а для стабілізації фенотипу та функції Th17 необхідна додаткова дія ІЛ-23 та ІЛ-21. В реалізації цих процесів беруть участь фактори транскрипції – нуклеарний рецептор ROR γ t і STAT3. На першому етапі під впливом TGF β /ІЛ-6 та ІЛ-1 наївні CD4⁺ Т-лімфоцити починають експресувати транскрипційний фактор ROR γ t і перетворюються в клітини-попередники Т-хелпери 17. Надалі під впливом ІЛ-21 і, особливо ІЛ-23, вони дозрівають в Т-хелпери 17. Головним індуктором/стабілізатором для Т-хелперів 17 є ІЛ-23.

Прийом ІЛ-17 підвищує систолічний АТ у мишей [33]. Th17 характеризуються продукцією інтерлейкінів-17A-17F, ІЛ-21 та ІЛ-22. Крім популяції CD4⁺ клітин, ІЛ-17 може продукуватись γ д-Т-клітинами, CD8⁺ Т-клітинами, натуральними кілерами (НК-клітинами). У певних умовах ІЛ-17 може також вироблятися опасистими клітинами, альвеолярними макрофагами і нейтрофілами. Також важливим джерелом ІЛ-17A і ІЛ-17F можуть бути В-лімфоцити, які стимульовані ІЛ-6, ІЛ-23 або TGF- β .

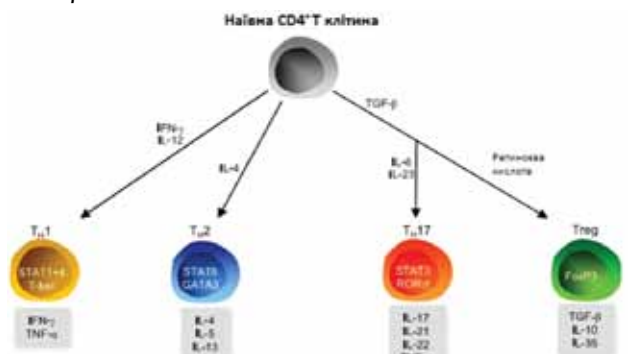


Рис. 2. Поляризація CD4⁺ клітин. Наївні CD4⁺ Т клітини поляризуються в Th1, Th2, Th17 клітини і Т-регуляторні клітини [39].

NOD-подібні рецептори (NLR) отримали свою назву за іменем перших молекул цього нового класу NOD1 і NOD2. Усього таких молекул і генів уже відомо понад 20. Деякі з цих цитоплазматичних рецепторів активуються структурними фрагментами патогенів, зокрема, після руйнування останніх всередині зараженої клітини. Наслідки передачі внутрішньоклітинного сигналу від NOD-подібних рецепторів нагадують такі для TLR: активуються сигнальні кінзи, а потім кілька сімейств транскрипційних факторів, включаючи NF-κB. Активація інших рецепторів цього сімейства призводить до збірки і активації так званих інфламасом (від *inflammation* – запалення).

Інфламасоми (ініціатори стерильного запалення) – комплекси гетеромерних цитоплазматичних протейнів з молекулярною масою до 106 Da (складається із ASC, каспаза-1 (*caspase 1*) і NLRP3 або AIM2) виступають платформами для активації як реакції на вихід K⁺ (K⁺ *efflux*) або присутність і дію DAMPs. В результаті активуються прозапальні каспази 1 або 5 (CASP1 і CASP5), в результаті чого утворюються важливі прозапальні цитокіни IL-1β та IL-18.

Аутофагія

Крім запалення, велике значення в реалізації відповіді клітини на подразник має аутофагія. Однак, аутофагія індукуює і модулює запальні реакції [32]. Завдяки своїй ключовій ролі у підтримці клітинного гомеостазу, аутофагія залучена в модуляцію клітинного метаболізму, клітинного виживання.

Активно вивчається роль аутофагії при серцево-судинних захворюваннях, таких як атеросклероз, серцева ішемія / реперфузія, кардіоміопатія, серцева недостатність та АГ [28]. Встановлено, що з недостатністю аутофагії пов'язані такі патологічні стани, як онкологічні, аутоімунні та нейродегенеративні захворювання, старіння.

Аутофагія є консервативним процесом деградації, за допомогою якого внутрішньоклітинні компоненти, у тому числі розчинні макромолекули (наприклад нуклеїнові кислоти, білки, вуглеводи і ліпіди) та дисфункціональні органели (наприклад, мітохондрії, рибосоми, пероксисоми, ендоплазматичний ретикулум) розкладаються в лізосомах.

Існує як мінімум два різних типи аутофагії – мікро- і макроаутофагія. Перший тип – аутофагія, опосередкована шаперонами (СМА, *chaperone-mediated autophagy*) дозволяє направити в лізосому для знищення окремі білкові молекули. Другий тип аутофагії пов'язаний з утворенням мембранної структури – аутофагосоми – навколо тієї частини клітини, яку передбачається знищити.

Цей процес організується складним комплексом за допомогою пов'язаного із аутофагією білка із сімейства ATG (*autophagy related protein*), (один з них

– LC3 є маркером початку аутофагії). Аутофагосоми при цьому поєднуються з лізосомами, утворюються аутолізосоми, де вміст розпадається, щоб у відповідь на вплив навколишнього середовища і клітинний стрес забезпечити енергією для виживання клітин.

Аутофагія відіграє подвійну роль в контролі інфламасоми: пригнічує базальний рівень її активності (позбавляючись від деполяризованих (ΔΨ_m) або негерметичних мітохондрій, джерел ендогенних DAMPs – АФК і мтДНК), але також допомагає вивільненню IL-1β і IL-18 (та інших алармінів, таких як HMGB1) з клітин шляхом нетрадиційної аутофагозалежної секреції на самих ранніх стадіях фізіологічної активації інфламасоми у відповідь на екзогенні джерела DAMPs.

Доведено, що рівень IL-1β та IL-18 у пацієнтів із АГ підвищений [22]. Аутосекреція (основана на аутофагії нетрадиційна секреція) дозволяє екстрацелюлярне вивільнення цитозольних протейнів, таких як IL1β і HMGB1, через процеси, контрольовані факторами ATG і GRASP. В подальшому аутофагія зберігає тонічний низької активності рівень інфламасоми [18].

Блокатор РААС валсартан поліпшував аутофагію і збільшував біогенез в мітохондріях, при цьому знижувався АТ, зменшувалась гіпертрофія лівого шлуночка [40].

Дисфункція і ремоделювання судин

Як відомо, клітини судинного ендотелію (ЕК) у природних умовах перебувають під впливом двох різних гемодинамічних сил: циклічного напруження через розтягнення стінки судини внаслідок трансмурального тиску і напруги зсуву, сили тертя, що генерується кровотоком. Напруга зсуву діє на апікальну поверхню клітин, деформуючи клітину у напрямку кровотоку; розтягнення стінки деформує клітини у всіх напрямках.

Гостра напруга зсуву *in vitro* викликає швидке ремоделювання цитоскелету і активує сигнальні каскади в ЕК, з подальшим гострим вивільненням оксиду азоту і простагліцину; активацію факторів транскрипції: NF-κB, c-fos, c-jun і SP-1; та транскрипційну активацію генів, у тому числі ICAM-1, MCP-1, тканинного фактора, отриманого із тромбоцитів фактора росту-В (*platelet-derived growth factor-B* – PDGF-B), TGF-β1, циклооксигенази-II, та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS).

При хронічній нарузі зсуву, ендотеліоцити адаптуються через структурну перебудову і сплюснення, щоб мінімізувати напругу зсуву.

Ремоделюючі зміни у великих артеріях внаслідок підвищеного АТ характеризуються розвитком судинної жорсткості (зниження реакції та еластичності) і гіпертрофічним ремоделюванням, тоді як АТ-залежне ремоделювання артерій малого калібру

є еутрофічним (внутрішнім гіпертрофічним), через збільшення товщини стінки судини.

Амортизуючі судини (такі, як аорта) забезпечують важливі буферні дії для кожного скорочення шлуночка, що покращує пульсовий тиск. Збільшення пульсової гемодинаміки внаслідок судинної жорсткості сприяє збільшенню серцевого післянавантаження, зниженню діастолічного кровотоку в тканинах і подальшому судинному ремоделюванню судин опору і пошкодженню органів [14, 30]. Ремодювання резистивних судин може призвести до зниження тканинної перфузії і органного пошкодження.

Судинна дисфункція є патологічною особливістю АГ і передгіпертензії [36]. Судинна дисфункція включає підвищення контрактильної і/або зменшення релаксаційної здатності (шляхом зміни продукції і реакції на вазоконстриктори і вазодилататори); збільшення експресії прозапальних і/або зменшення протизапальних цитокінів, клітинну смерть (апоптоз, некроз, ненормальна аутофагія); адгезію імунних клітин до ендотелію (і часткову інфільтрацію у клітинну стінку); підвищення продукції АФК, гіпертрофію гладеньком'язових клітин, проліферацію і міграцію [36].

Судинне ремоделювання є кінцевим результатом, підсумовуючи несприятливі вазомоторні події (рис.3). Судинне ремоделювання і прогресування АГ згодом за механізмом позитивного зворотного зв'язку посилює напругу зсуву і індуковані нею зміни у вигляді збільшення звуження судин і ослаблення вазорелаксації. Зрештою, новий стаціонарний стан тканинного кровотоку підтримується підвищенням АТ в результаті структурної модернізації судин, а не механізмів вазореактивності.

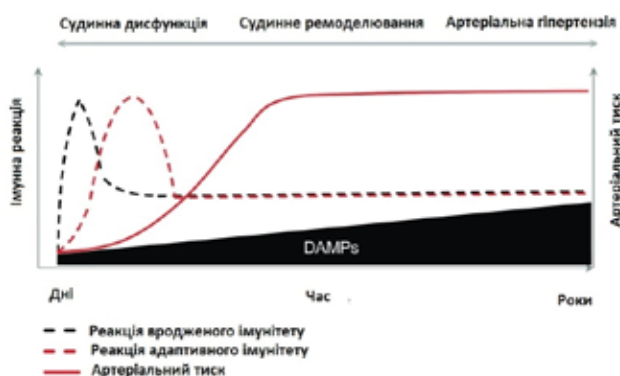


Рис. 3. Загальний внесок вроджених і адаптивних систем імунної системи в судинну дисфункцію, судинне ремоделювання і артеріальну гіпертензію.

Зміни судинної структури у відповідь на судинну дисфункцію у резистивних артеріях відбуваються швидко і можуть стати значимими через 2-3 дні після початку підвищення АТ, за тиждень може відбутись повне завершення процесу ремоделювання [24].

Після первинного рефлективного підйому АТ через наявність DAMPs в кровообігу (наприклад, ті, які виникли в результаті передгіпертензивних стимулів, таких як ангіотензин II, електромагнітне опромінення, високий рівень солі або хронічний стрес), вроджена імунна система переходить на новий рівень гомеостазу. Внаслідок постійно зростаючої концентрації DAMPs в кровообігу запускається ішемічно-індукована загибель клітин і ремоделювання судин, стабілізується АТ на високому рівні. Реагує адаптивна імунна система, відтепер TLRs та інші вроджені і адаптивні ефектори імунної системи залишаються в стані стійкої активації. Розвивається хронічне запалення, підвищується АТ разом із активацією систем регуляції [26].

Вказані механізми розвитку АГ націлюють на пошук нових мішеней та підходів в терапії. Так, доведено, що антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон в низьких дозах через послаблення системного і судинного запалення, протизапальні зміни імунних клітин судин попереджує розвиток судинної жорсткості, які спричинює збагачена жирами і вуглеводами західна дієта (ЗД). Спіронолактон запобігав виникнення під впливом ЗД порушення аорти протеїнкіназа B / eNOS сигнальним шляхом, а також негативному впливу ЗД на ендотеліозалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію. Спіронолактон поліпшував індуковане ЗД потовщення інтими і фіброз аорти [17]. Тому низькі дози спіронолактону розглядаються в якості нової профілактичної стратегії для послаблення судинного запалення, окисного стресу, ремоделювання і розвитку судинної жорсткості внаслідок надлишку споживання жирів та вуглеводів.

Таким чином, мета-запалення відіграє ключову роль у патогенезі АГ. В цьому процесі можуть брати участь і вроджені, і адаптивні імунні реакції.

Незначне підвищення артеріального тиску внаслідок збільшення тонуусу симпатичної і/або зниження парасимпатичної вегетативної нервової системи і/або підвищення активності РААС є причиною для утворення DAMPs, які через Toll-подібні рецептори забезпечують активацію ефекторних клітин вродженого імунітету. Наслідки цієї активації – запалення, судинна дисфункція і ремоделювання судин.

Первинне ремоделювання судинної стінки відбувається як пристосувальна реакція для нормалізації при посиленні напруги зсуву, хронічна напруга зсуву спричиняє неадаптивні зміни у структурі судин.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Роль цитокінів та адгезивних молекул в патогенезі системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із метаболічним синдромом (аналіз літературних даних та власні дослідження) [Текст] / С.А. Бичкова, Н.Г. Бичкова, М.В. Хайтович, О.А. Красюк // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2013. – Т. 40, № 1. – С. 135-141.
2. Пошкодження електрон-транспортного ланцюга мітохондрій клітин печінки, серця, аорти внаслідок впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону [Текст] / А.П. Бурлака, М.В. Хайтович, В.С. Потаскалова та ін. // Міжнародний психіатричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 22-27.
3. Давыдов В.В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) [Электронный ресурс] / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25-34. – Режим доступу: file:///C:/Users/khaitovych/Downloads/jnamnu_2014_20_1_5.pdf
4. Ендотеліальна дисфункція у дітей з первинною артеріальною гіпертензією [Текст] / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, В.Є. Досенко [та ін.] // Збірник доповідей наукового симпозиуму «Артеріальна гіпертензія у підлітків: проблеми та перспективи (23 березня 2011 року, м. Харків). – Харків, 2011. – С. 58-64.
5. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации [Электронный ресурс] / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2013. – Режим доступу: www.umj.com.ua.
6. Недоспасов С.А. Врождённый иммунитет и его значение для биологии и медицины [Электронный ресурс] / С.А. Недоспасов // Вестник российской академии наук. – 2013. — Т. 83, № 9. – С. 771-783. – Режим доступу: https://istina.msu.ru/media/publications/articles/405/c8f/5156759/NedospasovStranitsyi_iz_Vestnik9_13.pdf
7. Никитина В.В. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга [Электронный ресурс] / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 3 – Режим доступу: www.cytokines.ru/2011/3/Art6.php.
8. Панасюкова О.Р. Роль Т-хелперів 17 типу в імуннопатогенезі захворювань легень [Електронний ресурс] / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан. – 2015. – Режим доступу: ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/panasiukova2015.pdf.
9. Пошкодження мітохондріальної ДНК активними формами кисню у пацієнтів із серцево-судинною патологією, які працюють в умовах впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону [Текст] / В.С. Потаскалова, М.М. Селюк, А.П. Бурлака, М.В. Хайтович // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 3-4. – С. 94-98.
10. Потаскалова В.С. Закономірності патологічного впливу електромагнітного випромінювання на центральну нервову систему [Текст] / В. С. Потаскалова, М. М. Селюк, М. В. Хайтович // Архів психіатрії. – 2012. – Т. 18, №3. – С. 45-47.
11. Селюк М.М. Зміни показників добового моніторингу артеріального тиску та клініко-лабораторні дані під впливом електромагнітного випромінювання [Текст] / М.М. Селюк, В.С. Потаскалова, М.В. Хайтович // Проблеми військової охорони здоров'я / Збірник наукових праць. – 2011. – Вип. 29. – С. 204-208.
12. Окисне пошкодження мітохондріальної ДНК у хворих із захворюванням серцево-судинної системи [Текст] / М.М. Селюк, В.С. Потаскалова, М.В. Хайтович [та ін.] // Внутрішня медицина. – 2011. – № 3-4. – С. 57-61.
13. The Toll way to hypertension: role of the innate immune response [Electronic resource] / G.F. Bomfim, T. Szasz, M.H. Carvalho, R.C. Webb // Endocrinology & Metabolic Syndromes. – 2011. – Vol. 117. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
14. Aortic stiffness: current understanding and future directions [Electronic resource] / J.L. Cavalcante, J.A. Lima, A. Redheuil, M.H. Al-Mallah // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 1511-1522. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
15. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice [Electronic resource] / P. Chatterjee, V.L. Chiasson, G. Seerangan [et al.] // Am J Hypertens. – 2015. – Vol. 28. – P. 135-142. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
16. De Ciuceis C. Immune mechanisms in hypertension [Electronic resource] / C. De Ciuceis, C. Rossini, E. La Boria // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2014. – Vol. 21, No. 4. – P. 227-234. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.

17. Low-Dose Mineralocorticoid Receptor Blockade Prevents Western Diet-Induced Arterial Stiffening in Female Mice [Electronic resource] / V.G. DeMarco, J. Habibi, G. Jia et al. // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, No. 1. – P. 99-107. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
18. Deretic V. Autophagy: an emerging immunological paradigm [Electronic resource] / V. Deretic // *J Immunol*. – 2012. – Vol. 189, No. 1. – P. 15-20. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
19. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction [Electronic resource] / S.P. Didion, D.A. Kinzenbaw, L.I. Schrader [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 619-624. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
20. Inhibition of inflammation and fibrosis by a complement C5a receptor antagonist in DOCA-salt hypertensive rats [Electronic resource] / A. Iyer, T.M. Woodruff, M.C. Wu [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2011. – Vol. 58, No. 5. – P. 479-486. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
21. Kasal D.A. Angiotensin II, Aldosterone, and Anti-Inflammatory Lymphocytes: Interplay and Therapeutic Opportunities [Electronic resource] / D.A. Kasal, E.L. Schiffrin // *Int J Hypertens*. – 2012. – Vol. 21, No. 4. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
22. IL-1 β and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? [Electronic resource] / S.M. Krishnan, C.G. Sobey, E. Latz [et al.] // *Br J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 171, No. 24. – P. 5589-5602. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
23. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice [Electronic resource] / J.I. León-Pedroza, L.A. González-Tapia, E. Del Olmo-Gil [et al.] // *Cir Cir*. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
24. Martinez-Lemus L.A. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure [Electronic resource] / L.A. Martinez-Lemus, M.A. Hill, G.A. Meininger. // *Physiology (Bethesda)*. – 2009. – Vol. 24. – P. 45-57. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
25. Interleukin-2/anti-interleukin-2 immune complex expands regulatory T cells and reduces angiotensin II-induced aortic stiffening [Electronic resource] / B. Majeed, S. Tawinwung, L.S. Ebersson [et al.] // *Int J Hypertens*. – 2014. – No. 9. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
26. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension [Electronic resource] / C.G. McCarthy, S. Goulopoulou, C.F. Wenceslau [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2014. – Vol. 306, No. 2. – P. 184-196. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
27. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats [Electronic resource] / C.G. McCarthy, C.F. Wenceslau, S. Goulopoulou [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2015. – Vol. 107, No. 1. – P. 1191-30. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
28. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases [Electronic resource] / Y. Mei, M.D. Thompson, R.A. Cohen, X. Tong // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1852, No. 2. – P. 243-251. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
29. Innate immunity in hypertension [Electronic resource] / M.O. Mian, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Curr Hypertens Rep*. – 2014. – Vol. 16, No. 2. – P. 413. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
30. Mitchell G.F. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk [Electronic resource] / G.F. Mitchell // *Artery Res*. – 2009. – No. 3. – P. 56-64. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
31. Mraz M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation [Electronic resource] / M. Mraz, M. Haluzik // *J Endocrinol*. – 2014. – Vol. 222, No. 3. – P. 113-127. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
32. Modulation of inflammation by autophagy: consequences for human disease [Electronic resource] / R.T. Netea-Maier, T.S. Plantinga, F.L. Van De Veerdonk [et al.] // *Autophagy*. – 2015. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
33. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension [Electronic resource] / H. Nguyen, V.L. Chiasson, P. Chatterjee [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2013. – Vol. 97. – P. 696-704. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
34. Prabhakar N.R. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 [Electronic resource] / N.R. Prabhakar, G.L. Semenza // *Physiol Rev*. – 2012. – Vol. 92. – P. 967-1003. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
35. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns [Electronic resource] / L. Schaefer // *J Biol Chem*. – 2014. – Vol. 289, No. 51. – P. 35237-35245. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

- www.ncbi.nlm.nih.
36. Sprague A.H. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [Electronic resource] / A.H. Sprague, R.A. Khalil // *Biochem Pharmacol.* – 2009. – Vol. 78. – P. 539-552. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.
37. Touyz R.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension [Electronic resource] / R.M. Touyz, A.M. Briones // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 5-14. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
38. Oligoclonal CD8⁺T cells play a critical role in the development of hypertension [Electronic resource] / D.W. Trott, S.R. Thabet, A. Kirabo [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1108-1115. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
39. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension [Electronic resource] / U. Wenzel, J.E. Turner, C. Krebs [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 27. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
40. Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension [Electronic resource] / X. Zhang, Z.L. Li, J.A. Crane [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, No. 1. – P. 87-93. Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Надійшла до редакції 15.09.15

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСФУНКЦИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

¹Хайтович Н.В., ¹Бичкова Н.Г., ¹Потаскалова В.С., ²Бурлака А.П.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

Резюме. В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований по проблеме иммунного воспаления сосудов при артериальной гипертензии.

Незначительное повышение артериального давления вследствие увеличения тонуса симпатической и/или снижения тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы и/или повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является причиной для образования молекулярных структур, ассоциированных с опасными для клетки ситуациями (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). В качестве DAMPs выступают микрокристаллы, активные формы кислорода (АФК), митохондриальная ДНК (мтДНК) и др.

DAMPs через Toll-подобные рецепторы (в частности TLR9) активируют эффекторные клетки врожденного иммунитета, в результате чего возникает воспаление, сосудистая дисфункция и ремоделирование сосудов. Этот начальный воспалительный ответ врожденной иммунной системы является сигналом для адаптивной иммунной системы.

Артериальная гипертензия способствует дифференцировке Т-клеток в провоспалительные Th1. Активированные Th1 клетки могут затем способствовать постоянному повышению артериального давления, влияя на сосудистую, почечную и периваскулярную жировую клетчатку.

Аутофагия (процесс деградации внутриклеточных компонентов и дисфункциональных органелл) играет двойную роль в контроле воспаления: подавляет базальный уровень активности инфламмосомы (избавляясь от деполаризированных или негерметичных митохондрий, источников АФК и мтДНК), но также помогает высвобождению ИЛ-1 β и ИЛ-18 (и других аларминов) из клеток путем нетрадиционной аутофагозависимой секреции на самых ранних стадиях физиологической активации инфламмосомы в ответ на экзогенные источники DAMPs.

Описано протективное влияние регуляторных Т-лимфоцитов относительно развитию жесткости артерий при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, системное воспаление, врожденный и адаптивный иммунитет, аутофагия, сосудистая дисфункция, ремоделирование сосудов.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF VASCULAR DYSFUNCTION AND REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION (LITERATURE AND PERSONAL STUDIES' REVIEW)

¹Khaitovych M.V., ¹Bichkova N.G., ¹Potaskalova V.S., ²Burlaka A.P.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The article provides some literature data and personal studies' findings concerning the problem of vascular immune inflammation in arterial hypertension.

A slight elevation of arterial pressure induced by the tone increase or decrease of sympathetic and parasympathetic autonomous nervous system as well as increased activity of renin-angiotensin-aldosterone system is the cause of molecular structures' formation related to damage-associated molecular patterns-DAMPs for cells. Micro crystals, oxygen active forms (OAF), mitochondrial DNA (mtDNA), etc are represented as DAMPs.

Effector cells of congenital immunity are activated by DAMPs through Toll-like receptors (mainlyTLR9) provoking inflammation, vascular dysfunction and remodeling. This initial inflammatory response of congenital immune system is considered to be a signal for adaptive immune system.

Arterial hypertension contributes to T-cells differentiation into pro-inflammatory Th1. Activated Th1 cells may further a permanent raise of arterial pressure affecting vascular, renal and perivascular adipose tissue.

Autophagy (the process of intracellular components and dysfunctional organelles degradation) plays a dual role in the inflammation control: it inhibits a basal level of inflammasome activity (being saved from depolarized or non-hermetic mitochondria, OAF and mtDNA sources, however, it helps to release IL-1 β and IL-18 (and other alamines) from cells by means of nontraditional autophago-dependent secretion at the earliest stages of physiological activation of inflammasome in response to exogenous sources of DAMPs.

Protective impact of regulatory T-lymphocytes with regard to the development of artery rigidity in arterial hypertension has been described.

Key words: arterial hypertension, systemic inflammation, congenital and adaptive immunity, autophagy, vascular dysfunction, vascular remodeling.

ПРОФЕСОР ІЛЛЯ ІСАЙОВИЧ НІКБЕРГ



Відзначив 85-річний ювілей І.І. Нікберг (народився 19.11.1929) – доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки, «Відмінник народної освіти України», член Міжнародної та Української спілок журналістів, спілки українських лікарів Австралії, почесний член Української та Австралійської діабетичних асоціацій, член Міжнародної академії екології та безпеки здоров'я людини, член-кореспондент Російської академії природознавства, «Людина року – 2009» у галузі літератури та журналістики, за версією Австралійської громадської організації «Шалом».

Нікберг І.І. закінчив з відзнакою санітарно-гігієнічний факультет Київського медичного інституту у 1952 р. Працював на Донбасі лікарем-гігієністом міської санепідстанції в м. Макіївка (1952-1956), де створив лабораторію гігієни повітря. Практичну працю поєднував з науковою, підготувавши кандидатську дисертацію «Гігієнічне дослідження та досвід оздоровлення атмосферного повітря у районі пекококсового виробництва». У 1956-1964 рр. завідував лабораторією у Молдавському НДІ гігієни та епідеміології, був відповідальним секретарем Молдавського наукового товариства гігієністів, членом президії Республіканської професійної спілки медичних працівників. У 1964-1997 рр. І.І. Нікберг викладав у КМІ–НМУ ім. О.О. Богомольця, а в 1996-2000 рр. – у Київському медичному інституті Української асоціації народної медицини, у яких пройшов шлях від асистента кафедри комунальної гігієни до завідувача кафедри гігієни та екології людини. У докторській дисертації «Прогнозування та профілактика геліометротропних реакцій при серцево-судинних захворю-

ваннях» дослідив впливи геліогеофізичних, метеорологічних і синоптичних факторів на виникнення та перебіг серцево-судинних захворювань. У 1966 і 1968 рр. організував дві Всесоюзні конференції з питань лікарняної гігієни.

Нікберг І.І. понад 25 років керував циклами підвищення педагогічної кваліфікації викладачів гігієни. Велику увагу приділяв науковій роботі студентів: понад 50 студентів, вперше залучених І.І. Нікбергом до наукового гуртка, згодом стали кандидатами та докторами наук, професорами, деканами, очолили відділи та лабораторії наукових установ, кафедри медичних інститутів.

Нікберг І.І. добре відомий своєю громадською діяльністю у галузі профілактичної діабетології, був ініціатором створення та першим головою Українського товариства сприяння хворим на діабет, віце-президентом Української діабетичної асоціації, редактором двох діабетичних журналів.

Після виходу на пенсію, за сімейними обставинами, І.І. Нікберг у 2000р. переїхав до Австралії, де у співдружності з вченими України продовжує активну творчу діяльність й, зокрема, як популяризатор медичних знань. Фахівцям добре відомі результати його наукових досліджень з питань медичної космометеорології, лікарняної гігієни, історії медицини, гігієни навколишнього середовища, індивідуальної гігієни, профілактичного діабетології. Він є автором чи співавтором 620 наукових та науково-популярних публікацій, з яких 25 книг та підручників. Тільки за період перебування в Австралії написав 6 книг та 150 статей. Серед найбільш важливих книжкових видань – «Гелиометротропные реакции человека» (1986), «Ионизирующая радиация и здоровье» (1989), «Гигиена больниц» (1993), «Сахарный диабет – советы больному» (1996), підручники «Радіаційна гігієна» (1999), «Загальна гігієна та екологія людини» (2001), «Беседы о здоровье и здоровом образе жизни» (2009), «Медицинский самоконтроль больного диабетом» (2012), «Очерки профилактической медицины» (2014).

Багаторічна плідна діяльність професора І.І. Нікберга отримала достойне професійне та громадське визнання: його нагороджено 6 державними медалями.

Його надзвичайно високі самоорганізованість та працездатність, бажання та здатність творити добро іншим людям заслуговує глибокої поваги та є прикладом для наслідування. Бажаємо шановному Іллі Ісайовичу здоров'я, творчого довголіття, наснаги!

*Печковський К.Є.,
к. мед. н., асистент кафедри терапевтичної
стоматології НМУ імені О.О. Богомольця*