

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (15)
2010

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Академія медичних наук України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін,
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, В. Г. Дубініна,
О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
Д. Д. Зербіно (Львів), В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Кліссарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса),
М. Д. Тронько (Київ), Чіттур Мохаммед Хабібупулла (Індія),
Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (15) 2010

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(0482) 723-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 19.03.2010.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1365.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА ЦИТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СИСТЕМ $Cu^{2+} - AscH$, $Cu^{2+} - AscH -$ O-PHENANTHROLINE О. І. Доценко, О. О. Драгущенко, В. А. Доценко	4
ВПЛИВ СПІРУЛІНИ НА ПРОЦЕС ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КСЕНОМАТЕРІАЛУ У М'ЯЗОВІ ТКАНИНИ Н. Т. Кліменкова, Л. М. Карпов, Є. О. Прокопчук, С. Г. Каракіс, Т. М. Григоренко	8
ВПЛИВ ВІТАСОЛОВОЇ МАЗІ НА СЛИНОВИДІЛЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ У ЩУРІВ Л. С. Кравченко, Г. М. Солоденко, С. В. Щербаков, Н. М. Новікова, С. О. Бас	11
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко	14
ВПЛИВ ТИЛОРОНУ НА РІВЕНЬ ФНП- α , ІФН- γ ТА ІЛ-10 У ТКАНИНАХ МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін	17



Одеса
Одеський медуніверситет
2010

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

Оригінальні дослідження

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ЭКЗОГЕННОГО И ЭНДОГЕННОГО ГЕНЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДИФТЕРИЕЙ И. Ю. Багмут, А. В. Аполонина, А. С. Подорожная	21
ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ГІПОЕСТРОГЕНЕМІЧНОЮ ШКІРОЮ ЗА РІЗНИХ УМОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ О. В. Єрофєєва	25
ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ О. М. Каланжова	31
ОЦІНКА ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ТЕРНОПОЛЯ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ О. Є. Федорців, Н. Б. Галіяш	34
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ М. В. Шостак, Ю. Ю. Петровський	38

Нові медико-біологічні технології

ОДНОФОТОННА ЕМІСІЙНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ І РОЛЬ В ОНКОЛОГІЇ О. В. Щербіна	45
---	----

Огляди

ВТОРИННА ДИСПЛАЗІЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПРИ ДИТЯЧОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ПАРАЛІЧУ М. А. Годзієв, А. В. Пчеляков	50
ВПЛИВ ВРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ, РОЗВИТОК СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ПСИХОМОТОРНИЙ РОЗВИТОК ДИТИНИ В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, В. Г. Марічереда, М. В. Дубковська	55
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗІ ПОРОКІВ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ В. М. Запорожан, М. Ю. Голубенко, О. В. Бондар	59

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ
НА ПЕРЕБІГ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

С. С. Шаталюк, Ф. І. Костев 64

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»

..... 69

УВАГА!

Починаючи з нинішнього року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським державним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подасмо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський державний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський державний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валиховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 4 від 17.12.2009 р.*

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

© Досягнення біології та медицини, 2010

УДК 576.32/36:57.044

О. І. Доценко, канд. хім. наук, доц.,
О. О. Драгущенко,
В. А. Доценко

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА ЦИТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СИСТЕМ Cu^{2+} — AscH , Cu^{2+} — AscH — O-PHENANTHROLINE

Донецький національний університет

Вступ

Здатність активних форм кисню (АФК) ефективно окиснювати нуклеїнові кислоти і білки та виявляти тим самим цитотоксичну дію запропоновано використовувати у протипухлинній терапії. В останні роки як нові протипухлинні препарати запропоновані бінарні каталітичні системи, що включають органокомплекси перехідних металів у комбінації з аскорбіновою кислотою. Вважають [1; 2], що компоненти таких систем можуть селективно нагромаджуватися в пухлинах і генерувати вільні радикали, що спричинюють загибель клітин.

Таким чином, метою роботи було дослідження цитотоксичності прооксидантних систем, здатних генерувати перекис водню. У зв'язку з тим, що в еритроцитах певний рівень H_2O_2 визначається співвідношенням активностей ферментів супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, порушення редокс-балансу клітин оцінювали за змінами активності цих ферментів в умовах окисного стресу, спричиненого спільною присутністю іонів міді, аскорбінової кислоти та хелатуючого агента о-фенантроліну.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували периферичну кров практично здорових донорів однієї статі та приблизно одного віку.

Еритроцити тричі відмивали центрифугуванням із Na-фосфатним буфером (0,015 моль, рН 7,4), що містив 0,15 моль NaCl (буферний розчин 1). Відмиті від плазми й упаковані еритроцити ресуспендували у цьому ж буфері. Еритроцити інкубували протягом 5 год при 25 °С у окисних середовищах наступного складу: система 1 — аскорбінова кислота (AscH) $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, Cu^{2+} — $5,3 \times 10^{-6}$ моль/л, буфер 1; система 2, крім компонентів середовища 1, містила о-фенантролін (o-phen) у концентрації $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Кількість еритроцитів у середовищі інкубування підтримували на рівні, відповідному вмісту гемоглобіну 2,1–2,6 мг/мл. Через певні інтервали часу проби відмивали центрифугуванням з Na-фосфатним буфером (рН 7,4), після чого відмиті еритроцити ресуспендували у вихідному об'ємі буфера 1.

Активність ферментів антирадикального захисту (АРЗ) визначали у гемолізатах еритроцитів. Гемоліз проводили на хо-

лоді протягом 10 хв після додавання до аліквоти суспензії 0,01%-го розчину сапоніну в 0,01 М Na-K-фосфатному буфері (рН 7,4). Активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1.) визначали за методом [3] та розраховували за відсотком гальмування реакції автоокиснення кверцетину, зарахованому до кількості гемоглобіну у пробі (мг).

Активність каталази (КФ 1.11.1.6) визначали за утилізацією перекису водню (H_2O_2). Кількість H_2O_2 визначали за допомогою Fox-реактиву [4]. За активність ферменту брали кількість мікромоль субстрату (H_2O_2), перетвореного ферментом за одиницю часу (хв), розрахованого на 1 мг гемоглобіну (Hb) у пробі. Загальну каталазну активність визначали у гемолізатах еритроцитів, а активність мембранозв'язаної каталази — з використанням інтактних клітин. Оцінку вмісту перекису водню у системах Cu^{2+} — AscH , Cu^{2+} — AscH — o-phen, у середовищі інкубування та в еритроцитах оцінювали також за допомогою Fox-реактиву.

Активність глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) визначали за методом [5] і виражали в мікромольях окисненого

відновленого глутатіону (GSH) на 1 мг Hb за 1 хв.

Вміст гемоглобіну в еритроцитах визначали геміглобінціанідним уніфікованим методом.

Вплив окисного середовища вищезазначеного складу досліджувався не менше ніж у трьох повторах експерименту. При побудові залежностей, що будуть наведені нижче, використовувалися усереднені дані. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в програмі Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження системи Cu^{2+} — AscH показало, що вміст H_2O_2 збільшується з часом і досягає $(43,69 \pm 1,05)$ мкмоль/л через 5 год від початку реакції. У системі 1 прооксидантна роль AscH описується реакцією відновлення Cu^{2+} до Cu^+ у водному середовищі з константою швидкості $3,5 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Іони Cu^+ можуть брати участь у реакціях Габера — Вейсса і Фентона (константа швидкості $4,7 \cdot 10^3 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, тимчасом як для аналогічної системи з Fe^{2+} — $76 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$), що приводить до утворення АФК, зокрема гідроксил-радикалів ($\bullet\text{OH}$) і регенерації іонів Cu^{2+} . Теоретично подібний цикл може тривати нескінченно.

Введення в систему Cu^{2+} — AscH о-фенантроліну в 2–2,5 рази збільшує вміст H_2O_2 у системі протягом першої години реакції порівняно з системою Cu^{2+} — AscH. Потім продукція H_2O_2 знижується, однак залишається вищою, ніж у системі Cu^{2+} — AscH. Показано [6], що в умовах надлишку о-фенантроліну й у присутності аскорбату як відновника іони міді утворюють переважно комплекси складу $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$, які мають унікальну властивість каталізувати реакції окиснення молекулярним киснем. Механізм реакції включає координацію субстрату, що окиснюється, і кисню в аксіальних положеннях комплексу металу з проміжним утворенням потрібного комплексу. При цьому полегшується активація молекулярного кисню та прискорюється реакція окиснення. Очевидно, що нагромадження H_2O_2 у системі AscH — Cu^{2+} — о-phen прискорюється наявністю каталізатора, а лімітується кількістю субстрату реакції, тобто аскорбінової кислоти, що нами і зареєстровано.

Таким чином, у розчині досліджувані системи дійсно дуже ефективно генерують АФК. Далі простежимо, чи так ефективно ці системи генерують АФК усередині клітини.

Отримані залежності динаміки генерації внутрішньоклі-

тинного H_2O_2 (рис. 1, а) свідчать про те, що внутрішньоклітинний окисний стрес розвивається через 15–20 хв після внесення еритроцитів у системи 1 і 2. Цей стрес зумовлений в основному потоком у клітину перекису водню, що утворюється в середовищі інкубування. На це вказує: по-перше, зниження концентрації H_2O_2 у позаклітинному середовищі (рис. 1, б), по-друге, низький рівень активності СОД, що каталізує реакцію дисмутації супероксиданіон-радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$) з утворенням H_2O_2 (рис. 2, а, б, залежність 1) і досить високий рівень активності каталази (див. рис. 2, а, б, залежність 2). Через 30 хв вміст внутрішньоклітинного перекису водню стрімко знижується до контрольного рівня (див. рис. 1, а), а у системі 2 стає навіть нижчим за контроль. За часом різке падіння вмісту внутрішньоклітинного H_2O_2 збігається зі стрімким ростом активності ГП (рис. 3, б), що відіграє значну роль у нейтралізації перекису водню й адаптації клітин до дії стрес-фактора. Зі збільшенням часу інкубування еритроцитів у системах 1 і 2 динаміка внутрішньоклітинного та позаклітинного нагромадження H_2O_2 суттєво відрізняється, у зв'язку з чим ці системи згодом обговорюватимуться окремо.

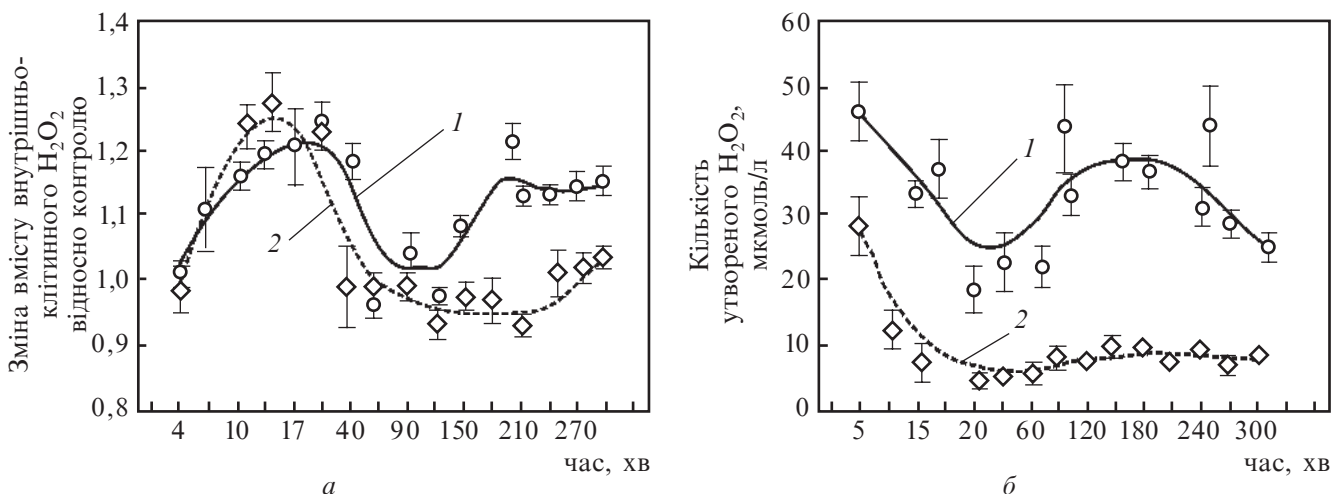


Рис. 1. Динаміка нагромадження H_2O_2 у внутрішньоклітинному (а) та позаклітинному (б) середовищах під дією систем AscH — Cu^{2+} (1) і AscH — Cu^{2+} — о-phen (2)

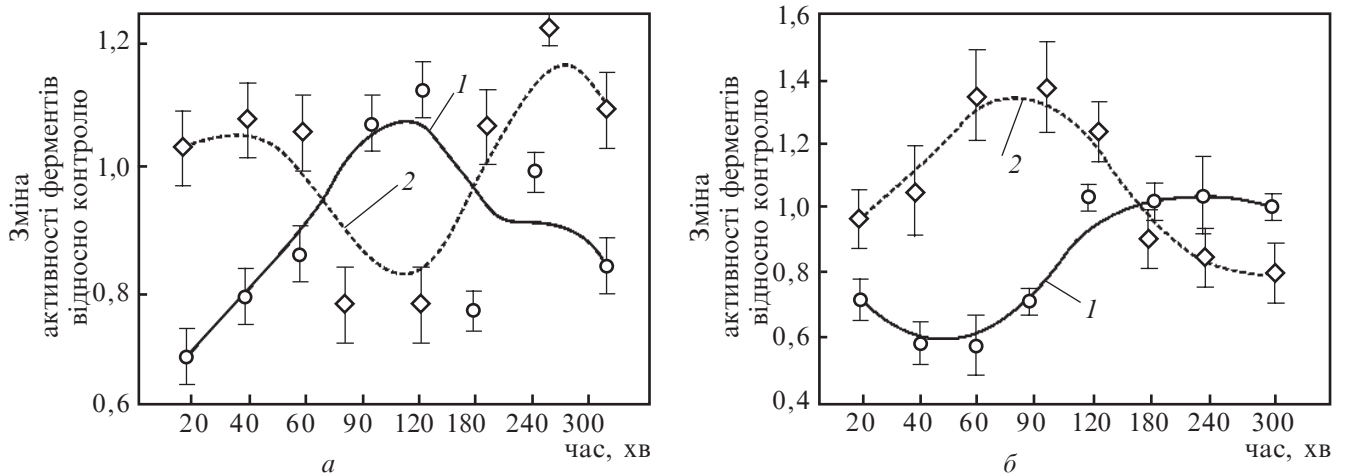


Рис. 2. Протифазна зміна активностей СОД (1) і мембранно-зв'язаної каталази (2) в системах: а — AscH — Cu²⁺, б — AscH — Cu²⁺ — o-phen

Через 150 хв від початку експерименту в еритроцитах, що знаходилися під впливом системи 1, знову реєструється окисний стрес. Це вказує на зниження здатності редокс-системи клітин стримувати потік екзогенного перекису водню, хоча за рівнем ендогенних АФК, близьких до контролю, еритроцити ще не пошкоджені. Слід зазначити, що зміна активності СОД має високу вірогідну зворотну кореляцію з внутрішньоклітинним вмістом H₂O₂ (r = -0,72) та позитивну (r = 0,75) із вмістом H₂O₂ у середовищі інкубування. Порівнюючи зміну активностей СОД і каталази в системі AscH — Cu²⁺ легко помітити, що активності мембранно-зв'язаної каталази та СОД змінюються протифазно (див. рис. 2,

а). Відомо, що для багатьох ферментів, у тому числі й для супероксиддисмутази й каталази, характерне явище перехресної регуляції активності. Для каталази супероксидний аніон-радикал є негативним ефектором, а H₂O₂ позитивним, для СОД — навпаки.

Цитотоксична дія системи AscH — Cu²⁺ перш за все знаходить своє відображення в інактивації цитоплазматичної фракції каталази, що впливає на загальну каталазну активність еритроцитів. Протягом 90 хв активність цитоплазматичної каталази еритроцитів системи 1 знижується на (60,0 ± 14,7) %, а в кінці експерименту це падіння становило (80,6 ± 8,6) % (див. рис. 3, а). Відомо [7], що цитоплазматична каталаза бере без-

посередню участь у процесах окиснення гемоглобіну. Істотне зниження її активності вказує на стан гострої клітинної гіпоксії. Існує думка про те, що відновлення перекису водню може служити додатковим джерелом молекулярного кисню. Розкладання H₂O₂ до O₂ і води в каталазній або пероксидазній реакції відбувається з викидом вільної енергії електронів, кінцевим акцептором яких є молекулярний O₂, що використовується у легенях на окиснення гемоглобіну або дифундує в плазмі для компенсації гіпоксії в тканинах.

В еритроцитах, що інкубувалися у системі 2, через 1 год від початку експерименту кількість внутрішньоклітинного перекису не змінюється й утриму-

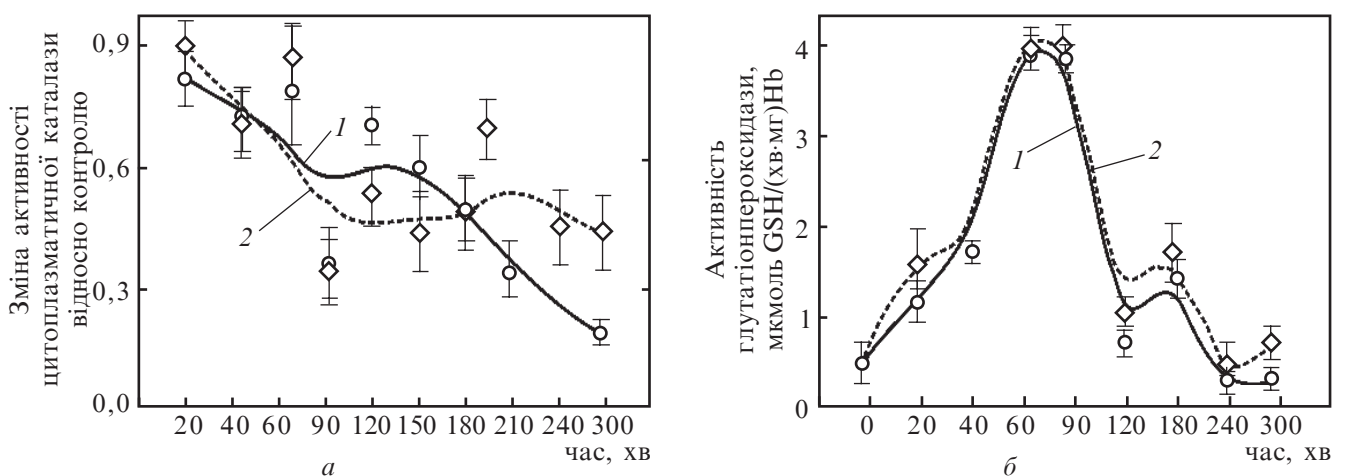


Рис. 3. Зміна активності: а — цитоплазматичної каталази відносно контролю в системах AscH — Cu²⁺ (1) і AscH — Cu²⁺ — o-phen (2), б — глутатіонпероксидази в системах AscH — Cu²⁺ (1) і AscH — Cu²⁺ — o-phen (2)

ється на рівні контролю. Вміст H_2O_2 в середовищі інкубування клітин також швидко знижується і через 20 хв практично не визначається, тобто система 2 не спричинює утворення АФК ані у клітинах, ані у зовнішньому розчині.

Використання о-фенантроліну як хелатуючого агента у багатьох роботах ґрунтується на застарілому уявленні про те, що о-фенантролін та інші комплексоутворювачі здатні транспортувати іони металів у цитоплазму клітин і генерувати АФК так, як у розчині. Друга помилка базується на тому, що цитоплазма клітини за фізичними якостями не відрізняється від позаклітинного середовища, тому реакції, які можуть відбуватися в звичайному розчині, також можуть протікати усередині клітини, якщо всі вихідні компоненти туди будуть доставлені. Але цитоплазма клітини — це гель, що має дуже низьку розчинність для багатьох сполук, а речовини, які б мали якості транспортерів металів усередину клітини, досі не знайдені (це стосується також валіноміцину, який утворює комплекси з іоном калію) [8].

Оскільки всі компоненти системи $AscH - Cu^{2+} - o\text{-phen}$ додавалися до системи послідовно, то спочатку деяка кількість Cu^{2+} реагувала з $AscH$ з утворенням АФК, внаслідок того що константа швидкості реакції досить висока, тобто для іони Cu^{2+} могли увійти до комплексу з $o\text{-phen}$, потрібен деякий час. Комплекси $Cu(o\text{-phen})^+$, $Cu(o\text{-phen})_2$, зв'язуючись із клітинною мембраною, втрачають можливість каталізувати про-

цеси окиснення, тому що для цього потрібно скоординувати субстрат і молекулярний кисень. Тому генерація H_2O_2 усередині еритроцитів на початку експерименту зумовлена поточком екзогенного перекису водню, що утворюється за рахунок взаємодії іонів Cu^{2+} з $AscH$, а зменшення її кількості — роботою ферментів АОЗ — мембранно-зв'язаної каталази (див. рис. 2, б) і глутатіонпероксидази (див. рис. 3, б). Середнє падіння цитоплазматичної каталазної активності протягом останніх двох годин експерименту становило $(48,0 \pm 12,9) \%$, що менше, ніж у системі 1 (див. рис. 3, а).

У міру того, як комплекси $Cu^{2+} - o\text{-phen}$ зв'язуються з мембраною еритроцитів, генерація перекису водню в позаклітинному середовищі припиняється, а у внутрішньоклітинному встановлюється на рівні контролю. Таким чином, система $AscH - Cu^{2+} - o\text{-phen}$ не може розглядатися як система, що ініціює нагромадження АФК усередині клітин. В основі цитотоксичної дії цієї системи лежить інший механізм.

Висновки

1. Показано, що система $AscH - Cu^{2+}$ має прооксидантні властивості. Екзогенний окисний стрес, зумовлений утворенням АФК у результаті взаємодії іонів Cu^{2+} з $AscH$, спричинює внутрішньоклітинний окисний стрес, який з часом призводить до порушення редокс-балансу еритроцитів.

2. Система $AscH - Cu^{2+} - o\text{-phen}$ втрачає свої прооксидантні властивості через сорбцію комплексів $Cu^{2+} - o\text{-phen}$ мембраною еритроцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенкова С. А. Механизмы окисления аскорбиновой кислоты и проблемы каталитической (темновой) терапии рака / С. А. Борисенкова, Е. Г. Гиренко, О. Л. Каляя // Российский химический журнал. — 1998. — Т. 42, № 5. — С. 111-115.

2. Copper- and Arene-Catalyzed Cleavage of DNA / O. A. Koval, E. G. Boguslavsky, S. B. Oleinikova [et al.] // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. — 2003. — Vol. 29, N 6. — P. 574-580.

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

4. Ou P. Erythrocyte catalase inactivation (H_2O_2 production) by ascorbic acid and glucose in presence of aminotriazole: role of transition metals and relevance to diabetes / P. Ou, S. P. Wolf // Biochem. J. — 1994. — Vol. 303. — P. 935-940.

5. Разыграев А. В. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты / А. В. Разыграев, А. В. Арутюнян // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 6. — С. 14-16.

6. Скибида И. П. Каталитические системы на основе комплексов $Cu(I)$ и $Cu(II)$ как модели оксидаз и оксигеназ в реакциях окисления молекулярным кислородом / И. П. Скибида, А. М. Сахаров // Российский химический журнал. — 1995. — № 1. — С. 14-31.

7. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антиоксидантной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — № 3. — С. 8-13.

8. Линг Г. Физическая теория живой клетки: незамеченная революция / Г. Линг. — СПб.: Наука, 2008. — 376 с.

УДК 576.32/36:57.044

О. І. Доценко, О. О. Драгушченко, В. А. Доценко
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА ЦИТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СИСТЕМ $Cu^{2+} - AscH$, $Cu^{2+} - AscH - O\text{-PHENANTHROLINE}$

Досліджено прооксидантну та цитотоксичну дію систем $Cu^{2+} - AscH$ і $Cu^{2+} - AscH - o\text{-phen}$, здатних генерувати перекис водню.

Ключові слова: прооксидантна дія, цитотоксична дія, системи $Cu^{2+} - AscH$, $Cu^{2+} - AscH - o\text{-phenantroline}$.

UDC 576.32/36:57.044

O. I. Dotsenko, O. O. Dragushchenko, V. A. Dotsenko
INVESTIGATION OF THE PROOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTION OF $Cu^{2+} - AscH$, $Cu^{2+} - AscH - O\text{-PHENANTHROLINE}$ SYSTEMS

The prooxidant and cytotoxic action of the systems $Cu^{2+} - AscH$ and $Cu^{2+} - AscH - o\text{-phen}$ which are capable to generate hydrogen peroxide was investigated.

Key words: prooxidant action, cytotoxic action, $Cu^{2+} - AscH$, $Cu^{2+} - AscH - o\text{-phenantroline}$ systems.

Н. Т. Кліменкова, канд. фіз.-мат. наук,
Л. М. Карпов, д-р біол. наук, проф.,
Є. О. Прокопчук,
С. Г. Каракіс,
Т. М. Григоренко

ВПЛИВ СПІРУЛІНИ НА ПРОЦЕС ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КСЕНОМАТЕРІАЛУ У М'ЯЗОВІ ТКАНИНИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова МОН України

В останні роки в імплантології виникає інтерес до досліджень репаративної регенерації. Завдяки тому, що використання імплантатів є найпоширенішим у травматології, інтерес стосується остеогенезу [1]. Вивчення відновлення є не менш важливим і для інших тканин. Найбільше значення при протезуванні після енуклеації ока є поєднання імплантата з м'язами для відтворення функції руху та забезпечення синхронності з другим оком [2]. Важливим є також зменшення терміну адаптації організму до абіотичного імплантата. Питання прискорення процесів відновлення стало одним із напрямків для авторів даної роботи. В аналізованій же літературі даних про відновлення після імплантації у м'язові тканини та вплив на цей процес будь-яких біоактиваторів, подібно [1], не було виявлено. Спіруліна як джерело біоактивних речовин, що мала вплив на рубцювання ран [3], зацікавила нас. У зв'язку з попередніми роботами авторів, що стосуються імплантата ока [4], поставлено мету — вивчити вплив спіруліни на хід репаративних процесів після імплантації матеріалу для протеза ока. Передбачалося виявлення стимулювання регенераційного процесу.

Завдання дослідження: оцінити дію спіруліни на лейкоцитарну реакцію організму; показники крові; на процес відновлення організму після імплантації.

Матеріали та методи дослідження

Для експерименту були виготовлені зразки з оригінального матеріалу для очного імплантата [4] та використана біомаса штаму 198В *Arthrospira (Spirulina) platensis* із колекції Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. У біомасі цього штаму, на відміну від традиційного «дикого типу», що використовується, підвищено вміст метіоніну, каротиноїдів, фікобіліпротеїнів [5]. Експеримент здійснювали на самцях щурів лінії Вістар із середньою масою 250–300 г віком 4–5 міс. Були сформовані чотири групи: I — інтактні тварини (контроль); II — тварини з операційною травмою без імплантації (удавано оперовані); III — щури з імплантацією у м'язову тканину експериментального матеріалу у вигляді пластин з гострими формами; IV — щури з імплантацією аналогічно групі III, але такі, що отримували спіруліну.

З роботи [3] відомо, що фармакологічний ефект прискорення рубцювання ран спостерігався при використанні спіруліни як інгредієнта розчинів, кремів, суспензій. У даній роботі біомасу спіруліни використовували як водну суспензію, яку вводили у шлунок щурів за допомогою зонда об'ємом 1 мл з розрахунку 250 мг сухої біомаси на 1 кг маси тіла тварин після проведення імплантації

щодобово протягом 1 міс. При виборі дози керувалися даними з використання спіруліни у медицині [6]. До імплантації протягом тижня робилися проби крові з хвостової вени для підрахунку кількості лейкоцитів, визначення гемоглобіну й інших гематологічних показників. Підрахунок кількості лейкоцитів та еритроцитів, визначення вмісту гемоглобіну й швидкості осідання еритроцитів проводилися за стандартною методикою аналізу крові. Статистична обробка результатів і визначення вірогідності проводилися за Стьюдентом. Зміни кількості лейкоцитів реєструвалися протягом місяця через 3–4 доби, а також через два, три місяці. Проводилася щоденна оцінка операційного поля, поведінкових реакцій і контроль динаміки маси тварин протягом усього експерименту. Вибірково була проведена макроморфологічна оцінка стану тканин, що оточували імплантований матеріал.

Результати дослідження та їх обговорення

Щоденне тестування операційного поля та фізіологічних реакцій на проведення імплантації у II, III, IV групах відхилень не виявило. Дослідження кількості еритроцитів, швидкості їх осідання показало, що зміни їх незначні як у всіх оперованих щурів, так і в інтактних. Проте спостерігалось різне за характером збільшення

кількості лейкоцитів для всіх прооперованих груп. З рис. 1 видно, що в інтактній групі кількість лейкоцитів (крива 1) була середньостатистично постійною протягом усього терміну експерименту. При моделюванні операційної травми підйом кількості лейкоцитів (крива 2) відбувався поступово у перші три тижні спостережень і більш швидко до досягнення максимальної величини. Спад повільно продовжувався для кожного щура індивідуально до повного зрівняння з доопераційними значеннями. Перевищення кількості лейкоцитів за рахунок операційного втручання над середньостатистичним без втручання становило близько 9–10 % (вірогідність $P < 0,05$). Перевищення кількості лейкоцитів у крові щурів після імплантації порівняно з вихідним рівнем визначається наявністю імплантата і становить близько 30 %. Вплив має як матеріал, так і форма імплантата [4]. Це позначалося на характері спаду кількості лейкоцитів до вихідного рівня, що був свій для кожного щура. На кривій 3 рис. 1 видно, що лейкоцитоз у цьому разі досягає максимального значення на 27–30-й день, а потім поступово знижується до кінця третього місяця. В експерименті, як і раніше, спостерігалася найбільша реакція. Проте швидкість реабілітації організму, яка оцінювалася за динамікою спаду реакції та за змінами маси тварин (табл. 1), була більшою, ніж у разі використання імплантата ока з морського корала, де процес тривав майже рік [2]. У термін трохи більший за три місяці відбувалося зрівняння з вихідними даними. Отриманий результат може опосередковано свідчити про більш швидку регенерацію м'язових тканин на поверхні оригінального матеріалу та дію гострих утворень імплантата, які підвищують захисні реакції організму. Як показало макроморфологічне дослідження вибірково вилучених імплантатів,

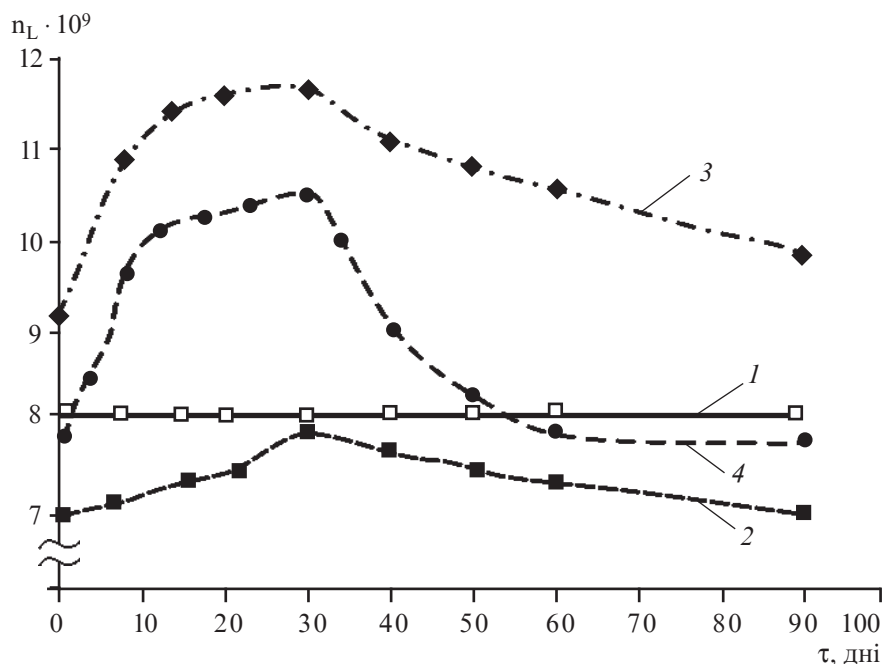


Рис. 1. Характер зміни кількості лейкоцитів: 1 — інтактні тварини (контроль); 2 — група удавао оперованих щурів; 3 — тварини, яким імплантовано експериментальний матеріал; 4 — проімплантовані щури, що отримували біодобавку спіруліни

Таблиця 1

Порівняльна оцінка маси щурів протягом терміну спостережень

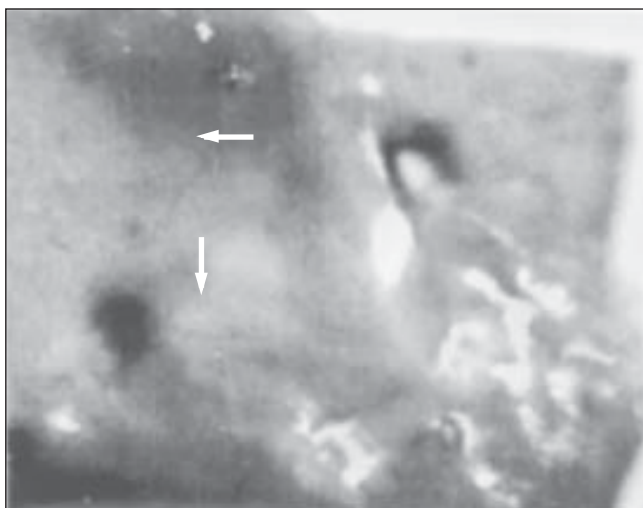
Суть експерименту	Номер групи	Середня маса щурів у групі, г	Середній приріст маси			
			За 2 тиж.		За 1 міс.	
			г	%	г	%
Контроль	I	294,0 ± ±27,2	28,0 ± ±1,2	9,8	58,3 ± ±1,5	19,84
Щури:						
удавао оперовані	II	304,0 ± ±22,8	1,71 ± ±1,80	5,6	37,88 ± ±1,10	12,46
імплантовані	III	349,6 ± ±12,2	29,5 ± ±0,9	8,4	60,3 ± ±0,7	17,25
імплантовані, що отримували спіруліну	IV	332,0 ± ±17,6	32,2 ± ±0,4	9,7	65,7 ± ±1,1	19,78

Примітка. Помилка вимірювань маси не перевищувала 0,05.

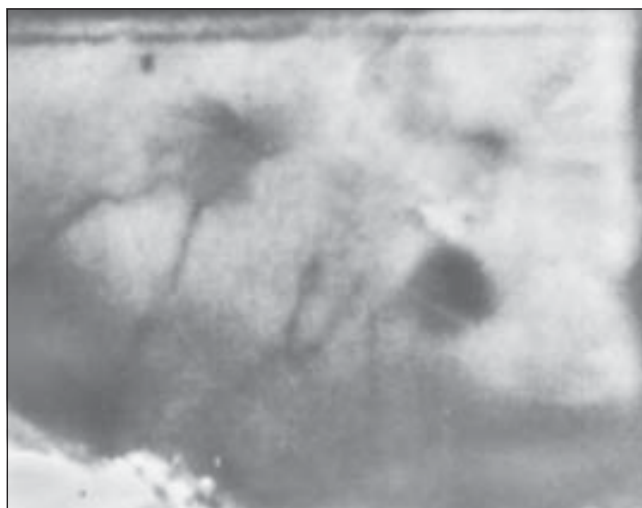
уже на 3-тю–4-ту добу (рис. 2, а) на поверхні імплантата починається формування дрібних судин, а на 7-му добу (рис. 2, б) спостерігається система з проникненням більш великих судин у наскрізні пори. Це вказує на значну біосумісність ксеноматеріалу, здатність до нормального розвитку прилягаючих тканин і їх інтеграцію у пористу структуру зразків. Порівняно з морським коралом у такому разі термін реабілітації знач-

но зменшується тільки за рахунок самого матеріалу. Проте три місяці — досить великий термін для реабілітаційного періоду.

Аналіз даних експериментальної IV групи (див. рис. 1, крива 4) показав, що при подібності лейкоцитарного відгуку з групою III (див. рис. 1, крива 3) пік реакції у тварин, які приймали спіруліну, знижується і майже на тиждень зсувається на більш ранній термін. Швид-



a



б

Рис. 2. Формування судин у тонкому шарі м'язової тканини, що прилягає до поверхні імплантованого ксеноматеріалу: *a* — зразок вилучено через 3 доби; *б* — зразок вилучено через 7 діб

кість спаду реакції більш висока вже в 1-шу добу після його початку. Вирівнювання кількості лейкоцитів з доопераційними значеннями теж відбувається раніше —десь на 10 діб. Зниження на 5–10 % порівняно з вихідним значенням (вірогідність різниці $\leq 0,02$), що спостерігається для кожного щура, невелике, проте більш швидкий спад реакції та зсув піка можуть свідчити про прискорення процесу відновлення.

Вивчення гематологічних показників показало, що рівень гемоглобіну протягом місяця підвищується порівняно з вихідними значеннями у щурів усіх

груп (табл. 2). У прооперованих щурів підвищення виявилось помітнішим. З табл. 2 видно, що рівень Hb у тварин групи IV (122,4 г/л) вірогідно (довірчий коефіцієнт $t=2,87$, $P\approx 0,02$) підвищився на 6,1 г/л порівняно з даними тварин групи III (116,3 г/л). Це становить 5,2 % щодо середнього значення рівня Hb групи III. Якщо підвищення гемоглобіну у групах II та III можна пов'язувати з втратою крові та її відновленням, то підвищення на 5,2 % в експериментальній групі можна вважати внеском спіруліни. За даними [6], курсове введення спіруліни дозою 200 мг/кг маси

проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, покращує енергозабезпечення тканин в умовах гемічної гіпоксії, а при використанні протягом 20 діб дозою 250 мг на 1 кг маси вона має гемостимулюючу дію. Таким чином, обрана в даній роботі доза знаходиться в діапазоні доз, які мають лікувальну ефективність. Результату має також суттєво сприяти засвоєне в організмі щурів залізо зі спіруліни [7]. Було встановлено, що операційна травма знижує природний приріст маси тварин — близько 19,8 % (див. табл. 1). З табл. 1 видно, що введення в організм спіруліни дає приріст маси експериментальних щурів майже однаковий з інтактними. Цей результат можна пояснити великою кількістю біоактивних речовин у біомасі спіруліни, які позитивно впливають на відновлення метаболізму прооперованих щурів, завдяки гемостимулюючій і адаптогенній діям [6; 7].

Таблиця 2

Зміни рівня гемоглобіну у крові щурів при проведенні гострого експерименту, $M \pm m$

Суть експерименту	Вихідний рівень Hb, г/л	Рівень Hb, г/л, на 30-ту добу	% підвищення рівня Hb порівняно з вихідним рівнем	P
Інтактні щури (група I)	107,0 \pm 1,6	113,8 \pm 1,7	6,3	0,02
Вплив операційної травми (група II)	106,2 \pm 1,7	115,4 \pm 1,8	8,7	0,01
Вплив імплантації експериментального матеріалу (група III)	106,5 \pm 1,7	116,3 \pm 1,4	9,2	0,01
Вплив біодобавки спіруліни (група IV)	106,8 \pm 1,8	122,4 \pm 1,5	14,6	0,01

Висновки

1. Спіруліна має потенційні можливості впливати на швидкість відновлення м'язових тканин після проведення імплантації у них ксеноматеріалу.
2. Спіруліна здатна скорочувати терміни реабілітації зав-

дяки фізіологічно активним речовинам і незамінним амінокислотам із високим ступенем засвоєння, на що вказує стан судин у м'язовій тканині, що прилягає до ксеноматеріалу.

3. Біодобавка спіруліни суттєво прискорює нормалізацію гематологічних показників (лейкоцитів, гемоглобіну) у післяопераційний термін.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Оценка* показателей репаративного остеогенеза нижней челюсти и крыла подвздошной кости у человека / В. С. Астахова, В. А. Маланчук,

Л. М. Панченко, О. Л. Циленко // *Український медичний часопис*. — 2002. — № 3 (29). — С. 136-141.

2. *Филатова А. А.* Сравнительная характеристика синтетических имплантатов для формирования опорно-двигательной культуры / А. А. Филатова, М. Г. Катаев // *Вестник офтальмологии*. — 1996. — Т. 112, № 3. — С. 33-35.

3. *French patent N 5279 Int. C1. A61K Wound treating medicaments containing algae / Clement G., Rebelier M. and Zarrou K. C.* — N 5279 Int. C1. A61K, Apply. 8 April. 1965, public. 11 September 1967.

4. *Чирченко А. Ю.* Реакція організму на керамічні імплантати різної форми / А. Ю. Чирченко, Н. Т. Клі-

менкова, Є. О. Прокопчук // *Вісник Одеського національного університету*. — 2001. — Т. 6, вип. 1. — Біологія. — С. 185-189.

5. *Биохимический состав* биомассы штаммов *Arthrospira (Spirulina) platensis* / С. Г. Каракис, Л. М. Карпов, О. Г. Драгоева [и др.] // *Мікробіологія і біотехнологія*. — 2008. — № 1 (2). — С. 58-63.

6. *Горбань Е. Н.* Спирулина: перспективы использования в медицине / Е. Н. Горбань, Л. П. Купраш, Н. Е. Горбань // *Лікувальна справа*. — 2003. — № 7. — С. 100-110.

7. *Kapoor R.* Iron status and growth of rats fed different dietary iron sources / R. Kapoor, U. Mehta // *Plant Foods for Human Nutrition*. — 1993. — Vol. 44 (1). — P. 29-34.

УДК 615.038.001:577

Н. Т. Кліменкова, Л. М. Карпов, Є. О. Прокопчук, С. Г. Каракіс, Т. М. Григоренко

ВПЛИВ СПІРУЛІНИ НА ПРОЦЕС ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КСЕНОМАТЕРІАЛУ У М'ЯЗОВІ ТКАНИНИ

Обговорюються результати експериментальних досліджень дії біодобавки нового штаму спіруліни на реакції та реабілітацію організму у різні терміни після імплантації пористих ксеноматеріалів.

Встановлено, що спіруліна у вигляді харчової добавки знижує максимум лейкоцитарного відгуку організму на імплантат і сприяє адаптації до нього. Ці фактори скорочують термін реабілітації.

Ключові слова: імплантат, спіруліна, реабілітація.

UDC 615.038.001:577

N. T. Klimentkova, L. M. Karpov, Ye. O. Prokopchuk, S. G. Karakis, T. M. Grigorenko

SPIRULINA INFLUENCE ON PROCESS OF RESTORATION OF THE RATS ORGANISM AFTER XENOMATERIAL IMPLANTATION IN MUSCULAR TISSUES

The results of experimental research influence of new spirulina strain as bioaddition on reactions and rehabilitation of organism in different terms after implantation are discussed.

It was established that spirulina as food addition reduced maximum of organism's leukocyte reaction to implantat and contributed to adaptation to it. This factors save time of rehabilitation.

Key words: implantat, spirulina, rehabilitation.

УДК 616.314-17-008.1-084-085

Л. С. Кравченко, канд. біол. наук,
Г. М. Солоденко, канд. мед. наук,
С. В. Щербаков, канд. хім. наук,
Н. М. Новікова, канд. мед. наук,
С. О. Бас

ВПЛИВ ВІТАСОЛОВОЇ МАЗІ НА СЛИНОВИДІЛЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

Запальні захворювання тканин пародонта являють собою серйозну медико-соціальну проблему. Розповсюдженість цієї патології залишається на високому рівні і не має тенденції до зниження [1].

Запальні захворювання пародонта — це багатофакторна патологія, яка зумовлена несприятливою дією загальних і

місцевих факторів. Незважаючи на те, що головним етіологічним фактором запальних захворювань пародонта є мікрофлора зубного нальоту [2], у патогенезі запальних процесів у тканинах пародонта простежується перш за все невідповідність факторів захисту (місцевих і загальних) та ушкоджуючих факторів.

У патогенезі запальних захворювань пародонта велике значення відводиться активації протеолізу, що відображується на ступені активності протеолітичних ферментів у ротовій рідині [3]. При запальних захворюваннях пародонта також різко підсилюються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які сприяють розпаду білків, розвит-

ку дистрофічних і деструктивних змін у тканинах пародонта [4]. При цьому відбувається зниження захисних властивостей антиоксидантної системи, тому слід відзначити актуальність пошуку та застосування в лікуванні пародонтиту нових ефективних засобів, здатних впливати на ланцюги патологічного процесу.

Метою дослідження було вивчення впливу новоствореної вітасолової мазі на слиновиділення та біохімічні показники слини при експериментальному пародонтиті.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих щурах 2-місячного віку, які були розподілені на 3 групи. Першу групу (10 тварин) утворили інтактні тварини, які отримували впродовж експерименту корм віварію з додаванням соняшникової олії з розрахунку 5 % від його маси. У 12 тварин другої групи був змодельований пародонтит шляхом утримання впродовж 45 днів на раціоні, який включав переокиснену соняшкову олію з розрахунку 5 % від маси корму. Тваринам третьої групи (12 тварин) після моделювання пародонтиту впродовж 45 днів протягом 2 тиж. проводили місцеві аплікації з вітасолової мазі. Експеримент тривав 60 днів. Наприкінці експерименту в усіх тварин при пілокарпіновій стимуляції (3 мг/кг) під нембуталовим наркозом (20 мг/кг) проводили взяття змішаної слини з фіксацією часу взяття і кількості виділеної рідини. Потім щурів виводили з досліду шляхом тотального кровопускання з серця, яке проводили під тіопенталовим наркозом. Відділяли ясна та слизову оболонку щоки для визначення ступеня резорбції кісткової тканини пародонта за А. В. Ніколаєвою [5].

Рівень запальних процесів визначали за вмістом білка за методом Лоурі [6] і запальної про-

теолітичної активності (ЗПА) [7] у слині. Про ПОЛ судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА), визначеного тіобарбітуровим методом [8]. Антиоксидантну активність визначали за активністю каталази [9].

Результати експериментів обробляли методами з визначенням критеріїв вірогідності різниці за Стьюдентом.

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі моделювання пародонтиту щурам 2-ї та 3-ї групи щотижня проводили огляд ротової порожнини з метою клінічної оцінки стану тканин пародонта. Огляд ротової порожнини у щурів із пародонтитом виявив зміни у тканинах пародонта, аналогічні генералізованому пародонтиту у людини, — гіперемію, набряк, кровоточивість маргінального краю ясен, рухливість зубів. Ці зміни носять деструктивно-запальний характер. Спостерігається резорбція альвеол, яка починається з гребенів міжзубних і міжкороневих перегоронок. Одночасно визначено просування епітеліального прикріплення більшості зубів у верхівковому напрямку. Вірогідне збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка у щурів із модельованим пародонтитом є наслідком резорбції кісткової тканини пародонта. Ступінь резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи при дії переокисненої

олії становить у середньому $(35,44 \pm 0,72) \%$ проти $(28,24 \pm 0,52) \%$ у контрольній групі. Вплив вітасолової мазі на процеси резорбції кісткових структур пародонта щурів подані в табл. 1. Вітасолова мазь знижувала резорбцію кісткових структур пародонта у щурів із «перекисною» моделлю пародонтиту. Через 2 тиж. після застосування вітасолової мазі у вигляді аплікацій резорбція кістки альвеолярного відростка знижувалася на нижній щелепі на $19,1 \%$ порівняно з показниками у щурів із пародонтитом.

При моделюванні пародонтиту у щурів спостерігається зниження виділення слини. Середня швидкість виділення змішаної слини становила $(0,040 \pm 0,001)$ мл/хв, що було вірогідно нижче, ніж у інтактних тварин — $(0,050 \pm 0,003)$ мл/хв. При застосуванні вітасолової мазі у вигляді аплікацій швидкість виникнення слини збільшувалася в середньому на 35% , що свідчить про стимулюючий вплив препарату на функціональну активність слинних залоз.

Розвиток експериментального пародонтиту супроводжується змінами біохімічних показників у слині. Так, у слині щурів з «перекисним пародонтитом» вірогідно підвищуються відносно контролю маркери запалення — білок і ЗПА, що може свідчити про наявність запального процесу (табл. 2). У тварин із пародонтитом рівень білка та

Таблиця 1

Вплив вітасолової мазі на ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи у щурів при моделюванні пародонтиту

Група тварин	Ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи у щурів при моделюванні пародонтиту, $M \pm m$, %
I, n=10	$28,24 \pm 0,52$
II — перекичний пародонтит, n=12 P_{1-2}	$35,44 \pm 0,72$ <0,001
III — перекичний пародонтит + вітасолова мазь, n=12 P_{1-3} P_{2-3}	$29,02 \pm 0,49$ >0,05 <0,01

Вплив вітасолової мазі на біохімічні показники слини у щурів із пародонтитом

Група тварин	Досліджувані показники			
	Білок, г/л	ЗПА, нкат/л	МДА, нмоль/л	Каталаза, мкат/л
Контрольна, n=10	4,6±0,6	2,8±0,3	2,49±0,32	0,11±0,01
Перекичний пародонтит P ₁₋₂	9,0±1,0 <0,001	5,6±0,2 <0,001	5,21±0,28 <0,001	0,08±0,01 <0,001
Перекичний пародонтит + вітасолова мазь P ₁₋₃ P ₂₋₃	5,5±0,5 >0,05 <0,001	3,3±0,4 >0,05 <0,001	2,82±0,18 >0,05 <0,001	0,12±0,01 >0,05 <0,001

ЗПА визначався в середньому майже в 2 рази більшим, ніж у інтактних щурів. Застосування апікацій із вітасоловою маззю у тварин із пародонтитом приводило до гальмування росту цих показників. Наприкінці експерименту після проведення лікування впродовж 2 тиж. кількість білка та ЗПА у щурів із модельованою патологією знижувалася в 1,6 разу, досягаючи нормальних величин.

Утворювання «перекисного» пародонтиту у щурів приводило до активації вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідів, що підтверджувалося підвищенням у слині вмісту кінцевого продукту перекисного окиснення в 2 рази (P<0,001). Нагромадження продукту ВРО, якому притаманна реакційна властивість взаємодіяти з різними клітинними субстратами, особливо з ліпідами біомембран, спричинювало деструкцію та руйнування клітинних мембран, міжклітинного матриксу, підсилювало протеолітичну активність. Щоденні апікації вітасолової мазі впродовж двох тижнів привели до зниження рівня МДА до значень у інтактних тварин.

Крім розвитку запальних процесів і деструкції клітинних мембран, при пародонтиті відбувається виснаження антиоксидантної системи (АОС), про що можна було судити за зниженням активності каталази у слині в середньому на 28 %. Про-

ведене лікування у щурів із пародонтитом запобігало падінню активності даного антиоксидантного ферменту, і рівень його активності повертався до вихідних значень.

Таким чином, результати досліджень свідчать про негативний вплив тривалого споживання перекисів ліпідів на показники запалення у слині дослідних тварин. Проведене лікування модельованого пародонтиту вітасоловою маззю сприяє значному поліпшенню клінічної картини захворювання: ущільнюється ясенний край, зменшується кровоточивість і набряклість ясен. Під впливом вітасолової мазі у щурів підвищується функціональна активність слинних залоз і відбувається нормалізація біохімічних показників слини, змінених унаслідок розвитку пародонтиту.

Результати проведених досліджень показали, що застосування вітасолової мазі ефективно впливає на показники запалення при експериментальному пародонтиті, виявляючи виражену протизапальну й антиоксидантну дію.

Висновки

1. В умовах експериментального пародонтиту визначено позитивний вплив вітасолової мазі на функціональну активність слинних залоз і стан пародонта, що підтверджується зниженням ступеня атрофії альвеолярного відростка.

2. Застосування вітасолової мазі приводить до нормалізації біохімічних показників у слині щурів із пародонтитом, що свідчить про виражену протизапальну й антиоксидантну дію засобу.

3. Отримані дані дають підставу для подальшого вивчення ефективності вітасолової мазі для лікування основних стоматологічних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Франк А. Запалення пародонта: від гінгівіту до системного захворювання / А. Франк, І. Сканапінско // Современная стоматология. — 2008. — № 1. — С. 62-65.
2. Абдул Гафар. Запалення, захворювання пародонта та здоров'я організму / Гафар Абдул // Современная стоматология. — 2008. — № 1. — С. 60-62.
3. Казинина Е. Н. Протеолитическая активность ротовой жидкости у больных генерализованным пародонтитом / Е. Н. Казинина // Вісник стоматології. — 2009. — № 1. — С. 52-56.
4. Воскресенский О. Н. Роль перекисного окисления липидов у патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко // Стоматология. — 1991. — № 4. — С. 5-10.
5. Николаева А. В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего симпатического узла : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : 14.01.01 / А. В. Николаева. — Харьков, 1967. — 28 с.
6. Lowry O. N. Protein measurement with folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. I. Rosebrougt, A. L. Porr [et al.] // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.
7. Барабаш Р. Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слонных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1973. — № 8. — С. 65-67.
8. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М. : Медицина, 1977. — С. 66-68.
9. Гири С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гири // Лабораторная диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.

ВПЛИВ ВІТАСОЛОВОЇ МАЗІ НА СЛИНОВИДІЛЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ У ЩУРІВ

Застосування вітасолової мазі для лікування експериментального пародонтиту у щурів показало, що препарат виявляє пародонтопротекторну дію, стимулюючи слиновиділення та нормалізуючи біохімічні показники слини, які характеризують стан перекисного окиснення ліпідів і рівень протеолізу. Аплікації розробленої лікувальної мазі ефективно пригнічували процеси резорбції в кістковій тканині щелеп і стимулювали репаративну регенерацію в кістковій тканині щелеп щурів.

Ключові слова: експериментальний пародонтит, слиновиділення, вітасолова мазь, резорбція кісткової тканини пародонта, перекисне окиснення ліпідів.

THE INFLUENCE OF VITASOL OINTMENT ON SALIVATION UNDER EXPERIMENTAL PARODONTITIS IN RATS

The use of Vitasol ointment for treatment of experimental parodontitis in rats showed the preparation to be of marked parodontoprotective action. It stimulates salivation and normalizes biochemical indices in saliva, that characterizes LPO state and the level of proteolysis. The application of the elaborated treatment ointment depressed effectively the processes of resorption in osseous tissues of gums and stimulated the reparative regeneration in osseous tissue of rats gums.

Key words: experimental parodontitis, salivation, Vitasol ointment, parodontium osseous tissue resorption, lipids peroxide oxidation.

УДК 616.36-002.12-099-06:616.41/42-091

О. В. Сивоконюк,

А. И. Даниленко, *д-р мед. наук, проф.***ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ***Одесский государственный медицинский университет*

В настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих об изменении иммунного статуса организма при различных заболеваниях печени и ее экспериментальных повреждениях [1].

Печень взрослого организма может как стимулировать, так и подавлять иммунный ответ [2; 3]. Имея все необходимое для формирования иммунного ответа на своей территории, печень в нормальных условиях обеспечивает ограничение иммунных реакций. При патологии печени возможно изменение иммунного гомеостаза организма, а также нарушение защитных механизмов для развития иммунных реакций на территории печени и включение их в патогенез заболеваний [4–6].

По разнообразию и составу клеток, участвующих в формировании иммунного ответа, она не уступает селезенке и пери-

ферической крови [7]. Она играет важную роль в регуляции иммунных процессов как в пренатальном, так и постнатальном онтогенезе. В сроке 11,5 нед. развития эмбриона лимфоциты с иммуноглобулинами М, G, А выявляются в печени, селезенке, тимусе и крови. Лимфоциты печени отвечают бласттрансформацией на фитогемагглютинин (ФГА) и в смешанной культуре с аллогенными лимфоцитами на 8-й неделе развития [8]. Эта реакция предшествовала развитию таковой в тимусе, где она обнаружена только на 9–10-й неделе развития. В 11 нед. в печени определяются В-лимфоциты, несущие рецепторы к СЗ-компоненту комплемента в количестве от 2,5 до 12 %. Таким образом, в печени плода человека появляются лимфоциты, способные отвечать на раздражение, и они разделены уже на две системы: Т- и В-клетки.

При токсических и лекарственных гепатитах химические вещества проникают в липопротеиновую мембрану гепатоцитов, разрушают ее, и в ответ на деструкцию возникают иммунные реакции. Они и способствуют развитию заболеваний [9; 10]. При токсических повреждениях печени, в частности четыреххлористым углеродом (CCl₄), наблюдается угнетение Т-хелперов и увеличение количества Т-супрессоров [3; 7].

Ранее проведенные нами исследования [11] показали, что при остром экспериментальном токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, в ткани селезенки выявляются признаки активизации макрофагального звена иммунитета в виде увеличения количества макрофагов в различных функциональных зонах селезенки. Изменения со стороны Т-клеточной популяции се-

лезенки проявляются уменьшением хелперно-супрессорного индекса. Увеличена популяция клеток-продуцентов СЗ-фракции комплемента, тогда как популяция клеток-продуцентов IgM и IgG существенно не изменилась.

Целью настоящей работы стало исследование динамики иммуногистохимических особенностей основных популяций иммунных клеток, располагающихся в селезенке, а также степень выраженности апоптоза при курсовом введении гептрала в дозе 20 мг/кг в условиях острого химического повреждения печени СС₄. В связи с тем, что пик морфогистохимических изменений приходится на 3-и сутки острого токсического гепатита (ОТГ), этот временной промежуток был избран нами для исследований, результаты которых изложены в данной работе.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на 126 белых крысах линии Вистар массой 180–250 г. Животных содержали на стандартном рационе вивария в условиях свободного передвижения и доступа к воде. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением общепринятых нормативных и биолого-этических требований [12].

Были сформированы следующие опытные группы:

а) интактные животные (контроль);

б) животные с острым токсическим гепатитом;

в) животные с курсовым введением гептрала внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг в условиях ОТГ.

Вызывали ОТГ однократным внутрижелудочным введением 50%-го масляного раствора СС₄ в дозе 5 мл / 1000 г. Животных выводили из эксперимента на 3-и сутки путем декапитации под легким эфирным наркозом. После фиксации в 10%-м растворе нейтрального

формалина и спиртовой проводки кусочки селезенки заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах непрямым методом Кунса по методике Brosnan (1979). Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток фирмы Serotec. Использовали следующие маркеры: CD95, CD8, CD4, CD3, CD45RA, ED1, IgA, IgM, IgG, СЗ-фракцию комплемента. В качестве люминесцентной метки использовали F (ab)-2-фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г. Г. Автандилова [13] в люминесцентном микроскопе. Апоптотный индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{среднее количество клеток в поле зрения} \times 400 - 100 \%;$$

$$\text{среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95 в поле зрения} \times 400 - X;$$

$$X = \text{среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95 в поле зрения} \times 400 \times 100 / \text{среднее количество клеток в поле зрения} \times 400.$$

Статистическая обработка цифровых данных проводилась методом дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Описательная статистика приведена в виде медианы и значений первого и третьего квартилей. Нулевая гипотеза принималась при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В селезенке через 3 суток после однократного введения тетра-хлорметана и гептрала отмечаются умеренно выраженные гиперпластические процессы в сочетании с макрофагально-плазмочитарной реакцией и проявляются неравномерным увеличением лимфоидных фолликулов.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена зональность расположения Т- и В-лимфоцитов в селезенке животных с токсическим гепатитом на фоне введения гептрала. Т-лимфоциты (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) располагались в периатериальных зонах фолликулов. В светлых центрах фолликулов и их мантийных зонах преимущественно локализовались В-лимфоциты (CD45RA⁺). В красной пульпе селезенки отмечались В-лимфоциты, Т-лимфоциты и макрофаги. По сравнению с группой токсического гепатита значительно увеличилась популяция макрофагов и плазмобластов, продуцирующих IgM и IgG (таблица). По сравнению с контролем изменилось соотношение CD3⁺/ED1⁺/CD45RA⁺ — 1,1 : 1,0 : 1,4 (контрольный показатель -2,7 : 1,0 : 4,5). Такое соотношение свидетельствует о резком усилении макрофагальной реакции на фоне относительного уменьшения Т- и В-лимфоцитов (рисунок).

Тем не менее, для В-клеточного звена характерна плазматизация, что проявилось нарастанием относительных объемов клеток-продуцентов IgM и IgG, тогда как относительный объем клеток-продуцентов СЗ-фракции комплемента значительно снизился.

По сравнению с группой токсического гепатита в Т-клеточном звене относительно уменьшилась популяция Т-супрессоров (CD8⁺) и соответственно увеличилась популяция Т-хелперов (CD4⁺), в связи с чем значительно повысилось соотно-

Относительные объемы основных популяций
иммунных клеток в селезенке при токсическом гепатите
на фоне применения гептрала (Ме (25 %; 75 %))

Группа	Отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов			ED1 ⁺	CD45RA ⁺	Отдельные субпопуляции клеток-продуцентов иммуноглобулинов		
	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺			IgM	IgG	С3-фракция комплемента
Контроль	33 (30; 36)	75 (50; 98)	25 (15; 35)	12 (8; 16)	55 (49; 61)	12 (9; 15)	16 (12; 20)	2 (1; 3)
ОТГ	34 (28; 40)	65 (38; 86)	35 (29; 41)*	22 (19; 26)**	44 (40; 48)*	13 (9; 16)	14 (9; 19)	5,5 (2; 9)*
Гептрал	31 (28; 34)	70 (36; 95)	27 (21; 33)	28 (20; 35)**	41 (38; 44)*	17 (12; 21)*	27 (20; 33)*	3 (1; 5)

Примечание. * — достоверность различий (P<0,05); ** — достоверность различий (P<0,01).



Рисунок. Обилие макрофагов в селезенке животного с токсическим гепатитом на фоне введения гептрала. Непрямой метод Кунса с МКА ED1 × 900

шение CD4⁺/CD8⁺, которое составило 2,5 (контрольный показатель 3,0). Апоптотный индекс лимфоцитов составил (34,0 ± ±2,4) %, что незначительно выше контрольного показателя и значительно меньше такового в группе токсического гепатита.

В селезенке при токсическом гепатите на фоне применения гептрала выявляются признаки активации макрофагального и гуморального звеньев иммуногенеза на фоне относительной стабильности клеточного звена иммунитета. Вышеуказанное подтверждается нарастанием относительного объема ED1⁺, а также клеток-продуцентов IgM и IgG. При этом угнетается продукция С-фракции комплемента. Относительная стабильность Т-клеточного звена подтверждается пока-

зателем хелперно-супрессорного соотношения, которое приближается к контрольному.

По данным литературы, опыты с переносом иммунокомпетентных клеток свидетельствуют об участии клеточных иммунных механизмов в патологии печени. В экспериментах на мышях установлено, что смесь клеток костного мозга, тимуса и селезенки от доноров с экспериментальным токсическим гепатитом, введенная здоровым животным, вызывает у них дистрофические изменения в печени [2]. Также отмечается инфильтрация стромы печени лимфо-гистиоцитарными элементами при переносе клеток селезенки от мышей с экспериментальным аутоиммунным гепатитом.

Анализируя полученные нами данные об изменении иммунологической реактивности при различных заболеваниях печени, участии иммунных механизмов в патогенезе и хронизации болезней, можно предположить иммунопатологическую концепцию основных острых и хронических заболеваний печени. В связи с этим возникает проблема проведения оптимальной иммунотерапии, модулирующей иммунный ответ в клинически необходимом направлении. Поэтому важными задачами в гепатологической клинике являются разработка, изучение и применение специ-

фических средств, стимулирующих или подавляющих (модулирующих) иммунные реакции организма. Таким образом, немаловажным является наличие иммуномодулирующих свойств гепатопротекторов, что приводит к лучшему лечебному эффекту.

Выводы

Введение животным гепатопротектора гептрала на фоне остроого экспериментального токсического гепатита при выраженном дисбалансе основных звеньев иммунитета способствует снижению С3-фракции комплемента, увеличению объема плазмоцитов и макрофагов, повышению хелперно-супрессорного индекса и приближению его к нормальному состоянию.

Вышеуказанное свидетельствует о более сбалансированных отношениях между основными звеньями иммуногенеза в случаях развития токсического гепатита при одновременном использовании гептрала.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Immunology and the liver* / M. Peters, J. Vierling, M. F. Gershwin [et al.] // *Hepatology*. — 1991. — Vol. 13. — P. 977-994.
2. *Логинов А. С.* Иммунная система и болезни органов пищеварения / А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
3. *Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы* / Ю. И.

Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса : ОКФА, 2001. — 190 с.

4. Козько В. Н. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С / В. Н. Козько, А. О. Солюменник, А. Е. Бондарь // *Лабораторная диагностика*. — 2004. — № 1. — С. 25-31.

5. Мартинова Т. В. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при поражении печени мышей конканавалином А / Т. В. Мартинова, Л. І. Алексюк // *Фізіологічний журнал*. — 2007. — Т. 53, № 5. — С. 47-52.

6. Шаповалова І. О. Интерфероновый статус крови хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хро-

нічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І. О. Шаповалова // *Український медичний альманах*. — 2009. — Т. 12, № 1. — С. 200-202.

7. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К. : Наук. думка, 1991. — 166 с.

8. Хлыстова З. С. Становление системы иммуногенеза плода человека / З. С. Хлыстова. — М. : Медицина, 1987. — 255 с.

9. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — № 13/14. — С. 608-610.

10. Полунина Т. Е. Лекарственные гепатиты / Т. Е. Полунина // *Терапев-*

тический архив. — 1999. — № 12. — С. 46-49.

11. Сивоконюк О. В. Иммуноморфология органов центрального и периферического иммуногенеза при экспериментальном токсическом гепатите / О. В. Сивоконюк // *Одеський медичний журнал*. — 2007. — № 3 (101). — С. 24-28.

12. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К. : Вища школа, 1983. — 383 с.

13. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1990. — 383 с.

УДК 616.36-002.12-099-06:616.41/42-091

О. В. Сивоконюк, А. І. Даниленко

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Проведено иммуногистохимическое исследование основных популяций иммунных клеток, располагающихся в селезенке у крыс при введении гептрала на фоне острого токсического гепатита (ОТГ), вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Показано, что введение животным гептрала на фоне ОТГ способствует снижению С3-фракции комплемента, увеличению количества плазмочитов и макрофагов, повышению хелперно-супрессорного индекса и приближению его к нормальному состоянию. Полученные данные свидетельствуют о более сбалансированных отношениях между основными звеньями иммуногенеза в случаях развития токсического гепатита при одновременном использовании гептрала.

Ключевые слова: иммуноморфология, токсический гепатит, гептрал.

UDC 616.36-002.12-099-06:616.41/42-091

O. V. Sivokonyuk, A. I. Danilenko

PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE PERIPHERAL IMMUNE SYSTEM DURING THE EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Immunohistochemical research of basic populations of immune cells located in the spleen was carried out in the rats at injections of heptal on the background of the experimental acute toxic hepatitis (ATH) caused by carbon tetrachloride. It was shown that injections of heptal decrease complement's C3-fractions. They increase amount of plasmocytose and macrophages, helper-suppressor's index, which approaches to the normal condition. Received results show more balanced relations between basic chains of immunogenesis during ATH and using heptal at the same time.

Key words: immunomorphology, toxic hepatitis, heptal.

УДК 616.832

Т. Ю. Степанова,

Т. О. Філіпова, *д-р біол. наук, проф.*,

Б. М. Галкін *д-р біол. наук, проф.*

ВПЛИВ ТИЛОРОНУ НА РІВЕНЬ ФНП- α , ІФН- γ ТА ІЛ-10 У ТКАНИНАХ МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова МОН України

Проблема регуляції імунної відповіді за розсіяним склерозом (РС) і його експериментальною моделлю (експериментальним алергічним енцефаломієлітом — ЕАЕ) сьогодні є однією з найбільш гострих у терапії цієї складної нейро-

імунної патології. Все частіше для цього використовуються імуномодулятори з різними механізмами дії, одним з яких є тилорон (аміксин) — синтетичний низькомолекулярний індуктор ендogenous інтерферону.

Як відомо, за РС і ЕАЕ спостерігається посилення окисного метаболізму моноцитів, активується проліферація клітин-посередників макрофагів і, як наслідок, змінюється загальний стан цитокінового ланцюга імунітету за рахунок акти-

вації/супресії продукції як про-, так і протизапальних цитокінів (посилюється синтез (вироблення) ІФН- γ , ФНП- α [1]). Раніше нами було показано, що розвиток ЕАЕ супроводжується нагромадженням у периваскулярному просторі мононуклеарних клітин і змінами функціонального стану макрофагів поза межами ЦНС [2]. Вивчення впливу аміксину на стан макрофагального ланцюга імунітету показало, що препарат підвищує поглинальну здатність макрофагів, а також інтенсифікує окисно-відновні процеси *in vivo*. Відомо, що аміксин може впливати на деякі імунні реакції безпосередньо, тимчасом як зміна активності інших опосередковується інтерфероном [3].

У зв'язку з цим, вивчення *in vivo* зміни рівня про- і протизапальних цитокінів (насамперед ІФН- γ , ФНП- α та ІЛ-10) після введення тилорону мишам, хворим на ЕАЕ, має певне теоретичне і практичне значення.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували білих мишей-самців масою 18–20 г, що знаходилися у стандартних умовах віварію з постійним доступом до води. Для індукції ЕАЕ мишам вводили 50%-й гомогенат гомологічного мозку з однаковим об'ємом пов-

ного ад'юванту Фрейнда у задні лапи під апоневроз [4].

Тилорон (виробництва «ІнтерХім») вводили мишам перорально дозою 50 мг/кг за годину до індукції ЕАЕ. Вміст ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-10 визначали у сироватці, селезінці, головному мозку тварин імуноферментним методом із використанням тест-наборів Anti-mouse Ready-Set-Go! Cytokine ELISA Kit фірми «eBioscience» (США). При виконанні аналізів керувалися інструкцією фірми-виробника. Облік результатів проводили на планшетному фотометрі «Уніплан» (Росія) при довжині хвилі 450 нм.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження вмісту ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-10 проводили на 3-тю, 7-му та 14-ту добу після введення мишам енцефалітогенної емульсії. Вибір термінів базувався на даних літератури [5] і власних дослідженнях динаміки розвитку ЕАЕ.

Вміст ІФН- γ та ФНП- α у сироватці крові мишей з ЕАЕ різко зростає на 3-тю добу, на 7-му досягає максимального значення, на 14-ту — все ще перевищує контрольні показники. На 3-тю добу вміст ІФН- γ перевищує контрольне значення в 3 рази, на 7-му добу — в 4 рази. На 14-ту добу цей показник зменшується, але контрольного рівня не дося-

гає. З аналогічною динамікою змінюється і вміст ФНП- α , при цьому максимальне значення рівня цього цитокіну перевищує контрольне у 2,5 рази. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10, що реалізує протилежну ІФН- γ дію, є зниженим у всі терміни захворювання (рис. 1).

Підвищений рівень ІФН- γ вірогідно знижується після введення тилорону в середньому в 2 рази. Для ФНП- α спостерігається менш істотне зниження, однак у всі терміни захворювання дія тилорону приводить до нормалізації рівня цього цитокіну. У динаміці розвитку ЕАЕ вміст ІЛ-10 під впливом тилорону зростає та досягає контрольного значення.

Більш істотні зміни було зафіксовано у селезінці та головному мозку експериментальних тварин. Абсолютний вміст усіх досліджених цитокінів у цих тканинах вищий за рівень, що відмічався для сироватки. Максимальне зростання вмісту ФНП- α у селезінці становить 330 %, а в головному мозку мишей з ЕАЕ — 500 % і реєструється на 7-му добу після індукції захворювання (рис. 2). Таке значне зростання рівня цього прозапального цитокіну свідчить про загострення запального процесу в головному мозку, що підтверджується морфологічними й іншими проведеними дослідженнями.

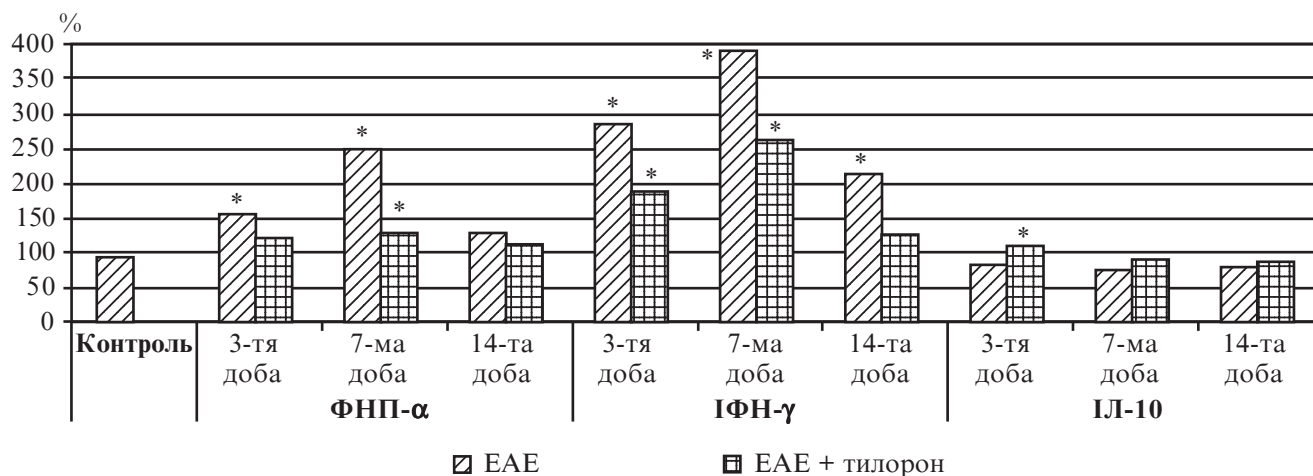


Рис. 1. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст деяких цитокінів у сироватці крові мишей з ЕАЕ (n=20); на рис. 1–4: * — різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем (P<0,05)

Імуномодулятор тилорон знижує рівень ФНП- α у всі терміни захворювання: на 3-тю–7-му добу вміст ФНП- α як у печінці, так і в головному мозку знижується в середньому в 1,5 рази; на 14-ту добу відмічено загальне (але незначне — близько 20 %) зниження рівня ФНП- α , що, можливо, пов'язане із затуханням запалення. Таким чином, найвираженіший ефект спостерігається за різкою зміною рівня цитокіну у початковій і гострій фазах запалення.

Для ІФН- γ характерна аналогічна динаміка змін за ЕАЕ (рис. 3). Необхідно відмітити, що загальне зростання вмісту цього цитокіну в досліджених тканинах мишей з ЕАЕ на 3-тю–7-му добу після індукції становить 10–12 разів. Це підтверджується даними інших авторів щодо зростання секреції ІФН- γ [6–8], роль якого в патогенезі ЕАЕ полягає у промоції запалення.

На 3-тю і 7-му добу вміст ІФН- γ у селезінці та мозку перевищує контрольне значення майже в 10 разів. На 14-ту добу цей показник знижується, але ж усе ще перевищує контроль на 376 % у селезінці та на 469 % у мозку. Як і для ФНП- α , для ІФН- γ відмічено значне (у деяких випадках дворазове) зниження рівня під впливом тилорону як у селезінці, так і в мозку мишей із ЕАЕ у всі досліджені терміни захворювання. Показане зростання вмісту ІФН- γ є маркером розвитку запального процесу. При цьому зниження вмісту ІФН- γ та ФНП- α в усіх досліджених тканинах, що спостерігається після введення тилорону, пов'язане, можливо, зі зміною активності основних імунокомпетентних клітин, що продукують ці цитокіни, а також з індукцією тилороном синтезу ІФН- α і - β .

Як і у сироватці крові, у досліджених тканинах спостерігається незначне зниження рівня ІЛ-10. Це відмічено у всі досліджені терміни захворювання. При цьому загальна дина-

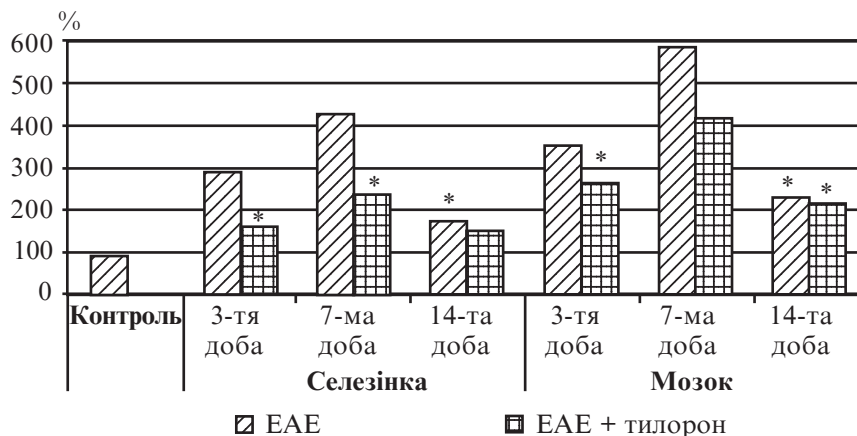


Рис. 2. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст ФНП- α в селезінці та головному мозку мишей з ЕАЕ (n=20)

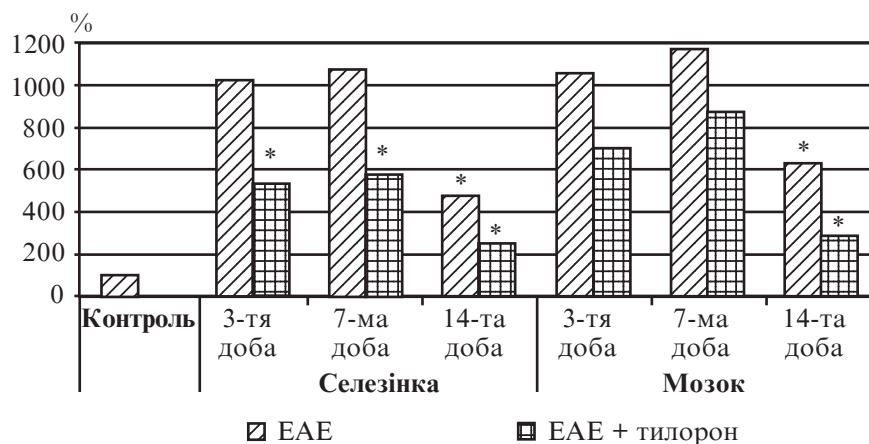


Рис. 3. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст ІФН- γ у селезінці та головному мозку мишей з ЕАЕ (n=20)

міка зберігається. У період загострення запалення на фоні різкого зростання рівня прозапальних цитокінів спостерігається найсуттєвіше зниження рівня ІЛ-10 (на 20 % у селезінці та 23 % у мозку). Тилорон підвищує вміст ІЛ-10 у всі досліджені терміни захворювання.

Максимальне зростання у тканинах, що були досліджені, спостерігається на 3-тю добу — 26 % у селезінці та 30 % у мозку (рис. 4).

Зміна рівня ІЛ-10 є критичним фактором регуляції Т-клітинної активності і, як наслідок, важливим фактором для загаль-

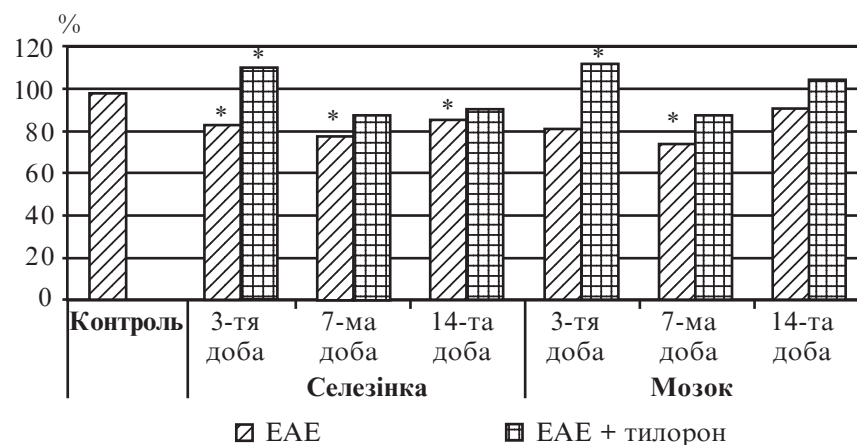


Рис. 4. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст ІЛ-10 у селезінці та головному мозку мишей з ЕАЕ (n=20)

ної оцінки стану імунної системи за ЕАЕ. Тилорон, що підвищує рівень ІЛ-10 у всі терміни захворювання, можливо, реалізує свою дію через активацію Т-супресорів і зниження інтенсивності імунної відповіді. Крім того, можливою є й активація механізму зворотного зв'язку, при якому зростання рівня ІЛ-10 супроводжується зниженням продукції ІФН- γ .

Висновки

1. Розвиток ЕАЕ у мишей супроводжується суттєвим підвищенням вмісту ІФН- γ та ФНП- α у всіх досліджених тканинах тварин (сироватці крові, селезінці та головному мозку) в усі досліджені терміни захворювання. Це супроводжується незначним зниженням рівня ІЛ-10 у всіх досліджених варіантах.

2. Тилорон дозою 50 мг/кг після перорального одноразового введення мишам з ЕАЕ проявляє імунокоригувальну дію, що проявляється у підвищенні рівня ІЛ-10 і зменшенні рівня ІФН- γ та ФНП- α в окремих тканинах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чекнев С. Б. Патогенез рассеянного склероза: иммуностимуляция или иммунодефицит? / С. Б. Чекнев // Иммунология. — 1994. — № 2. — С. 9-17.
2. Степанова Т. Ю. Функциональный стан макрофагов та активність катепсину D у мишей з експериментальним алергічним енцефаломієлітом / Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін // Досягнення біології та медицини. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 57-61.
3. Chandra P. Tilorone hydrochloride: the drug profile / P. Chandra, G. J. Wright // Top. Curr. Chem. — 1977. — Vol. 72, N 1. — P. 125-148.

4. Заргарова Т. А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит — модель рассеянного склероза / Т. А. Заргарова, О. О. Фаворова // Иммунология. — 1999. — № 2. — С. 5-9.

5. Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике / под ред. Д. А. Маркова. — Минск : Наука и техника, 1969. — 265 с.

6. Малышева О. А. Проблемы и перспективы лечения больных рассеянным склерозом / О. А. Малышева, В. С. Ширинский // Аллергология и иммунология. — 2002. — № 1. — С. 84-99.

7. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток в селезенке и головном мозге крыс после индукции ЭАЭ / Н. И. Лисяный, О. В. Маркова, О. Б. Горобец [и др.] // Иммунология та алергологія. — 1998. — № 1. — С. 98-103.

8. Interferon-gamma-oligodendrocyte interactions in the regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis / R. Balabanov, K. Strand, R. Goswami [et al.] // J. Neurosci. — 2007. — Vol. 27, N 8. — P. 2013-2024.

УДК 616.832

Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін
ВПЛИВ ТИЛОРОНУ НА РІВЕНЬ ФНП- α , ІФН- γ
ТА ІЛ-10 У ТКАНИНАХ МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕН-
ТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ

На моделі експериментального алергічного енцефаломієліту було вивчено вплив тилорону на рівень ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-10 у селезінці, головному мозку та сироватці крові мишей. Спостерігається, що тилорон справляє імунокоригувальний ефект, збільшуючи рівень протизапального ІЛ-10 і зменшуючи вміст ФНП- α та ІФН- γ в усіх досліджених тканинах у різні терміни після індукції ЕАЕ.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, тилорон, цитокіни.

UDC 616.832

T. Yu. Stepanova, T. O. Filipova, B. M. Galkin
TILORONE EFFECT ON TNF- α , IFN- γ , IL-10 LEVEL
IN TISSUES OF MICE WITH EXPERIMENTAL ALLER-
GIC ENCEPHALOMYELITIS

The changes of TNF- α , IFN- γ , IL-10 level in the spleen, brain and blood serum of mice with the experimental allergic encephalomyelitis were studied after tilorone administration. Tilorone had shown an immunomodulating effect, increasing anti-inflammatory IL-10 level and decreasing TNF- α , IFN- γ level in all studied tissues on different terms after EAE induction.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis, tilorone, cytokines.

Передплачуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616.931-036.2:612.017.1

И. Ю. Багмут, канд. мед. наук, доц.,
А. В. Аполонина,
А. С. Подорожная

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ЭКЗОГЕННОГО И ЭНДОГЕННОГО ГЕНЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДИФТЕРИЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет

Легкость распространения инфекций воздушно-капельным, воздушно-пылевым и воздушно-ядрышковым путем передачи заразного начала обуславливает высокую степень распространения таких инфекционных заболеваний, как дифтерия, корь, краснуха, эпидемический паротит, туберкулез, грипп, ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) среди населения. Создание специфической невосприимчивости, благодаря вакцинации, решает глобальные вопросы об элиминации возбудителя в популяции людей. Действующий Календарь профилактических прививок в Украине способствует реализации программы по борьбе с инфекционными болезнями.

В процессе осуществления профилактических и противоэпидемических мероприятий против инфекционных заболеваний возникает ряд нерешенных вопросов, которые обуславливают наличие заболеваемости управляемыми с помощью вакцинопрофилактики инфекциями. Особенно это касается контингентов из групп риска, которые в силу профессиональных обязанностей имеют частые контакты с источниками инфекции — больными людьми или носителями. Представляет интерес для научных изысканий дифтерия — инфекция, против которой действует вакцинопрофилактика на территории Украины с 1931 г. по на-

стоящее время. На сегодняшний день количественные проявления эпидемического процесса дифтерийной инфекции констатируют тот факт, что, несмотря на низкий уровень заболеваемости, регистрируются тяжелые формы заболевания дифтерией со смертельными исходами. Это требует от врачей-эпидемиологов обязательной коррекции ныне действующих противоэпидемических мероприятий в отношении дифтерии. Анализируя факт низкой заболеваемости и высокой летальности от дифтерии, можно сделать предположение о недостаточном выявлении источников инфекции среди людей, о снижении популяционного иммунитета под влиянием факторов эндогенного и экзогенного генеза.

Массовая иммунизация населения Украины против дифтерии создает прочный специфический искусственный антитоксический противодифтерийный иммунитет, который поддерживается проведением плановой ревакцинации среди населения. Стойкий напряженный специфический иммунитет позволяет не заразиться дифтерией или переносить ее в легкой форме [1]. Снизить уровень и изменить динамику заболеваемости дифтерией в Харьковском регионе помогли достаточно высокая оценка иммунопрофилактики против дифтерии, адекватное отношение врачей-терапевтов, педиатров

к противопоказаниям по проведению профилактических прививок, а также к необоснованным медицинским отводам, соблюдение кратности ревакцинаций во всех возрастных категориях населения Харьковского региона. Большое значение в широте охвата вакцинациями имела систематическая и последовательная иммунизация против дифтерии, качественная организация прививочного дела в городах и сельской местности. Поэтому создание специфической невосприимчивости — первостепенная задача противоэпидемической работы и в настоящее время. Все перечисленные факторы привели к стабилизации показателей уровня и динамики заболеваемости.

При анализе количественных проявлений эпидемического процесса дифтерийной инфекции в Харьковской области за ряд лет понятно, что существуют причины активизации заболеваемости дифтерией в Украине, одной из которых является снижение общего внимания со стороны врачей-педиатров, терапевтов, инфекционистов, эпидемиологов к массовому охвату вакцинациями и ревакцинациями всех контингентов населения. Стабилизации показателей заболеваемости в стране можно добиться только путем систематического и качественного эпидемиологического надзора за дифтерией на всех уровнях. Изучение коли-

чественных проявлений эпидемического процесса — его уровня и динамики при проведении ретроспективного эпидемиологического анализа поможет врачам-эпидемиологам прогнозировать и корректировать проведение противоэпидемической работы, которая базируется на грамотном эпидемиологическом анализе.

Цель — анализ количественных проявлений эпидемического процесса дифтерийной инфекции в Харьковском регионе. Выяснение влияния острого гломерулонефрита, острого пиелонефрита, гепатита А, сахарного диабета (СД) 1 типа как факторов экзогенного и эндогенного генеза на показатели активного искусственного антитоксического иммунитета к дифтерии.

Материалы и методы исследования

Для достижения цели были использованы методы: эпидемиологический, иммунологический, статистический.

Работа проводилась на базах лечебно-профилактических и санитарно-эпидемиологических учреждений города Харькова и области: 16-й городской детской клинической больницы, областной санитарно-эпидемиологической станции, Харьковской областной детской клинической инфекционной больницы, «Института охраны здоровья детей и подростков» АМНУ. Титры специфических антител у этих пациентов определялись в динамике: при поступлении в стационар — 1-й этап исследования; при выписке из больницы — 2-й этап; через 1–1,5 мес. реконвалесценции — 3-й этап; через 3 мес. после лечения — 4-й этап и в более отдаленный период реконвалесценции — через 6 мес. — 5-й этап исследования.

Уровень специфических антител против дифтерии определялся с помощью реакции пассивной гемагглютинации с эритроцитарным антигенным диагностикумом Московского НИИ им. И. И. Мечникова и с помощью иммуноферментного анализа с использованием теста

RIDASCREEN® Diphtheria, предназначенного для количественного определения антител IgG к дифтерийному анатоксину в сыворотке человека (R-Biopharm AG, Дармштадт, Германия) [2–4].

Анализ проявлений эпидемического процесса дифтерийной инфекции проведен по данным официальной статистики Харьковской областной санитарно-эпидемиологической станции: формы учета инфекционной заболеваемости (ф. № 1 — месячная, ф. № 2 — годовая); карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (ф. № 357-у).

Под наблюдением было 196 детей, больных острой патологией почек: 101 ребенок перенес острым гломерулонефритом (ОГН), 95 — острым пиелонефритом (ОПН).

При изучении влияния гепатита А на показатели противодифтерийного иммунитета под наблюдением было 76 детей, больных вирусным гепатитом А, находящихся на стационарном лечении в Харьковской областной клинической инфекционной больнице.

При изучении влияния СД 1 типа на показатели противодифтерийного иммунитета под наблюдением было 105 детей и подростков, находящихся на стационарном лечении в Институте ОЗДП АМНУ.

Возраст детей колебался от 1 года до 18 лет.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия Стьюдента, коэффициента корреляции с помощью компьютерной программы “Medstat”. Определялась средняя ошибка процентного отношения, коэффициент достоверности (t), среднегеометрические титры антител, доверительные интервалы среднегеометрических титров антител.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами был проведен эпидемиологический анализ заболеваемости дифтерийной инфекции. Изучены количественные проявления эпидеми-

ческого процесса этой инфекции в Харьковском регионе за 2000–2008 гг.

Исследования проявлений эпидемического процесса дифтерии в 2000 г. показали общее число заболевших в Харьковском регионе — 24 человека, интенсивный показатель составил 0,76 на 100 тыс. населения.

Далее показатели заболеваемости незначительно снижаются и составляют в 2001 г. 19 человек, интенсивный показатель 0,6. В 2002 г. заболеваемость дифтерией продолжает оставаться на прежнем уровне, и показатели заболеваемости составляют 19 человек, интенсивный показатель 0,6. В 2003 г. отмечается резкое снижение заболеваемости в 6 раз по отношению к 2000 г. Показатель заболеваемости в этот период составляет 4 человека, интенсивный показатель 0,14. Стабильно низкий показатель заболеваемости дает возможность врачам-эпидемиологам надеяться на дальнейшее эпидемиологическое благополучие в отношении дифтерии. Однако невыясненные причины, способные влиять на уровень титров специфических антител относительно дифтерии у привитых лиц, заставляют задумываться над новыми методами оптимизации противоэпидемической работы к дифтерии в целом.

В 2004 г. стабилизации не наблюдалось, показатель заболеваемости составил 14 человек, интенсивный показатель 0,49. А в 2005 г. этот показатель опять снизился в 2,5 раза по сравнению с 2004 г. и составил 6 человек, интенсивный показатель 0,20. И в 2006 г. этот показатель составил также 6 человек, интенсивный показатель 0,21. В 2007 г. показатель заболеваемости в Харьковской области составил 8 человек, интенсивный показатель 0,29, что свидетельствует о стабилизации показателей заболеваемости дифтерией по сравнению с 2006 г. За 2008 г. показатель заболеваемости Харьковского региона составил 10 человек, интенсивный показатель 0,36 на 100 тыс. населения. Это свидетельствует

ет о повышении уровня заболеваемости (рисунок).

Таким образом, за исследованный период с 2000 по 2008 гг. количественные проявления эпидемического процесса дифтерии в Харьковском регионе имели волнообразный характер с общей тенденцией к снижению и стабилизации показателей заболеваемости. Волнообразное проявление заболеваемости дифтерией на популяционном уровне побуждает врачей практического здравоохранения оперативно реагировать на каждый случай заболевания, проводить грамотное эпидемиологическое расследование эпидемического очага, качественно выполнять мероприятия по первому звену эпидемического процесса, а именно выявления источников инфекции в очаге и вне очага инфекционного заболевания. Необходимо строгая изоляция источников инфекции с последующей обязательной госпитализацией и санацией в специализированном лечебно-профилактическом учреждении. Выявление детей со сниженными специфическими антителами к дифтерии и их своевременная ревакцинация обусловит формирование высокой и устойчивой иммунной прослойки населения.

Регистрация заболеваемости дифтерией, которая отмечалась в анализируемом периоде времени, свидетельствует о необходимости более глубокого изучения причин заболеваемости привитого контингента жителей Харьковского региона как среди детского, так и взрослого населения. Для этого необходимо сконцентрировать внимание на экосистемном уровне эпидемиологического надзора с целью изучения уровня титров специфических антитоксических антител к дифтерии среди населения, в особенности у детей из групп риска. Снижение и стабилизация показателей дифтерийной инфекции свидетельствуют о качественном проведении противоэпидемической работы, которая является важным аспектом иммунопрофилактики против дифтерии.

интенсивный показатель

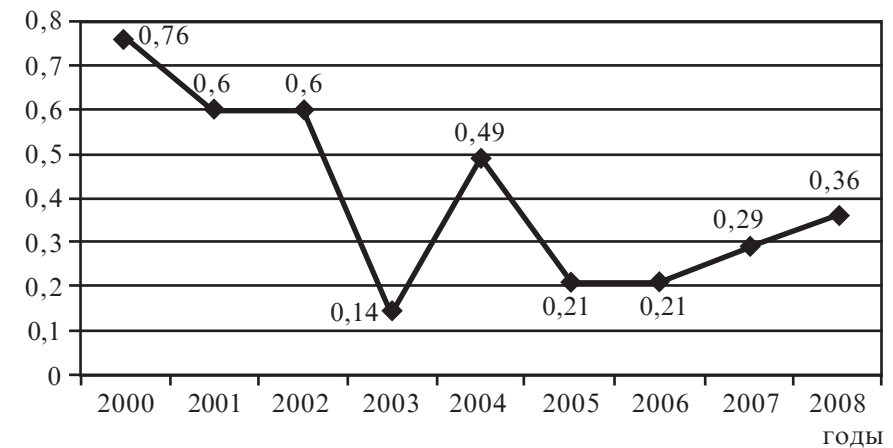


Рисунок. Уровень и динамика заболеваемости дифтерией за 2000–2008 гг. в Харьковской области

Для достижения цели изучили уровень напряженности иммунитета к дифтерии у детей до 14 лет, проживающих в городе Харькове. Анализ показал, что в 1992 г. количество детей с серонегативными титрами антител составило 12,5 %; в 1993 г. — 3,7 % детей; в 1998 г. — 3,1 %; в 2007 г. — 1,6 %, что было обусловлено проведенной вакцинацией против дифтерии. Изучение прививочного анамнеза и анамнеза жизни детей показало тот факт, что большинство из них имело в анамнезе различные заболевания — ОРВИ, вирусный гепатит, острые кишечные заболевания, заболевания щитовидной железы, заболевания почек, которыми дети болели в первые месяцы после вакцинации против дифтерии. Поэтому выяснение причин, способствующих снижению или потере специфического имму-

нитета, есть общей проблемой здравоохранения.

Таким образом, проведенный анализ уровня противодифтерийного иммунитета среди детей до 14 лет, проживающих в городе Харькове, позволил определить значительное количество детей, незащищенных от дифтерии, что обусловило важность выбранного нами направления — изучения искусственного иммунитета у детей с патологией почек [2]. Так, острый гломеруло- и пиелонефрит обуславливали снижение титров специфических антител к дифтерии до незащитного уровня — ниже 0,01 МЕ, которые начинали восстанавливаться через 1,5 мес. периода реконвалесценции и полностью достигали исходного уровня через 6 мес. реконвалесценции (табл. 1).

У детей с острым пиелом и гломерулонефритом отмеча-

Таблица 1

Показатели уровней противодифтерийных антител у детей, больных острыми гломеруло- и пиелонефритами

Группа, лет	Кол-во обследуемых	Количество детей с титрами					
		Серонегативные		Незащитные (1:10–1:20)		Защитные (1:40 и больше)	
		абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
От 1 до 3	9	4	13,33±4,80*	4	26,67±4,80*	1	60,00±3,14*
От 4 до 6	32	7	9,09±4,08*	12	54,54±4,70*	13	36,37±4,80*
От 7 до 10	24	3	25,0±3,3*	9	41,66±4,70*	12	33,34±4,78*
От 11 до 14	40	3	18,75±2,60*	15	43,75±4,70*	22	37,5±4,7*
Контроль	150	—	—	20	6,26±4,37	130	93,74±3,90

Примечание. В табл. 1, 3: * — различия с контролем статистически достоверны, P<0,05.

Уровень титров специфических антител к дифтерии у детей, переболевших вирусным гепатитом А (через 6 мес. после выписки из стационара)

Группа, лет	Титры антител								СГТ log ₂
	от 0–1:20		1:40–1:80		1:160–1:320		от 1:640 до 1:2560		
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	
1–6, n=28	5	17,86±7,20	20	71,43±8,50	2	7,14±4,90	1	3,57±3,51	1,13
Контроль, n=33	2	6,06±4,10	—	—	—	—	31	93,94±4,15	1,38
7–10, n=35	6	17,14±6,40	7	20,0±6,8	16	45,71±8,40	6	17,14±6,37	1,36
Контроль, n=43	1	2,33±2,30	—	—	1	2,33±2,30	41	95,35±3,21	0,90
11–14, n=43	15	34,88±7,30	12	27,91±6,80	10	23,26±6,40	6	13,95±5,28	1,37
Контроль, n=70	2	2,86±1,90	—	—	1	1,43±1,40	67	95,71±2,42	0,86

лось снижение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которое продолжалось весь период пребывания их в клинике. Важно обеспечить индивидуальный подход к вакцинации детей, которые болели ОГН и ОПН, с учетом того, что это группа риска со сниженным противодифтерийным иммунитетом, на протяжении 6 мес. после заболевания; индивидуализировать схему вакцинации для этой категории детей.

Определение специфических антител к дифтерии у переболевших гепатитом А детей до 14 лет осуществлялось с помощью реакции пассивной геммагглютинации. У этого контингента детей показатели антитоксического противодифтерийного иммунитета как в период болезни, так и после клинического выздоровления, достоверно были снижены в течение 6–10 мес. (табл. 2).

Это позволило определить группу риска по заболеваемости дифтерией в течение 6 мес. после перенесенного гепатита А, а также индивидуализировать схему вакцинации с учетом Календаря профилактических прививок и состояния здоровья каждого ребенка индивидуально.

Результаты изучения напряженности специфического иммунитета против дифтерии у детей, ранее привитых противодифтерийной вакциной и

анатоксином, больных СД 1 типа, показали, что титры специфических антител к дифтерии были снижены в момент обострения заболевания (табл. 3).

Вместе с тем, следует отметить, что 60 % серонегативных детей было в группе с впервые выявленным СД 1 типа. Таким образом, СД 1 типа может вызывать развитие дезинтегрирующих процессов иммунологической резистентности и приводить к ослаблению напряженности специфического иммунитета к дифтерии, особенно у детей с впервые выявленным СД 1 типа на неопределенное время [5]. Такие результаты предполагают индивидуализации схемы вакцинации и ревакцинации против дифтерии в зависимости от действующего Календаря профилактических прививок и состояния иммуно-

логической резистентности детей до 14 лет. Это заставляет врача-педиатра, эндокринолога и иммунолога перед вакцинацией детей с СД 1 типа тщательно диагностировать иммунологические показатели и строго контролировать наличие вакцинации у данных детей и кратность ревакцинаций. Если в условиях амбулаторной клиники нет возможностей для глубокого изучения состояния иммунитета детей из групп риска, следует направлять их в специализированные квалифицированные медицинские учреждения или отделения для осуществления индивидуального подхода к вакцинации.

Выводы

1. Установлено, что с 2000 по 2008 гг. количественные проявления эпидемического про-

Таблица 3

Показатели уровней противодифтерийных антител у детей, больных сахарным диабетом 1 типа

Группа (длительность заболевания)	Кол-во обследуемых	Количество детей с титрами					
		Серонегативные		Незащитные		Защитные	
		абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
Впервые выявленный СД	9	4	44,4±4,8*	4	44,4±4,8*	1	11,20±3,14*
От 1 до 5 лет	32	7	21,90±4,08*	12	37,5±4,7*	13	40,6±4,8*
От 5 до 10 лет	24	3	12,5±3,3*	9	37,5±4,7*	12	50,00±4,78*
Более 10 лет	40	3	7,50±2,62*	15	37,5±4,7*	22	55,0±4,7*
Контроль	70	—	—	19	27,14±4,37	51	72,86±3,90

цесса дифтерії в Харківському регіоні мали волнообразний характер з загальною тенденцією до зниження та стабілізації показувачів захворюваності.

2. Виявлено інгібуюче діяння гострих гломерулонефритів та пієлонефритів на стан напруженості імунітету до дифтерії у дітей, привитих проти цієї інфекції, яке залежало як від нозологічної форми хвороби, так і від віку дітей. Найбільш негативний вплив гострого гломерулонефриту на стан імунітету до дифтерії було серед дітей 1–6 років — тут він навіть через 6 міс. було значно нижче, ніж у дітей групи контролю. А вплив гострого пієлонефриту було більш вираженим серед дітей 7–14 років, відновлення показувачів специфічного імунітету йде за 6 міс. реконвалесценції.

3. Виявлено інгібуюче діяння вірусного гепатиту А на стан напруженості імунітету до дифтерії в течение 6 міс. реконвалесценції.

4. Встановлено групу ризику до захворюваності дифтерією під впливом цукрового діабету 1 типу — у хворих дітей визначено низький рівень специфічних антитіл до дифтерії.

5. Діти, перебуваючі під впливом факторів екзогенного та ендогенного генезу, в залежності від періодів одужання, потребують індивідуального підходу до вакцинації.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карабан О. М. Наукові основи специфічної профілактики / О. М. Карабан, Г. І. Падалка, Т. І. Тонкошкур // Епідеміологія, екологія та гігієна : зб. матеріалів 9-ї річної регіональної науко.-практ. конф. — Харків, 2006. — Ч. 2. — С. 8-10.

2. Багмут І. Ю. Стан імунітету до дифтерії у дітей з хворобами нирок

/ І. Ю. Багмут // Експериментальна та клінічна медицина. — 2001. — Вип. 2. — С. 43.

3. Подорожна А. С. Характеристика показувачів імунної системи у дітей під впливом гострого вірусного гепатиту А / А. С. Подорожна, О. М. Карабан // Ключові аспекти наукової діяльності—2007 : матеріали 2-ї міжнарод. конф. — 2007. — Т. 4. — С. 41-42.

4. Использование иммуноферментных тест-систем для диагностики инфекционных заболеваний и определения эффективности иммунизации / А. С. Прилуцкий, С. В. Бабенко, Э. А. Майлян [и др.] // Вчення Л. В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами : матеріали доповідей наук.-практ. конф. 12–13 жовтня 2006 р., Київ. — К., 2006. — С. 109.

5. Карабан О. Напруженість поствакцинального імунітету проти кору у дітей з цукровим діабетом 1 типу / О. Карабан, А. В. Аполоніна // Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи : матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю. 21–22 лютого 2008 р., Харків. — Харків, 2008. — С. 67-68.

УДК 616.931-036.2:612.017.1

І. Ю. Багмут, А. В. Аполоніна, А. С. Подорожна
ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ЭКЗОГЕННОГО И ЭНДОГЕННОГО ГЕНЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДИФТЕРИЕЙ

Проведен ретроспективний аналіз захворюваності дифтерією в Харківській області. Вивчено стан специфічного імунітету до дифтерії у дітей до 14 років міста Харкова. Визначено інгібуюче діяння гострого гломерулонефриту, гострого пієлонефриту, гепатиту А, цукрового діабету 1 типу на стан штучного антитоксичного імунітету до дифтерії.

Ключові слова: захворюваність, дифтерія, імунітет, гострий гломерулонефрит, гострий пієлонефрит, гепатит А, цукровий діабет 1 типу.

UDC 616.931-036.2:612.017.1

I. Yu. Bagmut, A. V. Apolonina, A. S. Podorozhnaya
EXOGENIC AND ENDOGENIC GENESIS FACTORS INFLUENCE IN DIPHTHERIA MORBIDITY

Retrospective analysis of diphtheria morbidity in Kharkov region was done. State of specific immunity to diphtheria in children under 14 in Kharkov city was studied. Inhibitive influence of acute glomerulonephritis and pyelonephritis, hepatitis A, diabetes mellitus on state of artificial antitoxic immunity to diphtheria was proved.

Key words: morbidity, diphtheria, immunity, acute glomerulonephritis, pyelonephritis, hepatitis A, diabetes mellitus type 1.

УДК 611.161:612.13:612.67

О. В. Єрофєєва

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ГІПОЕСТРОГЕНЕМІЧНОЮ ШКІРОЮ ЗА РІЗНИХ УМОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський державний медичний університет

Формування косметичних порушень з боку шкіри у багатьох випадках пов'язане з розвитком гіпоестрогенемії, що визначається у більшості жінок клі-

мактеричного віку, які звернулися зі скаргами на стан шкірних покривів [2; 4; 7; 8]. Один з істотних патогенетичних механізмів розвитку «гіпоестроген-

емічного» типу шкіри (ГЕШ) — порушення функціональної активності ендотелію судин [2; 7]. Однак донині не проводилося вивчення залежних і незалеж-

них від продукції оксиду азоту (NO) судинних реакцій шкіри пацієток із ГЕШ. Також раніше не досліджувалися особливості судинних реакцій за умов лікування пацієток із застосуванням препаратів, які поліпшують продукцію NO (L-кораргін), покращують реологічні властивості крові та знижують продукцію прозапальних цитокінів (пентоксифілін — ПТФ), а також впливу на шкіру лазерним випромінюванням.

Мета цієї роботи — визначення об'ємної швидкості кровотоку в умовах проведення проб з іонофорезом нітрогліцерину (NO-незалежна вазодилатація) і пілокарпіну гідрохлориду (NO-залежна вазодилатація), а також особливостей даних судинних реакцій за умов застосування комплексного лікування пацієток.

Матеріали та методи дослідження

У роботі спостерігали 154 пацієтки, які звернулися зі скаргами на косметичний стан шкірних покривів до Українського інституту пластичної хірургії «Віртус». При об'єктивному обстеженні пацієток шкірні покриви були ідентифіковані як гіпоестрогенемічна шкіра [2]. Середній вік пацієток становив $(46,5 \pm 2,7)$ року. Як групу контролю спостерігали жінок аналогічного віку (40 пацієток), які не пред'являли скарг на стан шкірних покривів. Середній вік у цій групі жінок — $(42,7 \pm 3,5)$ року.

Істотно важливою умовою включення пацієток до обстежуваної групи була оцінка стану серцево-судинної системи, оскільки формування ішемічної хвороби серця саме по собі істотним чином впливає на функцію ендотелію [3; 5]. Причому залежно від виразності та стадії захворювання можна виділити кілька типів периферичної мікроциркуляції у шкірних покривах пацієток [4].

Пробу з пілокарпіном виконували у відповідності з розроб-

леною методикою. На ділянку шкіри передпліччя (10 см^2) проводили електрофорез 1,0%-го розчину пілокарпіну гідрохлориду (0,2 мл) анодом постійного струму протягом 1,0–1,5 хв при силі струму $0,1 \text{ мА/см}^2$. Аналогічним чином електрофоретично вводили нітрогліцерин, для чого застосовували його 1,0%-й спиртовий розчин, чотири краплі якого розводили в 0,5 мл 50%-го диметилсульфоксиду, для електрофорезу використовували 0,2 мл отриманого розчину.

Тканинну перфузію досліджували методом високочастотної ультразвукової доплерографії (прилад «Мінімакс-Допплер-К»). Визначали об'ємну швидкість тканинного кровотоку (Q_{as} , мл/с). Датчик із частотою 25 МГц дозволяв лоціювати кровотік у тканині до глибини 5 мм. Показники тканинної перфузії вимірювали на тильній поверхні кисті в одній точці до і після проведення іонофорезу. Допплерограму записували з 1-ї хвилини після завершення іонофорезу до 15-ї хвилини при введенні пілокарпіну і до 7-ї — при введенні нітрогліцерину.

Вплив на тканини обличчя у комплексі зі зволожуючими і живильними масками проводили із застосуванням червоного й інфрачервоного лазерного випромінювання (апарат лазерний терапевтичний «Ліка-терапевт» (свідоцтво про держреєстрацію № 6675/2007), довжина хвиль — 658 і 890 нм, вихідна потужність — 25 мВт, тривалість сеансу — 15 хв). Усього пацієткам проводили п'ять сеансів впливу.

Для лікування пацієток застосовували L-кораргін — препарат, який посилює синтез оксиду азоту (ЗАТ «Технолог», Україна, реєстраційний номер UA/4278/01/01) і справляє антиоксидантну дію за рахунок інозину, що входить до його складу. Препарат призначали до їди по 0,1 г 4–5 разів на добу протягом трьох тижнів. Крім того, у комплексі лікувальних заходів

застосовували пентоксифілін, що сприятливо впливає на реологічні властивості крові і знижує продукцію ендогенних прозапальних цитокінів («Трентал», «Sigma», США, 0,1 г в/в інфузії протягом 5 діб).

Усім пацієткам були проведені загальноклінічні дослідження: клінічні аналізи крові та сечі, оцінка біохімічних параметрів і ліпідного спектра крові, дослідження гормонального профілю крові, гемостазіограма, ультразвукове дослідження органів малого таза, мамографія. Оцінку стану шкіри проводили за низкою ознак до проведення лікування і через 1,5–2,0 міс. після нього.

Результати досліджень обробляли статистично із застосуванням загальноприйнятих критеріїв розбіжностей між групами пацієток.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті електрофоретичного введення пілокарпіну гідрохлориду у жінок із ГЕШ було виявлено чотири різних за своїм характером відповіді (рис. 1). Так, у 30 % випадків у пацієток відмічалася наявність раннього стабільного підвищення перфузії тканин кров'ю (рис. 1, *a*). Для даного типу відповіді характерним було збільшення перфузії, що виникло вже на 3-й хвилині від моменту завершення електрофорезу пілокарпіну і характеризувалося істотним (на 43,5 %) зростанням досліджуваного показника. Протягом подальших 6 хв відмічалася зростання перфузії (до 162,7 % на 9-й хвилині), відносно високі значення досліджуваного показника зберігалися до 15-ї хвилини спостереження, коли вони становили 123,7 % порівняно з початковим значенням (див. рис. 1, *a*).

Рання нестабільна відповідь (рис. 1, *b*) вирізнялася тим, що після первинного збільшення досліджуваного показника — до 137,6 % на 3-й хвилині — відбувалося швидке й істотне

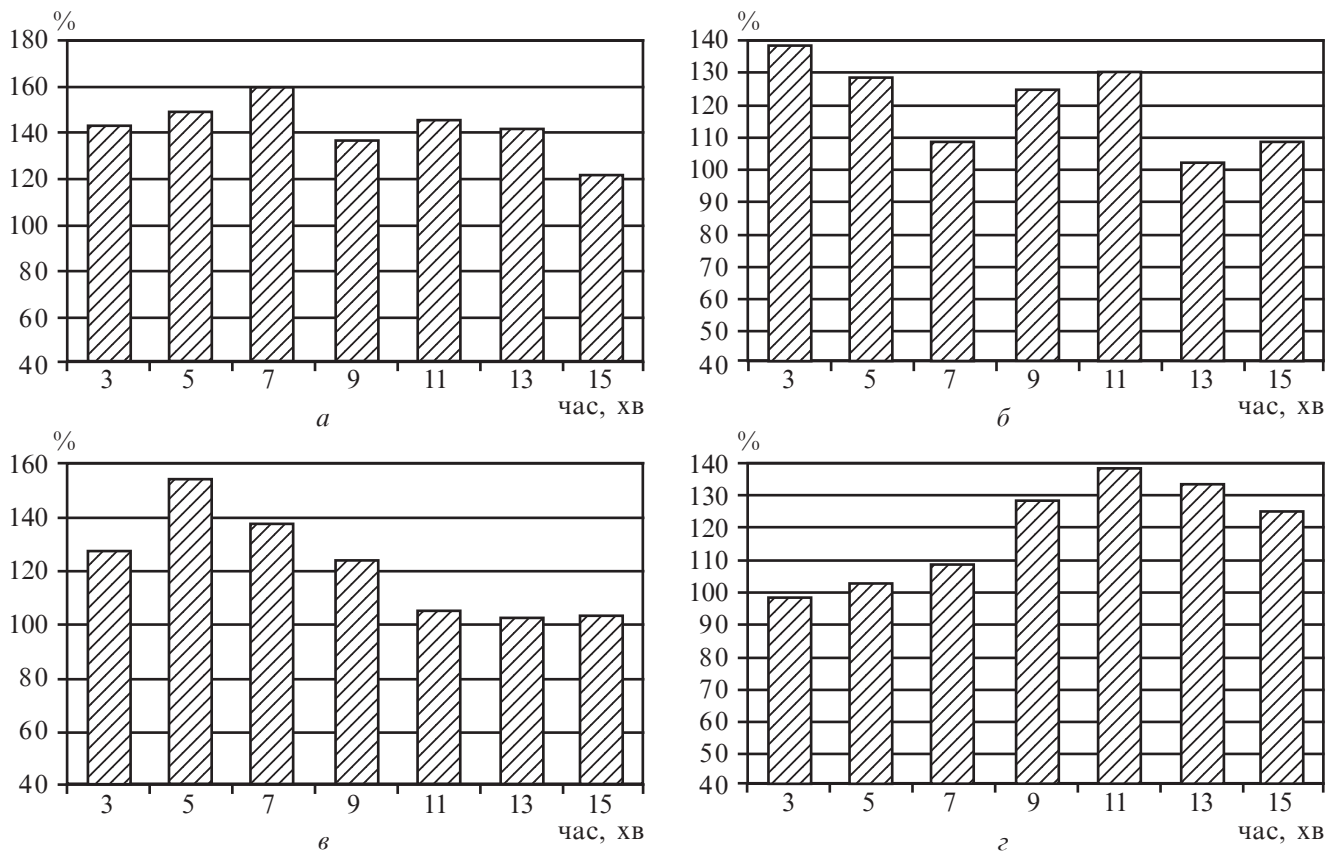


Рис. 1. Характер відповідей, отриманих при проведенні електрофорезу з пілокарпіну гідрохлоридом у пацієток із гіпоестрогенемічним типом шкіри: а — рання стабільна відповідь; б — рання нестабільна відповідь; в — рання короточасна відповідь; г — пізня стабільна відповідь; за віссю абсцис — час від моменту припинення електрофоретичного введення пілокарпіну; за віссю ординат — збільшення кровотоку в процентах до початкового рівня, прийнятого за 100 %

його зменшення, коли на 7-й хвилині від моменту припинення електрофорезу перфузія тканин кров'ю перевищувала таку до початку застосування пілокарпіну на 7,3 % (див. рис. 1, б). На 9-й і 11-й хвилинах знову відмічалось збільшення досліджуваного показника — відповідно до 124,2 і 131,6 %, а на 13-й і 15-й хвилинах реєструвався період зниження перфузії кров'ю до 104,2 і 108,3 % відповідно (див. рис. 1, б). Подібний характер зміни перфузії відзначався у 25,0 % жінок із ГЕШ, причому в окремих випадках «двофазне» зростання кровотоку могло мати швидшу динаміку (відмічалось протягом перших 9 хв спостереження), або другий пік зростання перфузії міг реєструватися на 13–15-й хвилинах від моменту припинення електрофорезу пілокарпіну.

Короточасне зростання перфузії тканин кров'ю (протягом перших 7–9 хв від моменту завершення електрофорезу) реєструвалося у 25 % пацієток із ГЕШ (рис. 1, в). Починаючи з 11-ї хвилини постелектрофоретичного періоду, досліджуваний показник не відрізнявся від такого, що відмічався до початку електрофорезу. При цьому максимальний підйом перфузії тканин кров'ю дорівнював 55,2 % і фіксувався на 5-й хвилині від моменту завершення електрофорезу пілокарпіну (див. рис. 1, в).

У 20,0 % усіх спостережень у жінок відзначався пізній період збільшення перфузії тканин кров'ю (рис. 1, г). У цих випадках зростання досліджуваного показника відбувалося на 7–9-й хвилинах і досягало найбільших значень на 11–13-й хвилинах від моменту завершення електрофорезу. Найбільший під-

йом перфузії відмічався на 11-й хвилині і становив 39,2 % від відповідного показника до початку електрофорезу.

Слід наголосити, що у пацієток у групі контролю (здорові жінки аналогічного віку за відсутності змін із боку шкірних покривів) превалювала рання стабільна відповідь на електрофорез пілокарпіну (75 %). У 20 % — рання нестабільна відповідь і в 5 % — ранній короточасний підйом перфузії тканин кров'ю. При цьому рівень підйому перфузії тканин кров'ю сягав 185–225 % порівняно з початковими значеннями досліджуваного показника. Ці результати свідчать про те, що рання стабільна відповідь є варіантом норми, тоді як решта типів відповідей може бути кваліфікована як варіанти патологічних відповідей, в основі формування яких знаходяться порушення на

рівні нейрогуморальної дисфункції вазотропних регуляторних впливів.

Рання стабільна відповідь у пацієток із ГЕШ до початку лікування реєструвалася у 20,0 % випадків, що було вірогідно менше, ніж у практично здорових — 75,0 % ($P < 0,05$) (рис. 2, *a*). Роздільне застосування ПТФ і L-кораргіну супроводжувалося зростанням частоти стабільної відповіді у пацієток, яка фіксувалася відповідно у 31,6 і у 28,0 %, що було вірогідно вище, ніж до початку лікування ($P < 0,05$) (див. рис. 2, *a*). Під впливом поєднаного застосування ПТФ і L-кораргіну стабільна відповідь реєструвалася у 44,4 % пацієток ($P < 0,05$). Вплив лазерним випромінюванням спричинював появу стабільної відповіді у 32,0 % пацієток, що також

було вище, ніж до початку лікування ($P < 0,05$) (див. рис. 2, *a*). За умов застосування лазерного опромінювання шкіри на фоні поєднаного застосування ПТФ і L-кораргіну стабільна відповідь реєструвалася у 57,1 % пацієток (16 із 28 жінок), що було вірогідно більше, ніж до початку лікування ($P < 0,05$) (див. рис. 2, *a*). При цьому даний показник вірогідно перевищував такий у групі пацієток, яким поєднано застосовували ПТФ і L-кораргін ($P < 0,05$) (див. рис. 2, *a*).

Рання нестабільна відповідь на електрофорез пілокарпіну відмічалася у 40,0 % пацієток із ГЕШ, тимчасом як у групі контролю подібна відповідь реєструвалася у 20,0 % пацієток (рис. 2, *б*). Під впливом застосування ПТФ відповідь подібного типу реєструвалася у

36,8 %, а при застосуванні L-кораргіну — у 44,0 % пацієток ($P > 0,05$). Водночас при поєднаному застосуванні ПТФ і L-кораргіну нестабільна відповідь відмічалася у 33,3 % пацієток, що було вірогідно менше, ніж до початку лікування ($P < 0,05$) (див. рис. 2, *б*). Застосування лазерного впливу також супроводжувалося невірогідним зниженням представленості нестабільної відповіді, яка реєструвалася у 36,0 % пацієток ($P > 0,05$), а при лазерному впливі на фоні введення ПТФ і L-кораргіну даний показник становив 28,6 % і був вірогідно меншим, ніж до початку лікування ($P < 0,05$), хоча не відрізнявся від такого у групі пацієнтів, яким застосовували ПТФ у поєднанні з L-кораргіном ($P > 0,05$) (див. рис. 2, *б*).

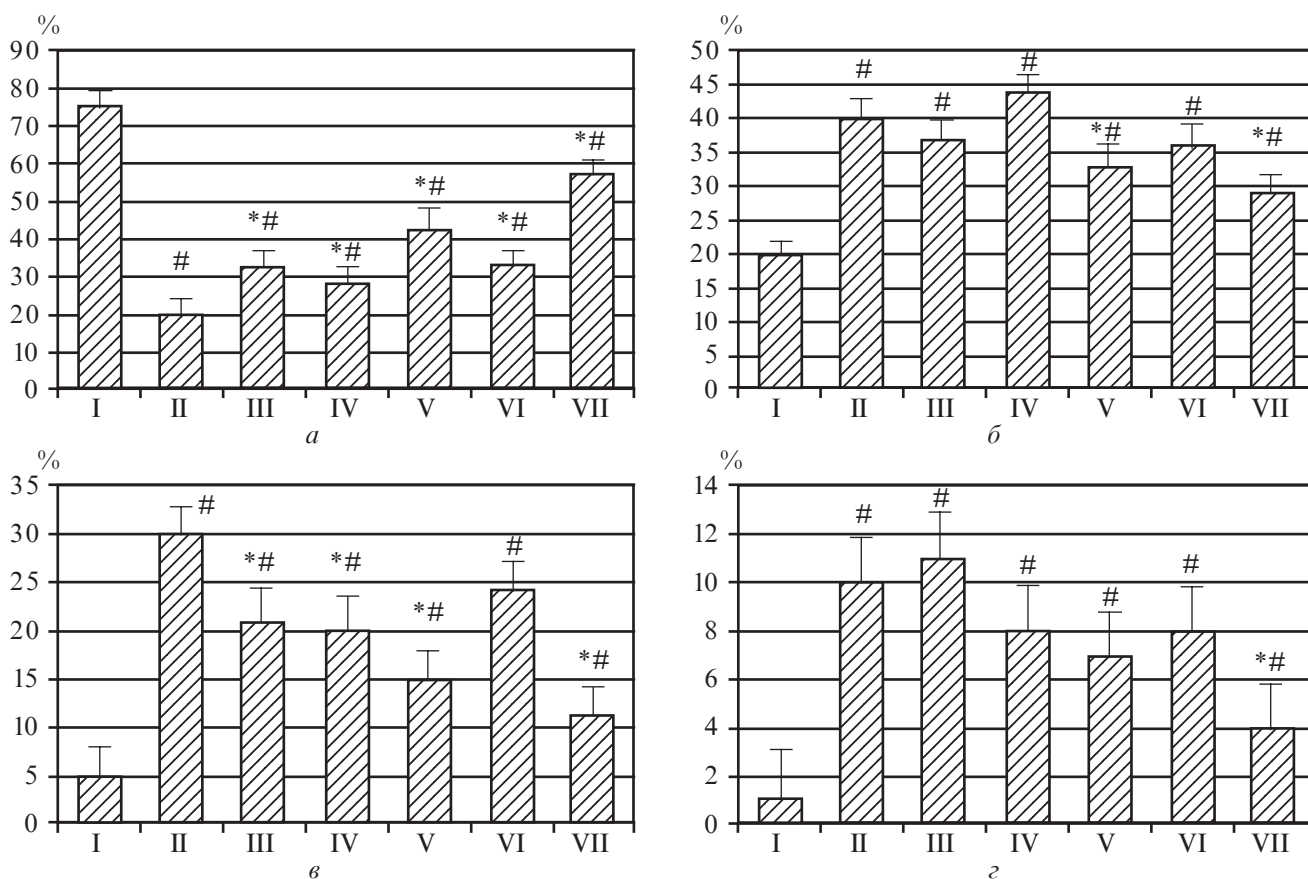


Рис. 2. Характер відповідей на електрофоретичний вплив пілокарпіну гідрохлориду за умов застосування різних видів лікування у пацієток із гіпоестрогенемічним типом шкіри: *a* — рання стабільна відповідь; *б* — рання нестабільна відповідь; *в* — рання короточасна відповідь; *г* — пізня стабільна відповідь; I — контроль; II — до початку проведення процедури; III — пентоксифілін; IV — L-кораргін; V — поєднане застосування ПТФ і L-кораргіну; VI — лазерне опромінювання; VII — лазерне опромінювання + ПТФ + L-кораргін; # — $P < 0,05$ — порівняно з показником у групі контролю; * — $P < 0,05$ — порівняно з показником до початку лікування

Рання транзиторна відповідь відмічалася у 30,0 % пацієток із ГЕШ, тимчасом як у групі контролю даний характер відповіді був відзначений у 5,0 % пацієток ($P < 0,05$) (рис. 2, в). Під впливом ПТФ і L-кораргіну, застосовуваних самостійно, даний характер відповіді зустрічався відповідно у 21,0 і 20,0 % пацієток із ГЕШ ($P < 0,05$) (див. рис. 2, в). Поєднане застосування препаратів супроводжувалося формуванням ранньої відповіді у 14,8 % ($P < 0,05$). За умов впливу лазерним випромінюванням рання відповідь відмічалася у 24,0 % пацієток, що також було менше, ніж до початку лікування ($P < 0,05$) (див. рис. 2, в). Водночас застосування лазерного опромінювання шкіри на фоні введення ПТФ і L-кораргіну супроводжувалося розвитком подібної відповіді у 10,7 % пацієток ($P < 0,05$).

Пізня відповідь відмічена у 10,0 % пацієток із ГЕШ, а у контролі даний тип відповіді був

практично відсутній (рис. 2, з). Формування даного типу відповіді незначно змінювалося за умов роздільного застосування ПТФ, L-кораргіну, а також лазерного опромінювання шкіри (див. рис. 2, з). Тільки при поєднаному застосуванні ПТФ, L-кораргіну і лазерного опромінювання у пацієток зафіксована вірогідна порівняно з відповідним показником до початку лікування редукція — до 3,6 % ($P < 0,05$) (див. рис. 2, з).

У практично здорових жінок відповідь на застосування нітрогліцерину характеризувалася розвитком максимуму перфузії тканин кров'ю на 3–4-й хвилині (рис. 3, а). У цей період у пацієток відмічалася збільшення перфузії порівняно з показником до застосування нітрогліцерину на 45,0 і 47,0 % відповідно, що було вірогідно більше, ніж у пацієток із ГЕШ: зростання перфузії порівняно з початковим фоном у них відмічалася на 22,0 і 12,0 % відповідно ($P < 0,05$). Вірогідні розбіж-

ності між групами відмічалися і на 5-й хвилині від моменту завершення електрофорезу нітрогліцерину (див. рис. 3, а).

Проведення проби з нітрогліцерином на фоні застосування ПТФ у жінок із ГЕШ супроводжувалося збільшенням перфузії крові на 4-й хвилині до 122,0 % порівняно з показником до проведення проби, що було на 10,0 % більше аналогічного показника у пацієток із ГЕШ ($P < 0,05$) (рис. 3, б). Вірогідні розбіжності між групами (14,0 %) зберігалися і на 5-й хвилині від моменту застосування нітрогліцерину ($P < 0,05$). Також вірогідно вища об'ємна швидкість кровотоку порівняно з такою у пацієток із ГЕШ реєструвалася в період з 3-ї по 7-му хвилину за умов застосування L-кораргіну ($P < 0,05$) (див. рис. 3, б). При цьому максимальні розбіжності (21,0 %) відзначені на 4-й хвилині спостереження. В умовах поєднаного застосування ПТФ і L-кораргіну збільшення перфузії кров'ю на 3-й хви-

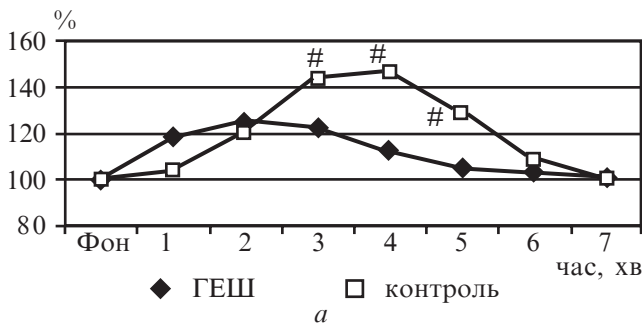
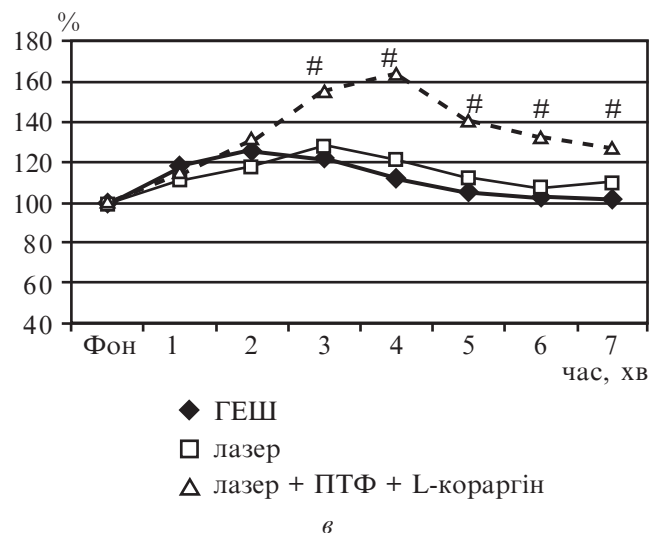
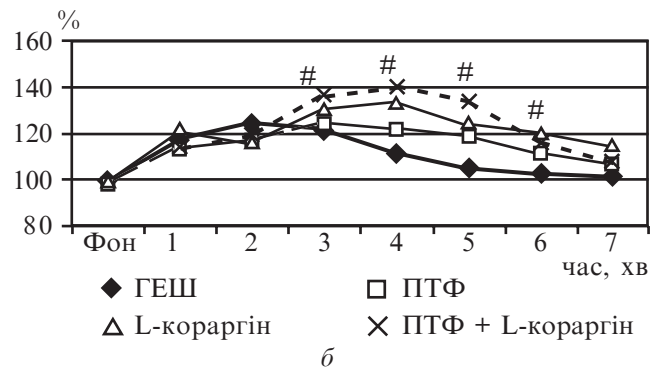


Рис. 3. Зміни об'ємної швидкості кровотоку у шкірних покривах у пробі з нітрогліцерином за різних умов лікування: а — динаміка об'ємної швидкості кровотоку у практично здорових (контроль) і у пацієток із гіпоестрогенемічним типом шкіри до початку лікування; б — об'ємна швидкість кровотоку у пацієток із гіпоестрогенемічним типом шкіри з роздільним і поєднаним застосуванням ПТФ і L-кораргіну; в — об'ємна швидкість кровотоку у пацієток із гіпоестрогенемічним типом шкіри з роздільним і поєднаним застосуванням лазерного опромінення шкіри і введення комплексу препаратів — ПТФ і L-кораргіну; за віссю абсцис — час від моменту завершення процедури електрофорезу (хв); за віссю ординат — досліджуваний показник (%) щодо такого до проведення нітрогліцеринової проби і до початку лікування, прийнятого за 100 %; # — $P < 0,05$ — порівняно з показниками у жінок з гіпоестрогенемічним типом шкіри (а) і порівняно з комплексним застосуванням лікувальних факторів і показниками у жінок з гіпоестрогенемічним типом шкіри (б і в)



лині від моменту застосування нітрогліцерину перевищувало показник у групі жінок із ГЕШ на 14,0 % ($P < 0,05$). Вірогідні розбіжності між групами зберігалися до 6-ї хвилини від моменту застосування нітрогліцерину, досягаючи максимуму розбіжностей на 4-й хвилині (28,0 %) ($P < 0,05$) (див. рис. 3, б). При цьому на 4-й хвилині рівень перфузії був вірогідно вищим порівняно з таким, що відмічався у разі застосування лише ПТФ (на 18,0 %) ($P < 0,05$).

Під впливом лазерного опромінювання об'ємна швидкість кровотоку за умов проведення проби з нітрогліцериним у жінок із ГЕШ зростала на 28,0 % на 3-й хвилині, що було на 6,0 % більше, ніж у пацієток із ГЕШ за відсутності лікувальних впливів ($P > 0,05$) (рис. 3, в). У подальший період спостереження показники перфузії в групі із застосуванням лазерного опромінювання шкіри зазнавали поступового зниження, хоча і залишалися дещо вищими, ніж у пацієток із ГЕШ без застосування лікувальних впливів ($P > 0,05$) (див. рис. 3, в). Застосування лазерного впливу на шкіру пацієток із ГЕШ, що проводилося на фоні використання ПТФ і L-кораргіну, супроводжувалося виразним зростанням перфузії крові, яке на 3-й хвилині перевищувало рівень, що відмічався до лікувальних впливів, на 55,0 % і було вірогідно вище, ніж у пацієток із ГЕШ без лікування — на 32,0 % ($P < 0,05$) (див. рис. 3, в). Вірогідні розбіжності між групами зберігалися до кінця спостереження, при цьому максимальне значення показника перфузії відмічалось на 4-й хвилині (на 63,0 %), а на 7-й хвилині перфузія залишалася на 27,0 % вищою порівняно з початковим значенням даного показника (див. рис. 3, в).

Таким чином, представлені результати довели, що проведення проби з нітрогліцериним супроводжується збільшенням об'ємної швидкості кровотоку шкірних покривів за умов засто-

сування розробленого лікувального комплексу.

Отримані результати засвідчили, що характер судинних реакцій на застосування пілокарпіну гідрохлориду, а також нітрогліцерину у пацієток з інволюційно-дистрофічними порушеннями шкірних покривів за гіпоестрогенемічним типом відрізняється від спостережуваних у практично здорових пацієток. Так, застосування пілокарпіну супроводжується трикратною редукцією стабільної вазодилаторної відповіді, що відмічається протягом 15 хв від моменту електрофоретичного введення препарату у 75,0 % пацієток. При цьому у пацієток превалюють відповіді у вигляді нестабільної, короткочасної, а також пізньої вазодилатації. У цілому подібна гетерогенна картина може характеризуватися як своєрідна патологічна структура вазомоторних відповідей, залежних від продукції ендogenous NO.

Розглядаючи можливі причини подібного поліморфізму щодо NO- незалежних механізмів вазодилатації при ГЕШ, слід наголосити, що у дії ацетилхоліну, крім первинного дефіциту медіатора, також можуть брати участь механізми деаферентації з подальшим підвищенням чутливості рецепторів до його впливу [1]. Подібний механізм припускає розвиток виразних ефектів у відповідь на незначне вивільнення ацетилхоліну пресинаптичними вазодилаторними терміналями [1]. У нашій роботі показано ефект відновлення стабільних за своїм характером відповідей при комплексному застосуванні ПТФ, L-кораргіну, а також при проведенні впливу лазерним випромінюванням на фоні введення зазначених препаратів. Можна вважати, що зниження з віком активності синтази оксиду азоту [1; 4; 6] може бути ефективно стимульоване за рахунок лазерного випромінювання інфрачервоного діапазону [9; 10], що за умов наявності

достатнього субстрату — L-кораргіну і поліпшення перфузії тканин кров'ю (вплив ПТФ) забезпечує потенційований терапевтичний ефект.

Слід зазначити, що за умов самостійного застосування L-кораргіну розвивається позитивний ефект щодо нормалізації ранніх відповідей — стабільної та короткочасної. Водночас нестабільна і пізня відповіді були стійкими до дії L-кораргіну, але застосування комплексу з включенням лазерного опромінювання забезпечувало ефект і щодо стійких до дії L-кораргіну відповідей, що може бути пов'язане з виразнішими порушеннями активності синтази оксиду азоту у цієї категорії пацієток.

На відміну від проби з використанням пілокарпіну, застосування нітрогліцерину супроводжувалося розвитком гомогенної картини динаміки показника перфузії тканин кров'ю зі швидшим і менш значним підйомом і подальшим зниженням, починаючи з 3-ї хвилини від моменту застосування нітрогліцерину. Можна вважати, що незалежні від оксиду азоту механізми вазодилатації у пацієток із ГЕШ також зазнають відносно виразного зменшення і значною мірою можуть бути доповнені прийомом L-кораргіну, а також розробленого лікувального комплексу, що активує продукцію ендogenous оксиду азоту.

Висновки

1. Електрофорез пілокарпіну гідрохлориду може являти собою методику визначення стану NO-залежних механізмів вазодилатації у пацієток з інволюційно-дистрофічними змінами шкірних покривів. При цьому рання стабільна відповідь у пацієток із ГЕШ трапляється рідше, ніж у практично здорових (відповідно 20,0 і 75,0 %), рання нестабільна — вдвічі частіше (20,0 і 40,0 %), рання короткочасна — у 5,0 і 30,0 % пацієток. Крім того, у 10,0 % пацієток із ГЕШ спостерігається

ся пізній характер відповіді, що не зустрічається у групі контролю.

2. NO-незалежні механізми вазодилатації у пацієток із ГЕШ менш виразні порівняно з групою практично здорових.

3. Застосування комплексного лікування з включенням лазерної обробки шкіри, використанням ПТФ і L-кораргіну справляє коригувальну дію щодо NO-залежних і NO-незалежних вазодилаторних відповідей у пацієток з інволюційно-дистрофічними порушеннями шкірних покривів за гіпоестрогенемічним типом.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дисфункції* ендотелія. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.

2. *Цепколенко В. О.* Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційо-

ваного підходу до корекції інволюційно-дистрофічних змін шкіри : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.20 / В. О. Цепколенко ; АМН України ; Ін-т дерматології та венерології. — Х., 2006. — 33 с.

3. *Корж А. Н.* Патогенетические и терапевтические аспекты эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / А. Н. Корж // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 16-21.

4. *Коркушко О. В.* Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская, Г. В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 5-11.

5. *Кравченко Н. А.* Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития системы оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмаш // Укр. терапевт. журнал. — 2007. — № 1. — С. 82-83.

6. *Особенности* NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-ар-

гинина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О. К. Кульчицкий, О. В. Нижанковская, Р. И. Потапенко, С. Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 1. — С. 77-80.

7. *Цепколенко В. А.* Гормональные особенности женщины с различными морфофункциональными характеристиками кожных покровов // Дерматология та венерология. — 2004. — № 1 (23). — С. 62-65.

8. *Estradiol-mediated endothelial nitric oxide synthase association with heat shock protein 90 requires adenosine monophosphate-dependent protein kinase* / E. Schulz, E. Anter, M. H. Zou, J. F. Keaney // Circulation. — 2005. — Vol. 111, N 25. — P. 3473-3480.

9. *In vivo effects of low level laser therapy on inducible nitric oxide synthase* / Y. Moriyama, J. Nguyen, M. Akens [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. — 2009. — Vol. 41, N 3. — P. 227-231.

10. *Karu T. I.* Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide / T. I. Karu, L. V. Pyatibrat, N. I. Afanasyeva // Lasers in Surgery and Medicine. — 2005. — Vol. 36, N 4. — P. 307-314.

УДК 611.161:612.13:612.67

О. В. Єрофєєва

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄТОК ІЗ ГІПОЕСТРОГЕНЕМІЧНОЮ ШКІРОЮ ЗА РІЗНИХ УМОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Електрофорез пілокарпіну гідрохлориду жінкам із гіпоестрогенемічним типом шкіри (ГЕК) супроводжувався формуванням ранньої стабільної відповіді у 20,0 % пацієток (у контролі — 75,0 %), ранньої нестабільної — у 40,0 % (у контролі — 20,0 %), ранньої короточасної — у 30,0 % (у контролі — 5,0 %). Крім того, у 10,0 % пацієток спостерігався пізній характер відповіді. Застосування комплексного лікування з включенням лазерної обробки шкіри, використання ПТФ і L-кораргіну здійснюють коригувальну дію як щодо NO-залежних, так і NO-незалежних вазодилаторних відповідей.

Ключові слова: інволюційно-дистрофічні зміни шкіри, гіпоестрогенемія, оксид азоту, лазерне випромінювання, ендотелій.

UDC 611.161:612.13:612.67

O. V. Yerofeyeva

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH HYPOESTROGENEMIC TYPE OF THE SKIN UNDER CONDITION OF DIFFERENT APPROACHES TO TREATMENT

Electrophoresis of pylocarpine hydrochloride to women with hypoestrogenemic type of the skin was followed by induction of stable type of response in 20.0% of patients (control group — 75.0%), quick unstable response — in 40.0% (control group — 20.0%), quick transient — in 30.0% (control group — 5.0%). Besides, in 10.0% patients postponed character of response was evident. Complex treatment with laser abrasion of the skin, pentoxyphylline and L-corargine caused positive therapeutic effects both on NO-dependent and NO-independent vasodilatative responses.

Key words: involution-dystrophic skin deteriorations, hypoestrogenaemia, nitrogen oxide, laser irradiation, endothelium.

УДК 618.3-06:618.145-007.415]:616.43

О. М. Каланжова

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Одеський державний медичний університет

Згідно з сучасними уявленнями, розвиток плаценти у жінок із генітальним ендометріозом (ГЕ) розпочинається в не-

сприятливих умовах. Характерна для ГЕ специфічна патологія ендометрія, його ембріотоксичні властивості й автоімунна

агресія призводять до порушень імплантації, нідації та плацентації [1–3]. Це, у свою чергу, створює підґрунтя для розвит-

ку плацентарної дисфункції, яка має ранні клінічні прояви, стійкий характер перебігу та впевнену тенденцію до прогресування [4; 5]. Серед численних патологічних змін, що відбуваються у плаценті й обумовлюють патологію плода і новонародженого, одне з провідних місць посідає порушення її ендокринної функції. Відомо, що під час вагітності плацента відіграє роль залози внутрішньої секреції, синтезуючи гормони безпосередньо з плацентарної тканини та з попередників, що надходять від ендокринних органів матері і плода. Разом із плодом плацента створює єдину ендокринну систему — фетоплацентарний комплекс (ФПК), якому належить важлива роль в ендокринному забезпеченні гестаційного процесу. На думку сучасних дослідників, досить раннім і об'єктивним проявом зниження адаптаційних можливостей системи «мати — плацента — плід» у жінок із ГЕ є порушення гормональної функції ФПК [6; 7]. Однак наявні літературні дані щодо особливостей ендокринної функції ФПК у таких пацієнток надзвичайно нечисленні та неоднозначні, що пояснює доцільність подальших досліджень в обраному напрямі.

Метою даного етапу дослідження було вивчити особливості ендокринної функції ФПК у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) на підставі динамічного визначення вмісту основних гормонів під час вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Визначення ендокринної функції ФПК проведено у 60 жінок з одноплідною вагітністю, серед яких у 40 жінок вагітність настала після прегравідарного лікування ЗГЕ (основна група — ОГ), а 20 — були здоровими вагітними (контрольна група — КГ). Пацієнтки ОГ додатково були розподілені на дві підгрупи за ступенем тяжкості ЗГЕ

відповідно до класифікації Американської асоціації фертильності (P-AFS, 1997). До 1-ОГ увійшли 20 жінок зі ЗГЕ I та II ступеня тяжкості, до 2-ОГ — 20 жінок зі ЗГЕ III та IV ступенів. Групи були порівняні за основними медико-соціальними показниками, але розрізнялися за показниками тривалості безплідності та методом прегравідарного лікування ЗГЕ. Пацієнтки 1-ОГ хворіли менше 5 років, вагітність у них настала впродовж першого року після виключно хірургічного лікування ЗГЕ з використанням малоінвазивних оперативних технологій. Пацієнтки 2-ОГ хворіли більше ніж 5 років, вагітність у них настала після двоетапного комбінованого лікування, яке полягало у поєднанні гормонотерапії з лапароскопічним хірургічним втручанням [8–10].

Стан гормональної функції ФПК оцінювали шляхом визначення у сироватці крові досліджуваних жінок рівня хоріонічного гонадотропіну (ХГ), плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу (E_3), прогестерону (Пг) та кортизолу (Кр) у динаміці вагітності (9–11, 19–21 та 34–36 тиж.). Вміст гормонів визна-

чали із застосуванням методу імуноферментного аналізу за стандартними методиками [11].

Статистичну обробку кількісних показників вмісту гормонів здійснювали методами варіаційної статистики з визначенням вірогідності різниці отриманих результатів за методом Стьюдента [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз гормонального статусу жінок зі ЗГЕ дозволив виявити дисфункцію трофобласта з ранніх термінів гестації у 1-му триместрі вагітності. Це проявлялося вірогідно низькими, порівняно з контролем, показниками вмісту ХГ і Пг як у 1-ОГ, так і у 2-ОГ ($p < 0,05$) (таблиця). Вірогідна різниця вмісту зазначених гормонів відмічена також між 1-ОГ та 2-ОГ групами ($p < 0,05$). Виразність зниження гормонів у ОГ відповідала ступеню тяжкості основного захворювання. При цьому вірогідної різниці вмісту інших гормонів (ПЛ та E_3) серед зазначених груп не відмічалось ($p > 0,05$). Ендокринний дисбаланс у вагітних зі ЗГЕ клінічно проявлявся симптомами загрози перерив-

Таблиця

Вміст гормонів фетоплацентарного комплексу в динаміці вагітності у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом

Гормони	Термін гестації, тиж.	КГ	1-ОГ	2-ОГ
ХГ, мМО/л	9–11	99,39±0,73	49,26±0,52*	47,59±0,37*, **
	19–21	109,26±0,46	76,73±0,13*	57,25±0,28*, **
ПЛ, нмоль/л	9–11	29,18±0,03	25,93±0,47	26,89±0,33
	19–21	99,29±0,37	88,28±0,63*	81,39±0,34*, **
	34–36	285,71±0,20	274,57±0,69	265,48±0,83
Пг, нмоль/л	9–11	119,09±3,53	81,26±3,41*	76,22±3,73*, **
	19–21	194,53±3,42	148,46±3,25*	115,27±3,24*, **
	34–36	660,0±9,4	598,0±9,6	619,0±9,7
E_3 , нмоль/л	9–11	15,22±0,43	13,95±0,63	13,02±0,32
	19–21	36,58±0,64	23,74±0,53*	19,36±0,14*, **
	34–36	109,36±0,52	89,34±0,81*	76,37±0,68*, **
Кр, нмоль/л	19–21	510,0±6,3	493,0±7,5	499,0±9,2
	34–36	721,0±5,7	560,0±4,3*	497,0±8,3*, **

Примітка. * — $p < 0,05$ — різниця вірогідна порівняно з КГ, ** — $p < 0,05$ у порівнянні між 1-ОГ і 2-ОГ.

вання вагітності, які відмічались у 45 % пацієток 1-ОГ та у 80 % жінок 2-ОГ (рисунок).

Особливості гормонального статусу жінок ОГ у II триместрі вагітності полягали у вірогідно нижчих від КГ показниках вмісту ПЛ (на 66 %) та E_3 (на 49 %) ($p < 0,05$), які також відповідали ступеню тяжкості ЗГЕ ($p < 0,05$). У цьому періоді вагітності додатково визначали вміст Кр — гормону, що відповідає за розвиток альвеолярного епітелію та секрецію сурфактанта у плода. Вірогідної різниці між контрольними показниками вмісту Кр й аналогічними показниками в ОГ, як і між 1-ОГ і 2-ОГ не було ($p > 0,05$). Одночасно виявилось, що характерний для прогресування вагітності приріст ХГ і Пг у пацієток ОГ був менш виразним, ніж у здорових пацієток КГ. Очевидно, що нестача природних токолітиків сприяла посиленню гормональної дисфункції ФПК, яка клінічно маніфестувала симптомами загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів. Серед пацієток 1-ОГ і 2-ОГ зазначені ускладнення відмічались у 35 та 45 % випадків відповідно, тимчасом як у КГ — лише у 15 % випадків. Важливо відмітити, що всі випадки загрози переривання у вагітних КГ, ймовірно були обумовлені психоемоційними чинниками, тому що швидко піддавалися корекції шляхом застосування лікувально-охоронного режиму без використання гормонів. У пацієток ОГ клінічні прояви невиношування були стійкими

та регресували лише під впливом гормональної терапії.

У III триместрі вагітності спостерігалось вірогідне зниження вмісту E_3 в ОГ порівняно із показниками жінок КГ на 72 % ($p < 0,05$), зберігалася вірогідна різниця між показниками вмісту зазначеного гормону у пацієток 1-ОГ та 2-ОГ ($p < 0,05$). Одночасно було встановлено вірогідне зниження вмісту Кр у вагітних ОГ порівняно із показниками КГ на 76 % ($p < 0,05$) і вірогідну різницю між показниками 1-ОГ та 2-ОГ ($p < 0,05$). Концентрація ПЛ і Пг у зазначений термін вагітності наближалася до рівнів контрольних показників і не мала з ними вірогідної різниці ($p > 0,05$). При цьому найбільш виразні клінічні прояви плацентарної недостатності як наслідку ендокринної дисфункції ФПК відмічались саме в III триместрі вагітності у вигляді антенатального дистресу плода, синдрому затримки росту плода (СЗРП) і маловоддя. Так, антенатальний дистрес плода діагностовано у 5 % вагітних 1-ОГ та у 15 % вагітних 2-ОГ, з приводу чого їх було розроджено шляхом кесаревого розтину. Із них 10 % прооперовані у 37–38 тиж., 10 % — після 38 тиж. Інший прояв плацентарної дисфункції — СЗРП діагностовано у 20 % вагітних 1-ОГ та у 35 % жінок 2-ОГ. При цьому, якщо для жінок 1-ОГ притаманним був СЗРП I ступеня, то у вагітних 2-ОГ відмічався СЗРП як I (10%), так і II ступеня (25 %). Маловоддя, як прояв дисфункції ФПК,

ресструвалося у 25 % пацієток 2-ОГ і виключно поєднувалось із СЗРП II ступеня. На відміну від попередньої групи, у 10 % пацієток КГ відмічались виключно минуші прояви порушень частоти серцевих скорочень плода, що було обумовлено тимчасовим притисненням пуповини, мало зворотний характер і не потребувало термінового оперативного втручання.

Таким чином, виявлені особливості ендокринного статусу жінок зі ЗГЕ дозволяють зробити низку висновків стосовно особливостей забезпечення гестаційного перебігу у цих пацієток.

Висновки

1. Для пацієток зі ЗГЕ в анамнезі притаманний низький вміст ХГ у першому триместрі вагітності, що свідчить про вихідну недостатність синцитіотрофобласта, сприяє гормонально обумовленим клінічним проявам загрози переривання вагітності, може бути ранньою прогностичною ознакою формування плацентарної дисфункції та потребує гормональної корекції.

2. Ендокринний дисбаланс у вагітних зі ЗГЕ у II триместрі полягає у вірогідно низьких показниках вмісту ПЛ (на 66 %) та E_3 (на 49 %), що свідчить про напруження і функціональну нестабільність ФПК, клінічно проявляється стійкими симптомами загрози невиношування та обумовлює подальший розвиток патології внутрішньочеревного плода.

3. Дисфункція ФПК у жінок зі ЗГЕ у III триместрі вагітності проявляється у нестачі переважно «фетальних» гормонів (E_3 на 72 %, Кр на 76 %), що свідчить про несприятливий внутрішньочеревний стан плода і клінічно підтверджується високою частотою СЗРП (20 і 35 %) й антенатального дистресу (5 і 15 %).

4. Характерне виключно для вагітних із тяжкими формами ЗГЕ поєднання СЗРП із маловоддям (25 %) свідчить про ви-



Рисунок. Структура ускладнень вагітності у жінок зі ЗГЕ

разніші прояви дисфункції ФПК, що збільшує в них ризик неонатальної патології.

5. З метою зменшення перинатальних ускладнень у пацієнток зі ЗГЕ в анамнезі доцільно контролювати гормональну функцію ФПК із ранніх термінів вагітності, за необхідності застосовувати гормональну підтримку гестації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурлев В. А. Апоптоз и пролиферативная активность в эндометрии при перитонеальном эндометриозе / В. А. Бурлев, С. В. Павлович, Н. А. Ильясова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 141, № 2. — С. 165-168.

2. Изменение инвазивных свойств эндометриальных стромальных клеток при эндометриозе / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Л. В. Посисеева [и др.] // Иммунология. — 2007. — Т. 27, № 1. — С. 34-37.

3. Молекулярная патология эндометриоза : обзор / А. А. Ляшенко, Г. Р. Жоган, А. А. Азиева [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12, № 6. — С. 16-21.

4. Андреева Н. Л. Фетоплацентарный комплекс у женщин с бесплодием в анамнезе / Н. Л. Андреева // Медицинская панорама : рецензируемый научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины / ООО «Медицинская панорама». — 2008. — № 8. — С. 33-37.

5. Татарчук Т. Ф. Проблема эндометриоза в аспекте прегравидарной подготовки / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, В. П. Ковбасий // Репродуктивное здоровье женщины. — 2008. — № 3. — С. 13-16.

6. Милованов А. П. Патология системы мать — плацента — плод : рук. для врачей / А. П. Милованов. — М. : Медицина, 1999. — 335 с.

7. Рец Ю. В. Прогностическое значение регуляторных и адаптационных процессов в системе мать — плацента — плод в исходе беременности и родов / Ю. В. Рец // Вопросы гинеко-

логии, акушерства и перинатологии. — 2008. — № 2. — С. 18-27.

8. Запорожан В. М. Эндоскопична хірургія в гінекології / В. М. Запорожан // Журнал АМН України. — 1999. — № 5. — С. 44-52.

9. Перспективи ендоскопії в гінекології / В. М. Запорожан, І. З. Гладчук, Н. М. Рожковська [та ін.] // Вісник наукових досліджень. — 2002. — № 2 (додаток). — С. 10-12.

10. Гладчук И. З. Гормональная терапия и оперативная лапароскопия в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / И. З. Гладчук, А. Г. Волянская // Украинско-Американский конгресс по эндоскопической хирургии : тез. докл. — Одесса, 1997. — С. 114-114.

11. Таранов А. Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики). — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Издатель Мокеев, 2002. — 288 с.

12. Андронов А. М. Теория вероятности и математическая статистика / А. М. Андронов, Е. А. Копытов, Л. Я. Гринглаз. — СПб. : Питер, 2004. — 460 с.

УДК 618.3-06:618.145-007.415]:616.43

О. М. Каланжова

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРИОЗОМ

Вивчено вміст хоріонічного гонадотропіну, прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу і кортизолу у динаміці вагітності у 40 жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом в анамнезі. Отримані дані підтверджують, що розвиток вагітності у таких пацієнток відбувається в умовах нестабільності, напруження чи виснаження ендокринної функції фетоплацентарного комплексу, яка у досліджуваних залежала від ступеня тяжкості основного захворювання в прегравідарному періоді.

Ключові слова: фетоплацентарний комплекс, зовнішній генітальний ендометріоз.

UDC 618.3-06:618.145-007.415]:616.43

O. M. Kalanzhova

PECULIARITIES OF THE ENDOCRINE FUNCTION OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

The contents of chorionic gonadotropin, progesterone, placenta lactogen, estriol and cortisol are studied in the dynamics of pregnancy in 40 women with external genital endometriosis in anamnesis. Obtained data has confirmed that the development of pregnancy in such patients takes place under the conditions of instability, tension or exhaustion of endocrine function of fetoplacental complex, which in the investigated patients depended on the degree of severity of the basic disease during the pregravidar period.

Key words: fetoplacental complex, external genital endometriosis.

УДК 612.017.2-053.4(477.84)

О. Є. Федорців, д-р мед. наук, проф.,

Н. Б. Галіяш

ОЦІНКА ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ТЕРНОПОЛЯ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Вступ

Зростаюча актуальність валеологічного підходу до оцінювання здоров'я людини зумовила необхідність пошуків способів визначення його рівня та

виявлення патології на донозологічних етапах. Особливої ваги ця проблема набуває у дітей дошкільного віку, оскільки підвищене антигенне та нервово-психічне їх навантаження призводить до функціонального на-

пруження адаптаційних систем організму. Негармонійний перебіг адаптаційних реакцій, їхне перенапруження чи формування а- та гіпореактивних станів супроводжується зниженням резистентності чи/та реактивності ди-

тячого організму. Ці порушення не мають чітких клінічних проявів, однак є сприятливим тлом для розвитку функціональних зрушень і хронічної патології.

Сьогодні більшість досліджень, присвячених цій проблемі, базуються на визначенні стану здоров'я за допомогою діагностики рівня фізичного, нервово-психічного розвитку дитини, а також функціонального стану певних систем органів (серцево-судинної, дихальної). Оцінка функціонального стану за типом неспецифічної адаптаційної реакції, що розвивається в організмі, дає можливість судити про рівень резистентності, адаптабельності та стан здоров'я в цілому. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції (ЗНАР) організму, сформовані в процесі еволюції у відповідь на вплив різноманітних зовнішніх подразників, і є відображенням функціонального стану його адаптаційних систем [1]. За останні роки з'явилися дослідження, які використовували показники адаптивності як шкалу оцінки здоров'я дітей [2; 3]. Однак більшість із них вивчали динаміку адаптаційних реакцій у дітей із зон радіонуклідного забруднення або з уже наявною патологією [4]. А. Д. Барзилович і співавтори провели обстеження 87 дітей раннього та дошкільного віку до 5 років Києва для виявлення поширеності типів адаптаційних реакцій, яким підтвердили, що показники адаптивності є оптимальною інтегральною характеристикою для оцінювання та прогнозування стану здоров'я дітей [2].

Метою дослідження є оцінка стану здоров'я дітей дошкільного віку Тернополя на основі вивчення адаптаційних реакцій організму.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 80 дітей віком 4,5–6 років (середній вік — $5,00 \pm 0,63$ року), що відвідують старшу групу кількох дитсадків, розміщених у різних районах Тернополя. Дівчаток було 38 (47,5 %), хлопчиків 42 (52,5 %). Обстеження проводилося під час комплексних скринінгових профоглядів. Напередодні вивчали історію розвитку дітей, батькам було запропоновано заповнити анкети. Типування ЗНАР: стрес, орієнтування, спокійної або підвищеної активації чи переактивації — здійснювалося за допомогою системного аналізу співвідношення показників лейкоцитарної формули за методом Л. Х. Гаркаві і співавторів [1]. На підставі індексу адаптації (відношення відносних значень лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів) визначено характер адаптаційної реакції (гармонійний чи напружений) [1]. Рівень реактивності адаптаційної реакції (низький, середній, високий) визначали за наявністю та вираженістю ознак напруження лейкоцитарної формули крові [1; 5]. Стану здоров'я відповідали реакції високого та середнього рівнів реактивності [5].

Отриманий цифровий матеріал був опрацьований за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Оцінку вірогідності отриманих резуль-

татів здійснили за допомогою критерію Стьюдента — Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

До I групи здоров'я можна було зарахувати 10 (12,5 %) дітей, до II — 68 (85 %) дітей, до III — 2 (2,5 %) дитини [6]. У 22 (27,5 %) дітей була виявлена патологія органів шлунково-кишкового тракту, у 26 (32,5 %) — кардіологічна патологія, у 33 (41,3 %) — ортопедична й у 17 (21,3 %) — дитяча хірургічна патологія. У 62 дітей (77,5 %) виявлено хронічну лор-патологію, зокрема з гіпертрофією мигдаликів різного ступеня було 52 (65 %) дитини, з хронічним тонзилітом — 31 (38,8 %), аденоїдні вегетації були знайдені у 2 (2,5 %) обстежених. При цьому у 23 (28,8 %) дітей відмічалася поєднана лор-патологія. У 52 (65 %) дітей спостерігалася поєднання патології різних систем організму.

Проведений аналіз середньостатистичних параметрів гематологічного обстеження дітей не виявив суттєвих відхилень від норми, але показав тенденцію до зниження або підвищення окремих його показників (табл. 1). Зокрема, кількість лімфоцитів у загальній вибірці дещо перевищує норму, що пояснюється переходом лейкоцитарної формули від вікового перехресту, який відбувається у віці 3–5 дб і вдруге у 3,8 року, до показників дорослих [2; 7]. Показники гемограми у даній віковій групі не мають жодних статевих відмінностей.

Найчастіше в обстежених дітей спостерігалася реакція під-

Показники гемограми дітей дошкільного віку Тернополя залежно від статі

Таблиця 1

Контингент	Нв, г/л	Лейк., 10 ⁹ /л	Базоф., %	Еозин., %	Палич., %	Сегм., %	Лімф., %	Моноц., %
Хлопці, n=42	123,97±1,04	5,71±0,15	0,05±0,04	2,31±0,43	1,49±0,19	51,41±1,58	39,49±1,37	5,15±0,39
Дівчата, n=38	122,38±1,42	5,64±0,14	0,06±0,04	2,30±0,39	1,48±0,18	49,16±1,73	41,95±1,86	4,92±0,39
Усі обстежені, n=80	123,20±0,87	5,68±0,10	0,05±0,03	2,30±0,29	1,66±0,13	50,32±1,17	40,68±1,15	5,04±0,27
Нормативні дані [7]	120–140	4–9	0–0,05	1–5	1–5	27–65	19–37	1–10

Показники лейкоцитарної формули крові дітей дошкільного віку Тернополя при різних типах адаптаційних реакцій

Показник	Адаптаційні реакції				
	Орієнтування, n=9	Спокійна активація, n=10	Підвищена активація, n=37	Переактивація, n=24	Стрес
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,54±0,41	5,54±0,29	5,57±0,15	5,93±0,18	—
Індекс адаптації	0,39±0,01 ¹	0,57±0,02 ²	0,74±0,02 ³	1,43±0,08	—
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,63±0,46 ¹	1,56±0,24	1,50±0,21 ³	1,61±0,22	—
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,13±1,34 ¹	55,67±1,79	53,47±1,00 ³	38,48±1,29	—
Лімфоцити, %	24,75±0,41 ¹	31,44±0,41	38,75±0,56 ³	52,87±1,24	—
Еозинофіли, %	2,63±0,53 ¹	5,11±1,06 ²	1,67±0,44	2,09±0,30	—
Моноцити, %	5,75±0,96	5,00±0,87	5,00±0,40	4,87±0,49	—

Примітка. ¹ — статистично значуща розбіжність (p<0,05) порівняно з реакцією спокійної активації; ² — статистично значуща розбіжність (p<0,05) порівняно з реакцією підвищеної активації; ³ — статистично значуща розбіжність (p<0,05) порівняно з переактивацією.

вищеної активації (46,3 %) і переактивації (30 %). Дещо рідше — реакції спокійної активації (12,5 %) та орієнтування (11,3 %). У даній групі не було виявлено дітей із стрес-реакцією, бо серед них переважали здорові та відносно здорові особи.

Реакція орієнтування (РО) траплялась у 9 обстежених. Показники крові у даній групі знаходилися в межах норми. Кількість лімфоцитів була найнижчою порівняно з даними інших груп — (24,75±0,41) % і коливалося від мінімального 23 % (n=1) до максимального 27 % (n=1). Кількість сегментоядерних нейтрофілів наближалася до верхньої межі норми, що становить 65 %. Розмах показників — від 59 % (n=2) до 70 % (n=1) (табл. 2). Еозинофіли у цій групі були в межах верхньої половини норми (2,63±0,53) %. Враховуючи, що лімфоцити знаходяться у прямому зв'язку з продукцією мінералокортикоїдів, а еозинофіли — у зворотному із вмістом глюкокортикоїдів, отримані дані можуть свідчити, що при РО продукція цих гормонів не активується [4].

У 10 (12,5 %) із обстежених було виявлено реакцію спокійної активації (РСА). У крові спостерігалось збільшення кількості лімфоцитів і зменшення сегментоядерних нейтрофілів, підвищення індексу адаптації (див. табл. 2). Кількість лімфоцитів коливалася від 30 % (n=3) до 33 % (n=2), а сегментоядерних нейтрофілів — від 49 % (n=1) до 63 % (n=1). У цій групі відсоток еозинофілів був максимальним — (5,11±1,06) % порівняно з показниками інших груп. Вища кількість лімфоцитів і еозинофілів може розглядатися як ознака збалансованої активації секреції мінералокортикоїдів і глюкокортикоїдів, що може свідчити про суттєве підвищення резистентності організму та збільшення протизапального потенціалу.

Реакція підвищеної активації (РПА) була виявлена у 37 (46,3 %) обстежених. У цій групі кількість лімфоцитів наближалася до верхньої межі норми, а кількість нейтрофілів та еозинофі-

лів була вірогідно меншою (див. табл. 2). Кількість лімфоцитів коливалася від 34 % (n=5) до 44 % (n=3), а сегментоядерних нейтрофілів — від 41 % (n=2) до 63 % (n=2). Ці показники свідчать про перевагу мінералокортикоїдної функції над глюкокортикоїдною та подальше зростання активної резистентності організму.

У 24 дітей з найвищим індексом адаптації, що притаманно реакції переактивації (РП), відмічався виражений лімфоцитоз (див. табл. 2) з розмахом від мінімального 45 % (n=2) до максимального 63 % (n=2). Це неможливо пояснити віковими особливостями (перехрестом лейкоцитарної формули) тому, що навіть у 4-річних дітей показник лімфоцитів був нижчим 45 % (див. табл. 2). Кількість сегментоядерних нейтрофілів заходила у межах нижньої половини норми та була найнижчою серед усіх груп, а кількість еозинофілів вірогідно знизилася порівняно з РПА і наближалася до даних РО. Така комбінація може свідчити про значне підвищення секреції глюко- та, особливо, мінералокортикоїдів.

Було встановлено, що серед дітей I групи здоров'я у 1 (10 %) наявна РО, у 1 (10 %) — РСА, у 8 (80 %) — РПА, тимчасом як

у II групі розподіл був таким: РО — у 8 (11,8 %) дітей, РСА — у 8 (11,8 %) дітей, РПА — у 29 (42,6 %) та РП — у 23 (33,8 %). Отже, РО, РСА та РПА можна вважати фізіологічними для здорового організму, а РП може бути маніфестуючою ознакою можливого розвитку патологічного процесу.

За характером гармонійні адаптаційні реакції спостерігалися у 41 (51,2 %) дитини, а напружені — у 39 (48,8 %). У більшості дітей вони перебігають на задовільному рівні реактивності (81,3 %) (табл. 3), що, згідно з теорією адаптивності, свідчить про задовільний стан резистентності їхнього організму. Аналіз лейкоцитарної формули крові продемонстрував, що за вмістом моноцитів напруження спостерігалось у 47 (58,8 %) випадках, тенденція до їх зменшення — у 30 (37,5 %) дітей, до збільшення — у 17 (21,3 %). В однієї дитини виявлено РП низького рівня реактивності (зарахована до II-B групи здоров'я за лор-патологією), який проявлявся моноцитопенією в поєднанні з низьким рівнем еозинофілів і паличкоядерних нейтрофілів (1 % кожного) з одночасним лімфоцитозом до 58 %. Напруження лейкоцитарної формули за знижен-

Розподіл дітей за типами адаптаційних реакцій та рівнями реактивності, n (%)

Тип реакції	Рівень реактивності			Усього	Характер реакції	
	високий	середній	низький		Гармонійна	Напружена
Орієнтування	7 (8,8)	2 (2,5)	—	9 (11,3)	9 (100)	—
Спокійної активації	3 (3,8)	4 (5,0)	3 (3,8)	10 (12,5)	10 (100)	—
Підвищеної активації	12 (15,0)	16 (20,0)	9 (11,3)	37 (46,3)	19 (51)	18 (49)
Переактивації	11 (13,8)	10 (12,5)	3 (3,8)	24 (30,0)	3 (12,5)	21 (87,5)
Стрес-реакція	—	—	—	—	—	—
Разом	33 (41,3)	32 (40,0)	15 (18,8)	80 (100)	41 (51,2)	39 (48,8)

ням кількості паличкоядерних нейтрофілних гранулоцитів зареєстровано у 55 (68,8 %) дітей. Зміни вмісту еозинофілів виявлено у 21 (26,25 %) дитини, у 7 (8,75 %) з них за рахунок еозинофілії, у 14 (17,5 %) — діагностовано відносну еозінопенію. У 31 (38,8 %) дитини спостерігалось напруження лейкоцитарної формули крові за двома ознаками, а за трьома — в 11 (13,8 %).

За кожним із показників напруження можна попередньо визначати, за рахунок якої ланки, підсистеми порушується адаптаційний баланс. Зміни кількості моноцитів засвідчують надмірну стимуляцію чи недостатність моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету, коливання вмісту паличкоядерних нейтрофілів — дисбаланс системи мікрофагів, еозинофілія на тлі РСА та РПА — про відносну глюкокортикоїдну недостатність, на тлі стресу — про

абсолютну недостатність функції кори надниркових залоз. І навпаки, анеозинофілія вказує на надмірну секрецію глюкокортикоїдів пучковою зоною надниркових залоз.

Висновки

1. Серед дітей дошкільних закладів Тернополя 12,5 % зараховано до I групи здоров'я, а 85 % — до II групи з такими адаптаційними реакціями організму: підвищеної активації (46,3 %), переактивації (30 %), спокійної активації (12,5 %) та орієнтування (11,3 %). У більшості спостерігалися гармонійні адаптаційні реакції (51,2 %), що свідчить про функціональний характер розладів і сприятливий перебіг адаптаційних процесів.

2. При аналізі структури виявлених розладів виявилось, що серед інших провідне місце посідає патологія лор-органів (77,5 %), ортопедична (41,3 %),

кардіологічна патологія (32,5 %) та патологія органів шлунково-кишкового тракту (27,5 %). Відмічається високий показник поєднаної патології (65 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. — М. : Имедис, 1998. — 654 с.

2. Реціков В. А. Особливості стану здоров'я дітей 4–6 років в умовах промислового регіону на сучасному етапі / В. А. Реціков // Український морфологічний альманах. — 2007. — № 3. — С. 123-124.

3. Андрущук А. О. Оцінювання стану здоров'я дітей з урахуванням показників адаптації організму / А. О. Андрущук, А. Д. Барзилович // Медицина транспорту України. — 2005. — № 1 (13). — С. 74-78.

4. Клініко-епідеміологічна характеристика обмеженої форми інфільтративного туберкульозу легень у дітей та сучасні можливості визначення активності специфічного процесу / В. П. Костроміна, В. О. Стриж [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. — 2008. — № 1. — С. 10-14.

5. Панчишин М. В. Стан периферичної крові та органів імунної системи при різних адаптаційних реакціях в експерименті / М. В. Панчишин, О. М. Радченко // Фізіологічний журнал. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 60-65.

6. Вельтищев Ю. Е. Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка / Ю. Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — М., 1994. — № 2 (Приложение). — 87 с.

7. Каниман Т. В. Пропедевтика детских хвороб з доглядом за дітьми : [підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів] / Т. В. Капітан. — 3-є вид., доп. — Вінниця : ДП ДКФ, 2006. — 792 с.

УДК 612.017.2-053.4(477.84)

О. Є. Федорців, Н. Б. Галіяш

ОЦІНКА ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ТЕРНОПОЛЯ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ

Здоров'я дітей оцінювали на підставі вивчення стану адаптаційних систем організму у 80 дошкільників Тернополя. Установлено, що переважають реакції підвищеної активації (46,3 %) та переактивації (30 %), що свідчить про напружений стан механізмів адаптації. Проте у багатьох дітей спостерігався гармонійний характер реакцій (51,2 %), а це свідчить, що патологічні процеси у цьому віці мають характер функціональних розладів і є сприятливими для адаптації.

Ключові слова: здоров'я, діти дошкільного віку, адаптація, адаптивність.

UDC 612.017.2-053.4(477.84)

O. Ye. Fedortsiv, N. B. Haliyash

HEALTH EVALUATION OF PRESCHOOLERS OF TERNOPIL ON THE BASIS OF DETERMINATION OF ADAPTIVE ORGANISM SYSTEMS' CONDITION

Health evaluation was carried out on the basis of determination of adaptive organism systems' condition in 80 preschoolers of Ternopil. A predominance of adaptive reactions of an increased activation (46.3%) and overactivation (30%) was determined, that is the evidence of tense condition of adaptive mechanisms. But the fact that most of the children have presented harmonic type of reactions (51.2%) proved that pathologic processes in this age group demonstrate features of functional deviations and are auspicious for adaptation.

Key words: health, preschoolers, adaptation, adaptability.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Генітальний пролапс (ГП) є широко розповсюдженою хворобою серед жіночого населення усього світу. Близько 50 % жінок віком 45–55 років мають симптоми, пов'язані з опущенням і випадінням органів малого таза [1]. Незважаючи на суттєвий і всебічний вплив цієї патології на якість життя, психологічний та емоційний стан, соціальні взаємовідношення та сексуальне життя, більшість пацієнток не звертаються за спеціалізованою медичною допомогою і вважають прояви ГП невід'ємною ознакою старіння організму [2; 3].

Кількість операцій з вагінальним доступом, що проводяться у гінекологічних та урологічних стаціонарах, щороку збільшується. Останніми роками в усьому світі спостерігається стійка тенденція до зростання кількості операцій з приводу ГП. Це зумовлено як підвищенням уваги, що приділяється цій проблемі, покращанням технічного та методологічного забезпечення операцій, так і тим, що сьогодні у зв'язку з подовженням середнього терміну життя збільшується кількість літніх пацієнток, стурбованих станом свого здоров'я, збереженням активного способу життя та поліпшенням його якості протягом щонайбільшого часу.

У медичній літературі описано більше 200 технічних різновидів операцій з приводу корекції ГП та нетримання сечі при напруженні. Більшість сучасних їх модифікацій (передня, задня та середня кольпорафія, передній, задній та тотальний Prolift®, сакроспинальна кольпосуспензія) мають досить високу клінічну ефективність, особливо в ранньому післяопераційному періоді (70–95 %), тимчасом як довгострокові результати суттєво відрізняються залежно від конкретної техніки. Урологічні ускладнення оперативної корекції уrogenітального пролапсу виникають у середньому у 21–42 % випадків і, насамперед, включають прояви гіперактивного сечового міхура (ГСМ) (18–31 %), формування урогенітальних норичь (0,5–4 %), ерозивні зміни слизової оболонки сечового тракту (2,2–5,1 %), обструктивні (2,6–5,3 %) та інфекційно-запальні (7,1–10,9 %) процеси органів сечової системи [11].

Актуальним і все ще не вирішеним питанням є ефективна ліквідація клінічних проявів ГСМ ускладнює у 23–37 % хворих ранній післяопераційний період після лікування з приводу ГП, має стійкий характер і суттєво погіршує якість життя хворих, їх задоволеність результатами лікування, збільшує термін реабілітації та соціальної адаптації пацієнтів.

Гіперактивний сечовий міхур є одним із тих станів, які, згідно з Х. Брауном, «... не вбивають, а просто крадуть наше життя». Як симптомокомплекс ГСМ визначається поєднанням ургентності (без або з нетриманням сечі), полакіурії й ніктурії з відсутністю локальних патоморфологічних і гормональних змін [4] і є досить розповсюдженим клінічним синдромом. У європейській популяції поширеність цієї патології досягає 17 %, істотно збільшується з віком і в осіб старше 75 років сягає 45 % [5], отже, формує розповсюджену патологію, на яку страждають мільйони людей: понад 33 млн у США, близько 22 млн у 6 європейських країнах, 70–120 млн хворих у світі (за даними Міжнародного товариства із боротьби з нетриманням сечі) [6; 7].

Будучи у числі десятки найпоширеніших захворювань, ГСМ за частотою випереджає цукровий діабет, виразкову хворобу шлунка й дванадцятипалої кишки, а розлади сечовипускання при ГСМ погіршують якість життя та самооцінку хворих більше, ніж артеріальна гіпертензія, атеросклероз і цукровий діабет [5; 8]. Вплив розладів сечовипускання на якість життя при ГСМ є багатограним і всебічним, охоплює трудове, соціальне та сексуальне життя пацієнтів. Суттєвий негативний вплив ГСМ

на якість життя в європейських дослідженнях відмітили 65 % чоловіків і 67 % жінок. Статистичні дані щодо поширеності даної патології в Україні сьогодні відсутні. Характерним є низький рівень звертань пацієнтів із ГСМ до лікарів, внаслідок чого тільки 27 % хворих отримуватиме лікування з приводу цієї патології протягом життя. Поширеність і значний вплив розладів сечовипускання на якість життя пацієнтів із ГСМ визначають високу медичну й соціальну актуальність даної проблеми [9].

Відсутність достатньо ефективних і безпечних засобів для лікування даної патології — актуальна й усе ще не розв'язана проблема. Холінолітичні засоби — основа сучасного симптоматичного лікувального підходу до ведення хворих на ГСМ [5]. Пригнічення спонтанних скорочень сечового міхура у фазі наповнення, зниження аферентної імпульсації й зростання функціональної ємності сечового міхура — основна мета фармакологічної терапії. Тривалість фармакотерапії холінолітиками обмежена розвитком побічних ефектів більш ніж у 75 % хворих, тільки 20 % пацієнтів із позитивною відповіддю на ініціальну терапію холінолітичними засобами продовжують лікування протягом понад 6 міс. від початку прийому внаслідок виражених негативних ефектів терапії або недостатньої її ефективності [5; 7].

Низький і короточасний сумарний терапевтичний ефект (9 % у плацебо-контрольованих дослідженнях із толтеродином) холінолітичних засобів, пов'язаний з врівноваженням ефекту від прийому та проблем побічних дій, змушує більшість пацієнтів надалі відмовитися від прийому препарату [7] та зумовлює доцільність і науковий інтерес до перспективи ви-

користання альтернативних патогенетичних засобів лікування розладів сечовипускання у вказаній групі хворих. Позитивні результати пілотних досліджень використання периферичних агоністів опіоїдних рецепторів дозволяють розглядати цей метод як дійсно безпечну та патогенетичну альтернативу існуючим підходам із перспективою впровадження у широку клінічну практику [8; 10].

Даларгін (агоніст δ - та μ -опіоїдних рецепторів, тирозил-2-аланіл-гліцил-фенілаланіл-лейцил-аргінін) є високоактивним синтетичним аналогом людського лейцин-енкефаліну, однієї з ключових речовин у функціонуванні стрес-лімітуючих і стрес-реалізуючих систем, і проявляє багатогранні фізіологічні ефекти відносно тканин та органів у стані порушення мікроциркуляції, тканинного дихання, в умовах хронічного тканинного стресу, глибокої гіпоксії, клітинної альтерації та дезадаптації, які є характерними супутниками тканинних змін при ГСМ. Даларгін у лікуванні розладів сечовипускання при ГСМ-асоційованих станах є патогенетичним засобом, який забезпечує локальний стрес-протекторний та антистресовий ефекти, усунення тканинного адаптаційного синдрому (тканинного стресу), нормалізацію внутрішньотканинного контролю клітинної маси як фізіологічної функції контролю адаптаційних механізмів тканинного стресу. Цей лікарський засіб впливає на формування неспецифічної резистентності клітин у консервативній фазі тканинного адаптаційного синдрому, безпосередньої та опосередкованої інгібіції ефекторів тканинного стресу, гальмування проліферації та запрограмованої загибелі клітин (апоптозу) в динамічній фазі тканинного адаптаційного синдрому при ГСМ.

Ефективність прийому цього периферичного опіоїдного нейропептиду раніше досліджена нами на групі хворих із ГСМ без пролапсу тазових органів [8].

Мета нашого дослідження — оптимізація лікувальної тактики хворих з ургентними розладами сечовипускання після перенесеного оперативного усунення пролапсу тазових органів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту та структуру ускладнень урологічного характеру у хворих після оперативної корекції пролапсу тазових органів.

2. Дослідити ступінь порушення якості життя у хворих з ургентними розладами сечовипускання, що перенесли оперативне усунення пролапсу тазових органів.

3. Оцінити вплив вітчизняного препарату — агоніста опіоїдних рецепторів периферичного типу Даларгіну в комплексному лікуванні жінок із ГСМ після перенесеного оперативного втручання з приводу пролапсу тазових органів на динаміку суб'єктивних та об'єктивних показників якості життя та зміни якісних і кількісних характеристик сечовипускання у пацієнток.

4. На підставі проведеного дослідження запропонувати шляхи оптимізації тактики ведення хворих із розладами сечовипускання, асоційованими із ГСМ, після перенесених оперативних втручань на органах малого таза.

Матеріали та методи дослідження

У гінекологічній клініці Одеського державного медичного університету з приводу ГП і супровідних розладів сечовипускання протягом останніх 5 років проведено оперативне лікування 228 жінкам (табл. 1) віком 19–72 роки (середній вік —

Таблиця 1

Структура виконаних оперативних втручань з приводу пролапсу тазових органів

Назва операції	Кількість виконаних операцій	Кількість ускладнень, абс. (%)
Передня кольпорафія	93	24 (26)
Задня кольпорафія	46	2 (4)
Середня кольпорафія	21	7 (33)
Передній Prolift®	23	8 (35)
Задній Prolift®	12	1 (8)
Тотальний Prolift®	34	9 (26)
Сакроспінальна кольпосуспензія	37	11 (30)
Усього	248	53 (21)

53,1±7,1). У післяопераційному періоді усі пацієнтки отримували звичайне лікування, що включало антибіотик широкого спектра, антикоагуляційну терапію, суворий постільний режим протягом 2 діб, обмеження часу знаходження у сидячому положенні.

На першому етапі нами проведене дослідження частоти та структурного складу ускладнень з боку органів сечової системи шляхом ретроспективного аналізу 228 історій хвороб пацієнок, які перенесли оперативну корекцію з приводу уrogenітального пролапсу. Патологічні стани органів сечової системи вивчали за показниками динаміки клінічних, фізикальних, лабораторних та інструментальних досліджень у хворих у ранньому та пізньому післяопераційних періодах (по 30-ту добу післяопераційного періоду). Згідно з результатами ретроспективного аналізу, симптоми, асоційовані з ГСМ, після операційного усунення уrogenітального пролапсу мали 53 (23,24 %) хворих, що збігається з даними літератури [12], із них інформовану згоду на участь у подальшому дослідженні дали 48 жінок, одна пацієнтка відмовилася від участі за сімейними обставинами. Було втрачено контакт із двома хворими, які

почали курс лікування, але не закінчили його, не вказавши причин.

На другому етапі дослідження хворі на ГСМ після оперативного усунення ГП були розподілені на дві групи, порівнювані за чисельністю, віком і клінічними проявами: першу (n=25; 55,55 %) та другу (n=23; 44,44 %). Пацієнти обох груп не мали істотних відмінностей між тяжкістю ГП, структурою супровідної патології та видом оперативних втручань.

У післяопераційному періоді 25 хворим першої групи з приводу симптомів ГСМ з метою патогенетичного усунення розладів сечовипускання ми призначали периферичний агоніст опіоїдних рецепторів Даларгін. Хворі другої групи додатково лікування з приводу симптомів ГСМ не отримували.

Препарат призначали не раніше 14 діб після перенесеного оперативного втручання. До призначення медикаментозного лікування усім пацієнтам проводилося об'єктивне обстеження, оцінка скарг, даних анамнезу, УЗ-дослідження геніталій та органів сечової системи з визначенням залишкової сечі, клінічні та лабораторні дослідження, бактеріологічний посів сечі, аналіз щоденників сечовипускань; у жінок із дітородним

потенціалом — тест сечі на вагітність. Жодна з пацієнок раніше не отримувала лікування з використанням антихолінергічних засобів, 10 (35,7 %) хворих мали прояви ургентної інконтиненції.

Тривалість прийому агоніста опіоїдних рецепторів становила 12 тиж., протягом яких хворі першої групи отримували препарат як монотерапію по 0,001 г з внутрішньом'язовим введенням двічі на добу без перерви.

Об'єктивний і суб'єктивний стан хворих обох груп оцінювали з допомогою стандартизованих анкет оцінки якості життя SF-36 та опитувальника для хворих із ГСМ ОАВ-Q.

Обов'язкове ведення щоденника сечовипускань здійснювалося всіма хворими з симптомами ГСМ протягом трьох діб до чергового візиту в клініку (кожні 4 тиж.). Під час аналізу щоденників мікцій, згідно з їх структурою, визначали час й об'єм кожного сечовипускання, імперативні позиви (наявність і виразність у балах), епізоди нетримання сечі, режим добової активності, функціональний об'єм сечового міхура.

Ефективність проведення терапії протягом прийому препарату й в одномісячний проспективний період спостереження після лікування визначалась аналізом змін клінічних показників і динаміки параметрів якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Оцінка ефективності лікування включала аналіз динаміки змін середньої добової кількості сечовипускань (полакіурії), кількості епізодів ургентного нетримання сечі за 24 год, кількості сечовипускань протягом часу сну, змін числа епізодів ургентності та їх виразності, кількості випадків ургентного нетримання сечі, динаміки об'єму сечі, що виділяється протягом одного сечовипускання (функціональний об'єм сечо-

випускання, що відповідає цистометричній функціональній ємності), а також показників якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

Статистичну обробку й аналіз динаміки змін якості життя проводили з допомогою програмного пакета статистичного аналізу SPSS 15. Для дослідження було використано статистичний t-тест для залежних і незалежних вибірок.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті ретроспективного аналізу 228 історій хвороб хворих на урогенітальний пролапс, які перенесли оперативне лікування, отримані дані щодо частоти урологічних ус-

кладень у пацієнок цієї групи та їх структурного розподілу (табл. 2).

У 36,8 % хворих, які перенесли оперативне втручання з приводу пролапсу тазових органів, були відмічені пізні урологічні ускладнення. Як видно з табл. 2, найбільш розповсюдженим негативним проявом з боку органів сечової системи є формування ГСМ, який ускладнює післяопераційний перебіг оперативної корекції ГП у 23,2 % випадків.

На другому етапі дослідження усі хворі добре переносили медикаментозне лікування, негативних проявів терапії під час лікування не було. Самооцінка толерантності до лікування у хворих дістала «відмінно» та

«добре» у 91,7 % випадків. Протягом періоду лікування дві пацієнтки з першої групи вибули з-під нагляду через сімейні причини.

Ефективність терапії пацієнток і толерантність хворих до лікування оцінювали відповідно до встановлених критеріїв.

Під час аналізу динаміки показників щоденників сечовипускань виявлені статистично вірогідні зміни у хворих першої групи (табл. 3). Середня добова кількість мікцій у хворих першої групи, які отримували лікування із застосуванням агоніста опіоїдних рецепторів, знизилася з $16,64 \pm 7,70$ до $12,58 \pm 2,20$, середня кількість сечовипускань протягом часу сну — з $2,68 \pm 0,46$ до $1,97 \pm 0,43$; зміни цих показників у хворих другої групи статистично не вірогідні.

Динаміка змін показників середньої кількості епізодів ургентного сечовипускання за 24 год у хворих першої групи характеризувалася зниженням імперативних позивів з $12,67 \pm 3,30$ до $7,92 \pm 3,50$. Зміни виразності ургентності хворих першої групи охарактеризувалися зниженням її інтенсивності на 36,1 %.

Динаміка функціональних показників сечовипускання характеризувалася зростанням

Таблиця 2

Характер і структура урологічних ускладнень після оперативного усунення пролапсу тазових органів

Ускладнення	Кількість хворих, абс. (%)	У структурі урологічних ускладнень, %
Інфравезикальна обструкція	7 (3,1)	5,6
Інфекційно-запальні стани	14 (6,1)	11,3
Формування урогенітальних норниць	5 (2,2)	4,0
Ургентні розлади сечовипускання	53 (23,2)	42,7
Ерозивні зміни слизової оболонки сечової системи	6 (2,6)	4,8
Перфорація органів сечової системи	2 (0,9)	1,6
Диспареунія	37 (16,2)	29,8
Усього	84 (36,8)	100,0

Таблиця 3

Динаміка показників унаслідок лікування хворих із гіперактивним сечовим міхуром

Показник	Група 1			Група 2			Відмінність між групами (p)	
	До	Після	p	До	Після	p	До	Після
Тридобовий щоденник сечовипускань								
Кількість сечовипускань за добу	$16,64 \pm 7,70$	$12,58 \pm 2,20$	0,013	$16,27 \pm 5,50$	$15,27 \pm 3,30$	0,461	0,831	0,001
	$2,68 \pm 0,46$	$1,97 \pm 0,43$	<0,001	$2,64 \pm 0,44$	$2,55 \pm 0,19$	0,344	0,762	<0,001
Нетримання сечі за 24 год	$2,98 \pm 0,52$	$2,60 \pm 0,37$	0,005	$2,97 \pm 0,56$	$2,81 \pm 0,12$	0,177	0,988	0,011
Кількість епізодів ургентції за 24 год	$12,67 \pm 3,30$	$7,92 \pm 3,50$	<0,001	$12,52 \pm 3,50$	$10,94 \pm 3,67$	0,144	0,882	0,005
Середній об'єм сечовипускання, мл	$67,01 \pm 11,10$	$79,66 \pm 12,40$	<0,001	$68,52 \pm 10,70$	$72,32 \pm 10,40$	0,229	0,626	0,031

Показник	Група 1			Група 2			Відмінність між групами (p)	
	До	Після	p	До	Після	p	До	Після
ОАВ-Q (Якість життя, пов'язана з гіперактивним сечовим міхуром)								
Виразність симптомів ГСМ	26,18±5,20	23,10±4,80	0,012	26,69±5,40	26,04±5,16	0,679	0,945	0,046
Порушення адаптації	31,21±4,60	23,35±6,40	<0,001	30,71±5,10	28,35±7,24	0,094	0,825	0,013
Занепокоєння	28,62±3,60	25,35±3,50	0,007	27,51±3,50	27,210±3,331	0,793	0,497	0,061
Порушення сну	16,62±3,98	12,97±3,50	0,001	16,45±3,12	15,74±3,46	0,468	0,896	0,008
Розлади соціального життя	24,11±3,35	21,17±3,10	0,003	23,83±3,32	22,95±2,97	0,352	0,855	0,048
Сумарний бал ОАВ-Q	110,23±18,10	94,43±10,90	<0,001	108,28±11,70	106,47±11,65	0,613	0,726	<0,001
SF-36 (Загальна якість життя)								
Фізичне функціонування	56,11±3,86	57,77±3,35	0,089	56,53±3,64	57,84±3,64	0,279	0,364	0,947
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	56,79±8,95	61,25±7,65	0,064	57,97±7,65	60,72±7,65	0,211	0,846	0,811
Інтенсивність болю	82,34±7,69	86,29±6,54	0,056	83,35±5,98	85,60±6,54	0,279	0,67	0,718
Загальний стан здоров'я	46,36±7,04	54,63±6,05	<0,001	47,29±6,05	49,46±6,05	0,310	0,676	0,004
Життєва активність	61,07±7,08	69,17±7,95	<0,001	62,06±6,09	64,41±6,95	0,275	0,626	0,032
Соціальне функціонування	48,64±6,87	62,46±8,64	<0,001	49,73±8,64	52,84±8,64	0,237	0,698	<0,001
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	50,64±7,94	59,92±7,65	<0,001	51,74±7,65	54,49±7,65	0,264	0,595	0,017
Фізичне здоров'я	55,08±7,69	59,65±8,64	0,054	56,23±8,64	59,34±8,64	0,394	0,994	0,90
Психічне здоров'я	67,14±9,64	77,56±4,65	<0,001	68,08±4,65	69,75±4,65	0,411	0,816	<0,001
Загальний бал SF-36	62,13±8,98	76,49±8,65	<0,001	68,24±8,65	71,36±8,65	0,537	0,734	0,045
Фізичне функціонування	56,11±3,86	57,77±3,35	0,089	56,53±3,64	57,84±3,64	0,279	0,364	0,947

функціональної ємності сечового міхура з (67,01±11,10) до (79,66±12,40) мл, тобто на 15,9 % (p<0,001) у хворих першої групи та з (68,52±10,70) до (72,32±10,40) мл (відмінності не є вірогідними) у хворих другої групи. Після закінчення місячного періоду спостереження цей показник становив (86,1±10,8) мл у першій групі та (74,7±10,5) мл у хворих другої групи, що характеризує використання агоністів опіїдних рецепторів як метод з суттєвим «періодом післядії».

Аналіз змін показників якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, виявив статистично вірогідні прояви покращання основних показників опитувальників ОАВ-Q та SF-36 у хворих першої групи (див. табл. 3). Сукупна оцінка векторів динаміки змін показ-

ників якості життя хворих на ГСМ за опитувальником ОАВ-Q (див. табл. 3) дозволяє вважати використання периферичних нейропептидів методом, що позитивно впливає на всі домени якості життя хворих з ургентними розладами сечовипускання, переконливо та статистично вірогідно покращує соціальну адаптацію (25,2 % проти 7,6 % у другій групі), ефективно усуває розлади сну та соціального життя (22 і 12,2 % у першій та 4,3 і 3,7 % у другій групі), занепокоєння хворих (11,45 % проти 1,09 %), знижує виразність об'єктивних і суб'єктивних симптомів захворювання (11,83 % проти 2,4 % у групі порівняння). Зміни сумарного бала ОАВ-Q охарактеризувалися зниженням кількісних і якісних проявів розладів сечовипускання та їх впливу на

якість життя пацієнток першої групи на 14,43 %, другої — на 1,67 %.

При аналізі доменів неспецифічного опитувальника щодо якості життя SF-36 (див. табл. 3) виявлена відсутність вірогідних змін показників фізичного та рольового функціонування, що обумовлене фізичним станом, а також інтенсивності болю у пацієнток обох досліджуваних груп. Також відсутні й статистично вірогідні зміни збірного показника «фізичний компонент здоров'я», формування якого безпосередньо пов'язане з вищеозначеними доменами.

Динаміка інших шкал опитувальника SF-36 переконливо свідчить про ефективність і високу вірогідність впливу терапії у хворих першої групи на загальний стан здоров'я (15,14 %

проти 4,39 %), життєву активність (11,71 і 3,64 % відповідно) та соціальне функціонування (22,13 і 5,88 %), а також рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (15,49 і 5,05 % відповідно), що дає підставу вважати застосування Даларгіну дієвою альтернативою традиційній терапії означеної категорії пацієнтів.

Динаміка збірного показника SF-36 «психологічний компонент здоров'я» — 28,1 % у першій групі та 9,5 % — у другій групі. Зміни сукупного бала опитувальника SF-36 (18,77 % проти 4,37 % у групі порівнювання) наглядно демонструють ефективність патогенетичного лікування хворих на ГСМ після оперативного усунення тазового пролапсу та зумовлюють доцільність подальших досліджень у цій сфері.

Отже, за нашими даними, агоніст опіоїдних рецепторів Даларгін є ефективним і безпечним засобом корекції ургентних розладів сечовипускання у хворих із ГСМ після перенесеного оперативного втручання з приводу пролапсу тазових органів, яке призводить до статистично вірогідного покращання об'єктивних і суб'єктивних симптомів захворювання, позитивно впливає на якість життя хворих, їх соціальну адаптацію, реабілітацію та істотно підвищує рівень самооцінки пацієнтів.

Розробка більш зручних лікарських форм, фармацевтична пролонгація ефективної дії, на наш погляд, — основні напрямки подальшої оптимізації лікування з використанням препаратів опіоїдних периферичних нейропептидів і покращання якості життя хворих із ГСМ.

Висновки

Як найбільш розповсюджений урологічний стан ГСМ ускладнює оперативне лікування

з приводу пролапсу тазових органів у 23,2 % жінок і має стійкий характер перебігу.

Асоційовані із ГСМ розлади сечовипускання після оперативного усунення пролапсу тазових органів істотно та всебічно погіршують усі аспекти якості життя пацієнток і є підґрунтям для незадоволення жінок результатами перенесеного оперативного лікування. Усунення розладів сечовипускання після операції з приводу ГП — важливе й актуальне наукове і практичне завдання, від успішного розв'язання якого суттєво залежать віддалені позитивні результати оперативного втручання та якість життя хворих.

Синтетичний аналог лейцин-енкефаліну Даларгін — ефективний та безпечний засіб, застосований для усунення розладів сечовипускання, асоційованих із ГСМ, у хворих, які перенесли оперативне втручання з приводу ліквідації ГП.

Успішне застосування периферичного агоніста опіоїдних рецепторів Даларгіну у хворих із ГСМ після оперативного лікування ГП підтверджують статистично вірогідні позитивні зміни показників якості життя та зростання функціонального об'єму сечовипускання, яке має стійкий характер. Застосування препарату забезпечує післяопераційну та соціальну реабілітацію, покращує адаптацію хворих, сприяє зниженню ступеня проявів об'єктивних і суб'єктивних симптомів захворювання, розладів сну й занепокоєння та істотно впливає на рівень самооцінки пацієнтів.

Використання периферичних агоністів опіоїдних δ - та μ -рецепторів, зокрема, аналогів енкефалінів, у лікуванні хворих на ГСМ після оперативного усунення ГП є перспек-

тивним напрямком оптимізації лікувальної тактики пацієнтів і потребує подальшого удосконалення (перш за все, пошуку більш вдалих лікарських форм периферичних нейропептидів) й упровадження в клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Swift S. E. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care / S. E. Swift // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2000. — Vol. 183, N 2. — P. 277-285. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293780053840x>.
2. Minassian V. Urinary incontinence as a worldwide problem / V. Minassian, H. Drutz, A. Al-Badr // International Journal of Gynecology & Obstetrics. — 2003. — Vol. 82, N 3. — P. 327-338. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020729203002200>.
3. Pubo vaginal and sub urethral slings: review / B. Deval, Y. El Houari, A. Rani, M. Levar-don // J. Gynecol Obstet. Biol. Reprod (Paris). — 2002. — Vol. 31, N 2, Pt. 1. — P. 131-143. <http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/eururo/medline/record/MDLN.12016411>.
4. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society / P. Abrams, L. Cardozo, M. Fall [et al.] // Neurourology and Urodynamics. — 2002. — Vol. 21, N 2. — P. 167-178. <http://dx.doi.org/10.1002/nau.10052>.
5. Sherman N. Current and future techniques of neuromodulation for bladder dysfunction / N. Sherman, C. Amundsen // Current Bladder Dysfunction Reports. — 2007. — Vol. 2, N 3. — P. 163-169. <http://dx.doi.org/10.1007/s11884-007-0015-y>.
6. Prevalence and burden of overactive bladder in the united states / W. Stewart, V. Stewart, V. Rooyen [et al.] // World Journal of Urology. — 2003. — Vol. 20, N 6. — P. 327-336. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-002-0301-4.8>.
7. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity / R. Millard, J. Tuttle, K. Moore [et al.] // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 1551-1555.

8.. Костев Ф. І. Агоніст опіоїдних рецепторів Даларгін у лікуванні хворих гіперактивним сечовим міхуром: пілотне дослідження / Ф. І. Костев, М. В. Шостак // Здоровье мужчины. — 2008. — № 2. — С. 48-53.

9. Мазо Е. Гиперактивный моче-вой пузырь / Е. Мазо, Г. Кривоборо-

дов // Медицинская газета. — 2002. — № 66. — С. 15-19.

10. Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract / N. Yoshimura, W. C. De Groat // Int. J. Urol. — 1997. — Vol. 4. — P. 111-125.

11. Incontinence / P. Abrams, L. Car- dozo, S. Khoury, A. Wein // Health

publication ; ed. by P. Abrams, L. Car- dozo, S. Khoury, A. Wein. — San- Francisco, 2009.

12. Incidence of Overactive Bladder after Vaginal Hysterectomy and Asso- ciated Repairs for Pelvic Organ Prolapse / I. Diez-Itza, I. Aizpitarte, A. Becerro, C. Sarasqueta // Gynecol Obstet Invest. — 2009. — Vol. 68. — P. 65-70.

УДК 616.62-008.22:615.847:615.217

М. В. Шостак, Ю. Ю. Петровський

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕР- АКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНО- ГО ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРО- ЛАПСУ

Проведено дослідження ефективності використання агоніста δ- та μ-опіоїдних рецепторів Далагін у 25 хворих із гіперактивним сечовим міхуром після оперативного ліку- вання генітального пролапсу. Застосування Даларгін у цій групі хворих спричинює статистично вірогідні стійкі пози- тивні зміни показників якості життя (ОАВ-Q, SF-36) і збільшення функціонального об'єму сечовипускання.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, геніталь- ний пролапс, Даларгін, якість життя, ОАВ-Q, SF-36.

UDC 616.62-008.22:615.847:615.217

M. V. Shostak, Yu. Yu. Petrovsky

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM OVERACTIVE BLADDER AFTER OPERATIVE INTERVENTION FOR PELVIC ORGAN PROLAPSE

Study was conducted to determine effect of administration of δ- and μ-opioid receptor agonist Dalargin in 25 patients who had overactive bladder (OAB) symptoms after surgical treatment for pelvic organ prolapse (POP). Administration of Dalargin in this kind of patients results statistically significant improvement of quality of life indexes (OAB-Q, SF-36) and increase of functional voiding volume.

Key words: overactive bladder, pelvic organ prolapse, Dalargin, quality of life, OAB-Q, SF-36.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616-073.916

О. В. Щербіна, д-р мед. наук, проф.

ОДНОФОТОННА ЕМІСІЙНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ І РОЛЬ В ОНКОЛОГІЇ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

Останні десятиріччя характеризуються інтенсивним розвитком ядерної медицини. Серед методів радіонуклідної діагностики важливе місце у клінічній практиці посідають однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) та позитронна емісійна томографія (ПЕТ) [1; 2].

За клініко-діагностичними завданнями ОФЕКТ суттєво відрізняється від рентгенівської комп'ютерної томографії (КТ). При рентгенівській КТ за допомогою зовнішнього опромінення досліджують структурно-морфологічні, анатомічні зміни органа; при ОФЕКТ за допомогою введених в організм радіофармпрепаратів (РФП) вивчають функціональний стан органів і систем, виявляють фізіологічні порушення в організмі та ранні патологічні зміни в ньому. Метод ОФЕКТ дозволяє суттєво розширити можливості радіонуклідних діагностичних досліджень, підвищити їх чутливість, надійність.

Теоретичні основи однофотонної емісійної комп'ютерної томографії

При планарній скінтиграфії зображення являє собою двовимірну проекцію тривимірного розподілу радіонукліда в організмі. Зображення розподілу РФП у різних шарах, паралельних вхідній поверхні коліматору,

нашаровуються один на одного, погіршуючи контрастність зображення. Спостерігається маскуючий ефект структур, що нагромаджують відповідний радіофармпрепарат. З допомогою ОФЕКТ можна отримати пошаровий розподіл радіофармпрепарату в тканинах організму, який не враховує внесок радіоактивності від вищета нижчерозташованих шарів досліджуваного органа. Завдяки цьому покращується контрастність зображення, більш надійно виявляються осередки з аномальним нагромадженням РФП («холодні» та «гарячі» осередки).

Однофотонні емісійні комп'ютерні томографи — універсальні прилади ядерної медицини, які працюють у режимі планарної гамма-камери (статичні, динамічні дослідження), сканера усього тіла і власне однофотонного емісійного комп'ютерного томографа. За світовими стандартами, потреба в однофотонних емісійних комп'ютерних томографах становить 2–8 на 1 млн населення. Таким чином, мінімальна потреба для України становить 90–100 томографів.

Однофотонний емісійний комп'ютерний томограф складається з таких основних частин.

1. Одна або кілька (2–3) детектуючих головок (син.: блок детектування). У складі детектуючої головки — коліматор,

сцинтиляційний детектор з NaI (Тl) найчастіше завтовшки 3/8" (9,3 см), світлопровід, блок фотоелектронних помножувачів, схема формування координатних й енергетичного сигналів. Детектуюча головка зовні покрита свинцевим захистом від потрапляння на детектор гамма-квантів, окрім отворів коліматора. У сучасних томографах оцифровування сигналів відбувається на рівні попередніх підсилювачів фотоелектронних помножувачів і вся подальша обробка інформації здійснюється у цифровому вигляді (повністю цифрові однофотонні емісійні комп'ютерні томографи). У таких томографах кількість аналогово-цифрових перетворювачів дорівнює кількості фотоелектронних помножувачів.

2. Програмно-керований штативно-поворотний устрій.

3. Система збору, обробки та візуалізації інформації.

4. Ложе для пацієнта.

Принцип ОФЕКТ полягає в одержанні серії скінтиграм при програмно-керованому обертанні одного або кількох детекторів томографа навкруги поздовжньої осі тіла пацієнта, якому введено необхідний для дослідження РФП. Проекції зображення, одержані за повний оберт детекторної системи, обробляються комп'ютером і за спеціальними алгоритмами

проводиться реконструкція аксіальних, коронарних, сагітальних і нахисних зрізів [1].

При проведенні збору інформації враховують такі параметри:

1. Активність РФП, що вводиться пацієнту.

Чим більшу активність РФП введено хворому, тим менший час дослідження і вища статистична вірогідність інформації. Проте при цьому збільшується променеве навантаження на організм пацієнта і на персонал, тому вибирають розумний компроміс. Крім того, активність, що вводиться пацієнту, залежить від розмірності матриці збору та відображення інформації: при збільшенні розмірності матриці збільшується активність для забезпечення прийнятної часу дослідження і статистичної вірогідності інформації.

2. Розмірність матриці збору інформації розраховується як відношення розміру детектора до розміру пікселя. У свою чергу, розмір пікселя визначається величиною необхідного розрізнення і відповідає половині або третині розрізнення.

На практиці найчастіше використовують матрицю розмірності 64×64 пікселя. Для підвищення розрізнення збір інформації бажано проводити на матрицю розмірності 128×128 пікселів, але при цьому:

— збільшується час реєстрації вихідної інформації;

— зменшується кількість імпульсів на одну проекцію (зменшується статистична вірогідність інформації);

— збільшується час реконструкції зрізів;

— інформація займає багато пам'яті на магнітних або лазерних дисках;

— для забезпечення статистичної вірогідності інформації та скорочення часу дослідження необхідно вводити більшу активність РФП.

Тому матрицю розмірності 128×128 пікселів використовують переважно при роботі на

дво- або тридетекторних томографах, оснащених сучасними комп'ютерами.

3. Кількість проекцій зображення.

В ідеалі відстань, яку проходить детектор томографа між проекціями, дорівнює величині розміру матричного пікселя. Тому кількість проекцій зображення визначається відношенням довжини кола чи еліпса до розміру пікселя. Практика показує, що кількість проекцій може бути меншою цієї величини при задовільній якості зображення. У практичній роботі реєструють 60–64 проекції при зборі на матрицю 64×64 пікселя або 120–128 проекцій при зборі на матрицю 128×128 пікселів за повний оберт детектора. При малій кількості проекцій виникає «ефект зірки».

4. Час реєстрації однієї проекції.

Зі збільшенням часу реєстрації покращується статистична вірогідність інформації. При роботі на однодетекторному томографі (при зборі на матрицю 64×64 пікселя) бажано, щоб час збору однієї проекції не перевищував 30 с — із розрахунку, що час збору всієї інформації не перевищить 30–40 хв при реєстрації 60–64 проекцій. Більш тривалий час дослідження обтяжливий для хворого; крім того, зменшується пропускна здатність томографа. Для зменшення часу реєстрації використовують багатодетекторні томографи та по можливості збільшують активність РФП, що вводиться пацієнту.

5. Радіус ротації системи.

Для отримання якісного зображення радіус ротації має бути мінімальним. Розрізнення підвищується при русі детектора томографа по еліптичній або контурно-адаптованій орбіті.

6. Діапазон кутів реєстрації.

Найчастіше проводять збір інформації за повний оберт детектора навкруги поздовжньої осі пацієнта; при дослідженні серця збір інформації прово-

дять при обертанні детектора на кут 180° .

7. Режим збору інформації.

Розрізняють два режими збору інформації:

1) безперервний;

2) кроковий (режим step-shoot).

При безперервному режимі збору інформації вища чутливість, але гірша розрізнявальна здатність, особливо при малій кількості проекцій. При великій кількості проекцій «ефект розмазування» зображень практично зводиться до нуля. При кроковому режимі вища розрізнявальна здатність, але нижча чутливість, тому що відбувається затрата часу на переміщення детектора між окремими проекціями, який у ці проміжки часу не збирає діагностичну інформацію. Але при цьому режимі при зборі невеликої кількості проекцій відсутній «ефект розмазування» зображень.

8. Тип коліматора.

Оптимальні — коліматори високого розрізнення; допускається застосування коліматорів загального призначення.

Фактори, які впливають на якість зображення

1. Неоднорідність поля зору.

Значні неоднорідності поля зору призводять до появи на реконструйованих зображеннях концентричних кіл. Для уникнення цих артефактів застосовують мікропроцесорну систему корекції неоднорідності, а також створюють матрицю корекції неоднорідності з радіонуклідом, що відповідає дослідженню. У процесі реконструкції корекції підлягає кожна проекція, отримана на етапі збору.

2. Положення центру ротації системи.

При виникненні дрейфу центру ротації відбувається розмазування зображення. При перевірці координати точкового джерела повинні збігатися з центром матриці візуалізації. Після корекції допускається змі-

щення центру не більше ніж на 0,5 піксела. В окремих сучасних томографах мікропроцесори здійснюють контроль центру ротації при зборі інформації в реальному масштабі часу.

3. Товщина зрізів.

Збільшення товщини зрізів, вираженої в пікселах, приводить до покращання статистичних характеристик зображення. Проте це призводить до втрати просторового розрізнення та чутливості при виявленні невеликих неоднорідностей.

4. Ослаблення (атенюація) випромінювання.

При проходженні фотонів через тіло пацієнта відбувається їх ослаблення. Неоднорідність ослаблення випромінювання у тілі пацієнта впливає не тільки на точність кількісного картування просторового розподілу активності РФП, але й на якість візуалізації анатомічних структур, знижуючи контрастність і просторове розрізнення. Для компенсації цього ефекту запропоновано два підходи.

Перший підхід. Досліджуваний об'єкт представляється моделлю однорідного поглинаючого середовища, і вводиться відповідна функція ослаблення випромінювання у процедури пре- або постреконструкційної обробки або безпосередньо в алгоритм реконструкції. Поправковий коефіцієнт враховують або до початку реконструкції — метод Sorenson'a, або після реконструкції зображень — метод Chang'a (використовується частіше). Існує тенденція до включення поправки на атенюацію в ітеративні алгоритми реконструкції зображень.

Другий підхід. Проводять трансмісійні вимірювання з метою картування розподілу неоднорідності ослаблення в ділянці тіла, що візуалізується шляхом емісійних вимірювань. Використовуючи результати трансмісійних вимірювань, вносять відповідні поправки.

5. Комптонівське розсіювання.

Комптонівське розсіювання гамма-випромінювання дає «розмиваючий» ефект, погіршує просторове розрізнення. Для зменшення кількості зареєстрованих розсіяних гамма-квантів звужують вікно реєстрації відносно фотопіка даного радіонукліда. Корекція розсіювання проводиться також у процесі реконструкції зображень. Інформацію про розсіювання вводять у вигляді відповідної математичної моделі безпосередньо в ітеративний алгоритм реконструкції.

6. Алгоритми реконструкції зображень.

Якість зображення багато чому залежить від алгоритму реконструкції. Алгоритми реконструкції зображень розподіляють на дві великі групи:

- аналітичні алгоритми;
- ітеративні алгоритми.

До першої групи належать:

- алгоритми зворотного проєціювання з фільтрацією;
- двовимірна реконструкція за Фур'є.

До другої групи належать:

- алгоритм максимізації математичного очікування максимуму правдоподібності (ML-EM);

- алгоритм максимізації математичного очікування упорядкованих підсистем проєційних даних (OS-EM);

- ітеративна сегментована реконструкція з корекцією ослаблення (IRSAC) та ін.

Аналітичні алгоритми більш прості, при достатньо повних неспотворених вихідних даних вони працюють значно швидше, дають зображення високої якості. Їх недолік — виникнення артефактів у ділянках з низьким нагромадженням РФП. Алгоритм зворотного проєціювання дає розмиті зображення. Для ліквідації нерізкості в зображенні, що виникла у процесі зворотного проєціювання, призначені фільтри.

Ітеративні методи реконструкції — більш точні, більш універсальні і гнучкі, особливо в нових, нестандартних ситуаці-

ях. Використання ітеративних алгоритмів дозволяє суттєво знизити рівень шумів на реконструйованих зображеннях. Але при їх використанні реконструкція відбувається більш повільно, для їх реалізації потрібна потужніша комп'ютерна техніка. Нині існує тенденція до широкого застосування ітеративних алгоритмів. Безпосередньо у процесі реконструкції вводяться поправки на атенюацію (ослаблення) та на комптонівське розсіювання.

Роль ОФЕКТ в онкології

Особливо великого значення набула ОФЕКТ в онкології — у діагностиці як первинних пухлин, так і їх регіонарних та віддалених метастазів [3–5]. Та це і зрозуміло — на серіях зрізів у різних площинах можна виявити патологічні процеси в органах раніше і менших розмірів, ніж на планарних сцинтиграмах, а також краще оцінити динаміку процесу під час лікування.

У нейрохірургічній клініці, незважаючи на широке застосування КТ та магнітно-резонансної томографії (МРТ), радіонуклідні методи дослідження не втратили свого значення. Планарна сцинтиграфія — високоефективний метод діагностики пухлин мозку, якщо їх розмір перевищує 3 см. Томографічна техніка дозволяє виключити маскуючий вплив структур, що містять радіоіндикатор, підвищити контрастність зображення та вірогідність виявлення ділянок мозку з різним нагромадженням РФП, а значить, і точність діагностики. Завдяки ОФЕКТ, можна уточнити локалізацію осередку, його відношення до прилеглих кісткових структур, синусів твердої мозкової оболонки. Для візуалізації пухлин головного мозку використовують ^{99m}Tc -пертехнетат, ^{201}Tl -хлорид, ^{123}I -альфа-метил-тирозин (ІМТ), ^{99m}Tc (V)DMSA, ^{99m}Tc -MIBI та ін РФП. Велике значення ОФЕКТ має для контролю

за ефективністю променевої терапії пухлин мозку. ^{123}I -epiderpride — вискоефективний ліганд для візуалізації за допомогою ОФЕКТ аденом гіпофіза.

Для діагностики пухлин щитоподібної залози останнім часом усе частіше застосовують ОФЕКТ туморотропними радіофармацевтичними препаратами. Дослідження з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI має велике значення у діагностиці рецидивів, регіонарних і віддалених метастазів раку щитоподібної залози у тому разі, якщо вони не нагромаджують Na^{131}I . Цей метод рекомендується застосовувати у хворих із негативними результатами дослідження з Na^{131}I . Для диференційної діагностики метастазів і лімфаденітів може бути використаний ОФЕКТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, специфічність методу — 100 %.

Актуальною залишається проблема діагностики меланом, особливо меланоми ока. Застосовують для цього ОФЕКТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)DMSA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глютатіоном, ^{123}I -IDAV. Із ^{123}I -IDAV цей метод має високу чутливість і специфічність. Крім того, сканування всього тіла з цим агентом дає змогу виявити можливі віддалені метастази.

Велика роль ОФЕКТ у діагностиці пухлин лор-органів, особливо носоглотки. Для цього використовують РФП: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмін, ^{201}Tl -хлорид. Відзначається висока чутливість ОФЕКТ у діагностиці первинних пухлин. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія має велике значення у діагностиці регіонарних і віддалених метастазів пухлин носоглотки, у диференційній діагностиці онкологічних і запальних процесів у лімфатичних вузлах. Для оцінки ефективності лікування пухлин носоглотки може бути тестом ОФЕКТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. На коронарних зрізах вибирають зони інтересу і розраховують відношення пухлина — здорова тканина. При ефективному лікуванні це відношення знижується до 1. В оцінці ефективності

лікування МРТ і КТ поступаються ОФЕКТ.

При діагностиці пухлин легенів і диференційній діагностиці між доброякісними та злоякісними пухлинами як туморотропні агенти найчастіше використовують ^{201}Tl -хлорид, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмін, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)DMSA. У деяких хворих за допомогою ОФЕКТ з цими препаратами діагностують рецидиви, які не виявила КТ.

У хворих на рак легенів ОФЕКТ чутлива у діагностиці пухлинного ураження лімфовузлів середостіння. При раку легенів відзначається порушення перфузії. Завдяки ОФЕКТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ММА, уточнюються локалізація та об'єм ураження. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з ^{67}Ga -цитратом — вискоефективний метод діагностики уражень лімфовузлів середостіння при лімфогрануломатозі.

Незважаючи на те, що пухлини молочної залози належать до пухлин візуальних локалізацій і існує багато діагностичних методів, все ще трапляється немало помилок. Зараз вивчаються діагностичні можливості ОФЕКТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосміном, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)DMSA та іншими РФП у діагностиці пухлин молочної залози та регіонарних метастазів. Чутливість ОФЕКТ у діагностиці пухлин молочної залози досягає 90 %, а в діагностиці аксиллярних метастазів — у межах 80 %. При дослідженні з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI навіть незначна екстравазація РФП може стати причиною хибнопозитивних висновків унаслідок потрапляння препарату в лімфатичні колектори верхньої кінцівки та симуляції осередків гіперфіксації. Одним з діагностичних методів у пацієток, у яких мамографічно чи сонографічно є підозра на злоякісну пухлину, може бути ОФЕКТ.

Можливості ОФЕКТ у діагностиці первинних пухлин печінки та її метастатичного ураження вивчалися багатьма дослідниками. При дослідженні

печінки з радіоколоїдами пухлини та метастази візуалізуються як осередки зі зниженим включенням РФП із нечіткими контурами на серії томографічних зрізів. Нечіткість меж між нормальною й ураженою тканинами печінки пояснюється як обмеженою розрізнявальною здатністю апаратури, так і дихальними екскурсіями печінки, що значно впливає на якість зображення. Труднощі в інтерпретації томограм виникають при розташуванні об'ємних утворень у ділянці воріт печінки, при розширених жовчних протоках, атиповому розташуванні жовчного міхура, при крайовому розташуванні новоутворення, яке імітує нерівність контурів печінки. Чутливість ОФЕКТ на 15–20 % вище планарної сцинтиграфії у діагностиці як вогнищевих, так і дифузних захворювань печінки. Найбільше значення має ОФЕКТ у виявленні осередків невеликих розмірів, а також вогнищ, що локалізуються у глибині правої частки. Чутливість КТ у діагностиці вогнищевих уражень печінки значно вища, ніж ОФЕКТ, але ОФЕКТ більш чутлива і специфічна у діагностиці дифузних захворювань. Проте якщо коефіцієнт абсорбції пухлини за шкалою Hounsfield незначно відрізняється від коефіцієнта неуразеної тканини, у постановці правильного діагнозу допомагає ОФЕКТ, яка також має велике значення у діагностиці гемангіом печінки. При проведенні ОФЕКТ з еритроцитами, міченими технецієм, у хворих на гемангіому візуалізуються фокуси з високою активністю.

Висока ефективність остеосцинтиграфії у діагностиці первинних і вторинних кісткових пухлин загальновідома. При діагностиці метастатичного ураження скелета ОФЕКТ доповнює результати планарної сцинтиграфії, особливо у виявленні метастатичного ураження кісток таза, черепа. Згідно з результатом власних досліджень, чутливість ОФЕКТ на 10 % пере-

вищує відповідний показник остеосцинтиграфії і на 30 % — рентгенографії.

Останнім часом все більше уваги приділяється імуносцинтиграфії та ОФЕКТ з моноклональними антитілами. Використовують моноклональні антитіла, мічені ^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In . Досить вірогідні результати, одержані щодо виявлення та оцінки розповсюдження пухлинного процесу, а саме: пухлин голови та шиї, меланоми, особливо внутрішньоочної, раку молочної залози (моноклональні антитіла до рецепторів самостатину), недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, раку товстої та прямої кишок, неходжкінських лімфом, раку яєчників, раку передміхурової залози. Так, завдяки ОФЕКТ з моноклональними антитілами чутливість діагностики раку товстої кишки збільшилася до 85–90 %, а меланоми та її метастазів у кістки та лімфатичні вузли — до 90–96 %. Проте позитивна діагнос-

тика різноманітних пухлин черевної порожнини із застосуванням найбільш специфічних моноклональних антитіл спостерігається переважно у тих хворих, у яких підвищена концентрація у сироватці крові відповідних антигенів-маркерів, а за їх субнормальних рівнів спостерігається багато хибнонегативних результатів. Описані випадки виявлення при імуносцинтиграфії пухлин, які не діагностувались іншими методами, у тому числі й такими сучасними, як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, іноді за рік до підтвердження останніми.

Таким чином, ОФЕКТ — високоефективний метод діагностики первинних пухлин, регіонарних та віддалених метастазів. Метод має велике значення для ранньої діагностики онкозахворювань, для контролю за ефективністю проведеного лікування. Слід відзначити, що Україна — єдина серед країн СНД та одна з небагатьох країн світу, яка розробила кілька

моделей однофотонних емісійних комп'ютерних томографів та організувала їх серійне виробництво. Необхідний подальший пошук високоефективних туморотропних РФП, технічне удосконалення існуючої апаратури та широке впровадження ОФЕКТ у клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Щербина О. В. Современные методы лучевой диагностики — однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография / О. В. Щербина // Международный медицинский журнал. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 108-116.
2. Радионуклидная диагностика / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. — Томск : СГТ, 2004. — 394 с.
3. Мечев Д. С. Радионуклидная диагностика в онкологии / Д. С. Мечев, О. В. Щербина // Радиологический вестник. — 2009. — № 1. — С. 8-11.
4. *Clinical Nuclear Medicine* / eds. G. Cook, M. Maisey, K. Britton, V. Chengazy. — London: Hodder Arnold, 2006. — 915 p.
5. *Nuclear Oncology: diagnosis and therapy* / eds. I. Khalkhaly, J. Maublant, S. Goldsmith. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — 563 p.

УДК 616-073.916

О. В. Щербина

ОДНОФОТОННА ЕМІСІЙНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ І РОЛЬ В ОНКОЛОГІЇ

Розглянуто теоретичні основи сучасного методу променевої діагностики — однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ). Описано роль ОФЕКТ в онкології.

Ключові слова: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, рак, метастази, радіофармпрепарати.

UDC 616-073.916

O. V. Shcherbina

SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY: THEORETICAL ASPECTS AND APPLICATIONS IN ONCOLOGY

The theoretical bases of modern method of radiodiagnosis — single-photon emission computed tomography (SPECT) are considered. The role of SPECT is described in oncology.

Key words: single-photon emission computed tomography, cancer, metastases, radiotracers.

УДК 616.728.2-007.17-02:616.831-009.11-053.2

М. А. Годзієв, канд. мед. наук,
А. В. Пчеляков, канд. мед. наук

ВТОРИННА ДИСПЛАЗІЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПРИ ДИТЯЧОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ПАРАЛІЧУ

Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології, Одеса

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) — одна з найактуальніших проблем сучасної медичної реабілітації хворих дитячого віку. У зв'язку з тяжкістю захворювання та його поширеністю ДЦП і сьогодні є однією з найголовніших причин дитячої інвалідності [6; 12]. Його частота, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, становить 2,5–4,5 [6; 14] та 1–5 [33] випадків на 1000 новонароджених відповідно. Серед усіх ушкоджень опорно-рухового апарату й порушень статолокомоторної функції на основі ДЦП вторинна дисплазія кульшового суглоба (ВДКС), якщо її сприймати як порушення формування елементів суглоба та їх взаємовідношень, посідає одне з найголовніших місць як за частотою, так і за своїми наслідками — розвиток спастичного вивиху повністю виключає можливість вертикалізації пацієнтів.

J. Hodgkinson [25] взагалі вважає ВДКС основною ортопедичною проблемою ДЦП. Згідно з M. N. Boyd [22] і D. S. Morell et al. [33], ВДКС є другою за поширеністю деформацією опорно-рухового апарату при ДЦП після еквінуса стопи. Частота розвитку ВДКС, за даними різних авторів, варіює від 2,6 до 68 % [9; 10; 30; 21] і майже до 70–90 % при подвійній гемі-

плегії [23]. Частково ця різниця обумовлена різним підходом до оцінки стану кульшового суглоба (КС) і різницею у поглядах на характер і причини змін у КС у хворих на ДЦП [10; 21; 32; 39]. Так, наприклад, D. S. Morell et al. [33] вважають, що частота ушкодження КС при ДЦП сягає 28 %, але при цьому враховуються лише підвивихи та вивихи у суглобі. Звертаючи увагу на частоту розвитку ВДКС при різних формах ДЦП, усі автори визначають спастичні форми, а саме спастичний тетрапарез і спастичну диплегію як найзагрозливіші щодо розвитку ВДКС [4; 15; 23], що частково обумовлено й найбільшою поширеністю цих форм. Проте і при інших формах ДЦП, а саме гіперкінетичній, атонічній і навіть геміпаретичній, трапляються різні ступені ВДКС [4; 10; 31].

У патогенезі розвитку ВДКС при ДЦП автори надають найбільшого значення м'язовому дисбалансу, а саме згинально-привідній контрактурі у КС, що призводить до децентрації голівки стегна у вертлюжній западині [7; 29; 30; 33]. Деякі дослідники у цьому процесі відмічають роль внутрішньоротаційної контрактури стегна [4; 15], а також нередукованих патологічних тонічних рефлексів періоду новонародженості [2; 3; 10; 17; 18].

Певного значення набуває фактор відсутності своєчасного фізіологічного навантаження на КС. Так, O. Yamaguchi [42] і M. Fujiwara [26] відмічають, що крайні ступені нестабільності КС — підвивих і вивих стегна — розвиваються у хворих із відсутністю можливості стояння та пересування. G. Selwa et al. [37] наголошують на кореляції між віком і здатністю до пересування пацієнта й ступенем розвитку ВДКС. E. B. Мезина [10] вважає, що основну роль у процесі формування ВДКС відіграє неможливість або надто повільне набуття навичок самостійного пересування. Тим же часом автор повідомляє про відсутність у більшості хворих зі згинально-привідною контрактурою стегна ознак нестабільності КС.

У патогенезі розвитку ВДКС у хворих на ДЦП слід враховувати, що КС є складним анатомічним утворенням, для правильного функціонування якого необхідна відповідна віку й фазі розвитку тривимірна просторова орієнтація суглоба, а також окремих його компонентів між собою. Так, у ґрунтовному дослідженні E. B. Огарєва і A. K. Морозова [13], проведеному на 85 секційних комплексах КС у дітей, показано, що в новонароджених вертлюжна западина має овоїдну фор-

му. При зростанні дитини вона стає округлішою і до трьох років її вертикальний розмір дорівнює передньозадньому. З урахуванням росту ацетабулярної губи найактивніше заглиблення вертлюжної западини виявляється у віці з 1,5 до 3 років. У дітей молодшого віку (до 3 років) переважають процеси росту покриття вертлюжної западини над процесами її осифікації. Крім того, заглиблення вертлюжної западини виявляється за рахунок фізіологічної протрузії, що виражається у первинному (до 5 років) потовщення дна вертлюжної западини із подальшим зменшенням його товщини, що завершується у підлітковому віці. Просторова орієнтація КС визначається також кутом вертикального нахилу западини, який, за даними авторів, у новонародженого становить 51° і практично не змінюється з віком, а також кутом фронтальної інклинації, яка визначає розвертання вертлюжної западини допереду.

У літературі трапляються різні дані щодо останнього показника. Так, Е. С. Тихоненков [19] вважає, що його значення становить 29° , тимчасом як Е. В. Огарєв, А. К. Морозов [13] — не більше 11° , відмічаючи при цьому, що розвертання вертлюжної западини допереду виявляється до 3 років. З наведених даних видно, що такі виражені ушкоджувальні фактори, як м'язовий дисбаланс і відсутність своєчасного вертикального навантаження на суглоб, можуть значною мірою зруйнувати складні процеси розвитку й формування КС, основні фази яких відбуваються у ранньому дитячому віці (до 3–5 років), що корелює з даними клінічних спостережень. Так, І. І. Мирзоева і др. [11] й М. N. Boyd et al. [22] вважають, що найчастіше крайні ступені нестабільності КС виявляються у віці 4–8 років.

Морфологічно децентрація голівки в КС проявляється зменшенням розмірів і глибини вертлюжної западини, збільшен-

ням скошеності покрівлі, потовщенням дна западини, зміненням її фронтальної інклинації, невідповідністю величини й форми голівки й западини, збільшенням шийно-діафізарного кута, вкороченням шийки стегнової кістки, надмірною антеторсією проксимального відділу стегна, деформацією лімба, гіпертрофією або аплазією зв'язки голівки, розширенням суглобової сумки [5; 33]. Вказані зміни призводять до біомеханічних порушень у фронтальній, сагітальній та горизонтальній площинах, що на фоні асиметрії м'язового тону, яка триває, формує своєрідне «хибне коло», яке спричинює прогресування деформації майже до виху. За даними J. M. Flynn [27], вивих стегна виявляється найчастіше у задньовверхньому напрямку. Для оцінки ступеня тяжкості проявів дисплазії КС можна використовувати класифікаційну систему, засновану на сполученні рентгенологічних ознак, яку запропонував І. Б. Зеленецький [5], або п'ятиступеневу класифікацію, авторами якої є М. В. Волкова, В. Д. Дедова [20], що відображає ступінь міграції голівки стегна.

Згідно з думкою Е. Renaudin et al. [28], обмеження пасивного відведення стегна у хворих на ДЦП може бути наслідком незагальмованої залишкової контракції або рефракції м'язів (тобто скорочення м'язової тканини або сухожилка). Патологічне вкорочення сухожилка потребує хірургічного втручання, але недостатня еластичність м'яза реагує на фізіо- та кінетотерапію або ортезування у положенні відведення. Автор наводить приклад клінічного диференціювання цих станів.

У рентгенологічній картині формування ВДКС у літературі відмічені досить схожі процеси, однак різні автори приділяють увагу різним рентгенологічним показникам. Так, Е. В. Мезина наголошує на порушенні при нестабільності КС шийно-діафізарного кута нахилу верт-

люжної западини — ацетабулярного індексу*, кута Віберга. Зарубіжні автори віддають перевагу порушенню індексу Реймерса або відсотку міграції, який визначає у відсотковому співвідношенні частину голівки стегна за межами вертлюжної западини [35]. Вітчизняний рентгенолог В. І. Садоф'єва визначає практично той самий показник, але у частковому співвідношенні [16]. Важливим параметром стабільності КС у вертикальній площині, вважає Е. С. Тихоненков [19], є кут вертикальної відповідності, замкнутий між віссю шийки та нижнім відрізком дотичної, проведеної через верхній та нижній краї западини. У нормі його значення, за автором, становить 90° , при ВДКС він може зменшуватися майже до повного зникнення.

У фундаментальному посібнику з ортопедичної діагностики В. О. Маркса [8] за основу розрахунку співвідношень у КС покладено визначення концентричності або децентричності центрів голівки стегна та вертлюжної западини, для чого автором запропоновані досить складні рентгенометричні розрахунки. При порушенні взаємовідношень у суглобі, зокрема при ВДКС, виявляється децентрація голівки, пропорційна ступеню деформації.

D. S. Morell et al. [33] відмічають при ВДКС на фоні ДЦП збільшення кута антеверсії шийки стегнової кістки, середнє значення якого, за даними автора, дорівнює 55° у хворих, здатних ходити, та 57° у тих, які

* Термін «ацетабулярний індекс», запозичений у вітчизняній літературі з англомовної, на нашу думку, є етимологічно невірним, бо індекс, за визначенням, є величиною відносною та не може виражатися у градусах чи інших одиницях. Ми вважаємо прийнятнішою термінологію В. О. Маркса [8], який визначає ацетабулярний індекс як співвідношення глибини западини до її довжини, а для позначення кута нахилу покрівлі западини використовує термін «ацетабулярний кут».

не пересуваються самостійно, що автор прямо пов'язує із затримкою вертикального навантаження на нижні кінцівки й м'язовим дисбалансом.

Збільшення антеверсії шийки стегна, за автором, підсилює дію децентруючих сил на голівку стегна та, крім того, може бути причиною проекційної гіпердіагностики збільшення шийно-діафізарного кута, що також відмічали М. Fujiwara et al. [26] і В. О. Маркс [8]. D. S. Morell et al. [33] описує також своєрідну асиметричну форму ВДКС як деформацію «що піддається вітру» (рис. 1). Таку ж саму деформацію описують М. Person-Bunke et al. [40], визначаючи її частоту 12 % та пов'язуючи формування подібної деформації зі станом хребта. Середній вік формування вивиху в КС, за D. S. Morell et al. [33], становить 7 років.

Таким чином, при ВДКС рентгенологічно визначається як порушення формування окремих елементів КС — вертлюжної западини, голівки й проксимального відділу стегна, так і їхніх співвідношень, що послідовно призводить до розвитку крайніх форм нестабільності КС, включаючи вивих стегна (рис. 2). Важливо враховувати можливі діагностичні помилки під час виконання рентгенограм таза у стандартних проекціях. Враховуючи необхідність досить частого рентгеноконтролю стану КС при даній патології, запропоновані альтернативні дослідження, як-от: комп'ютерна томографія [33] або артрографія КС [13] — мало придатні або через високу вартість дослідження, або через його технічну складність та інвазивність.

Потрібно відмітити, що, за даними багатьох дослідників [21; 33; 36; 37], декомпенсація за наявності вивиху в КС на фоні ДЦП, яка проявляється больовим синдромом й обмеженням або неможливістю опороздатності, настає значно раніше, ніж при нестабільності КС при інших патологіях. Так, за дани-

ми D. S. Morell et al. [33], формування неартрозу на латеральній поверхні клубової кістки відбувається лише у 3,8 % випадків при вивихах у КС на фоні ДЦП.

Вивчаючи проблему лікування ВДКС при ДЦП, слід наголосити, що значний масив як вітчизняної, так і зарубіжної літератури присвячений хірургічному лікуванню. Серед хірургічних методів можна відмітити сухожильно-м'язові втручання, спрямовані на корекцію згинально-привідної та внутріш-

ньоротаційної контрактури стегна [15; 35], коригувальні остеотомії проксимального відділу стегнової кістки [4], а також оперативні методи вправлення й стабілізації КС при спастичному вивиху [4; 34], включаючи артродезування суглоба та ендропротезування. Тільки у кількох роботах приділяється увага зв'язку хірургічного лікування з реабілітаційними заходами [23; 31]. Тим же часом у дослідженнях, присвячених комплексному реабілітаційному лікуванню хворих на ДЦП, практично не розглядається стан КС у профілактиці його нестабільності [1; 17].

У лікуванні ВДКС при ДЦП недостатні результати продемонстрував і такий популярний метод усунення спастичних деформацій, як використання препаратів ботулінічного токсину типу А. Так, у докладному дослідженні М. N. Boyd et al. [22], проведеному на 90 пацієнтах і спрямованому на з'ясування ефективності використання препаратів ботулінічного токсину типу А у сполученні з відвідним



Рис. 1. Деформація, «що піддається вітру»: *coxa valga* праворуч і *coxa vara* ліворуч



а



б

Рис. 2. Прогресування деформації. Рентгенограми у 3 (а) та у 6 (б) років

ортезуванням КС, показане незначне поліпшення міграційного відсотка в КС у групі, яка отримувала лікування, порівняно з контрольною. Автори визнають такий метод лікування неефективним. На їхню думку, це пов'язане, головним чином, з численністю факторів розвитку ВАКС при ДЦП, при якій спастичність привідних м'язів є лише одним з них поряд із надмірною антеверсією та вальгізацією шийки стегна, деформацією вертлюжної западини й іншими порушеннями, на які неможливо впливати за допомогою ботулінічного токсину.

У вітчизняній літературі відсутні, а в зарубіжній — лише у деяких роботах наведені дані щодо ефективності використання такого добре розробленого та популярного фізіотерапевтичного методу, як електростимуляція м'язів у лікуванні ВДКС. Так, Van der Linden et al. [41] досліджували ефективність електростимуляції великого сідничного м'яза у 22 пацієнтів зі спастичними формами ДЦП у віці від 5 до 15 років, використовуючи апарат Neuro Trac 2, який виробляє асиметричний двофазний прямокутно-хвильовий струм із частотою стимуляції 10 Гц. Стимуляцію здійснювали 1 год на день, 6 днів на тиждень протягом 8 тиж. у домашніх умовах. Планувалося збільшити об'єм активної зовнішньої ротації та розгинання стегна. Однак, за даними дослідження, не відмічалось будь-яких статистично значущих клінічних поліпшень цих показників.

C. Kerr et al. [30] у 63 хворих на ДЦП проводили рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ефективності нейром'язової електростимуляції (NMES) та підпорогової електростимуляції (TES), спрямованих на підсилення чотиригодового м'яза стегна. Проводили NMES щодня протягом 1 год 5 днів на тиждень із найбільшою інтенсивністю, яку могла

витримати дитина, а TES здійснювали впродовж 8 год уночі, 5 ночей на тиждень на чутливо підпороговому рівні (<10 мА). В обох групах лікування тривало 16 тиж. У результаті значне поліпшення в обох групах спостерігалось лише за даними опитування щодо якості життя у хворих на ДЦП. Ані статистично вірогідного посилення чотиригодового м'яза, що визначалося за допомогою ізокінетичного динамометра, ані змін інших клінічних параметрів у жодній групі не спостерігалось.

Однак незважаючи на отримані негативні результати у зазначених роботах, автори не виключають можливості ефективної електростимуляції у хворих даного контингенту, вважаючи, що дане питання потребує подальшого вивчення. У деяких дослідженнях трапляється позитивний висновок щодо ефективності електростимуляції м'язів-антагоністів у хворих на ДЦП [24; 38].

Таким чином, аналіз літературних джерел вказує на актуальність і важливість проблеми лікування ВДКС при ДЦП. Приділяється увага тому факту, що розвиток крайніх ступенів ВДКС — підвивиху й вивиху стегна — призводить до неможливості вертикалізації та пересування пацієнта, що визначає крах усієї багаторічної реабілітації хворого та його соціальну дезадаптацію. Відмічені основні фактори розвитку ВДКС — м'язовий дисбаланс і відсутність своєчасного фізіологічного навантаження на суглоб. Але у проблемі профілактики й лікування ВДКС основна увага приділяється хірургічним методам, не простежується зв'язок між хірургічним і загальним реабілітаційним лікуванням. Питання використання природних і преформованих фізичних факторів, додаткових засобів вертикалізації, ортезування, лікувальної гімнастики, іпотерапії в літературі практично не висвітлені.

Крім того, слід відмітити, що хворі на ДЦП у період новонародженості мають значний ступінь неврологічного та соматичного ураження, більшість із них недоношені. При цьому подальший розвиток ВДКС при формуванні проявів ДЦП може «накладатися» на первинну дисплазію як один із проявів тканинної незрілості. У цьому разі діагностика та лікування первинної дисплазії в період новонародженості має велике значення для профілактики розвитку ВДКС як ускладнення ДЦП. Втім, жодного літературного джерела, присвяченого даному питанню, знайти не вдалося. Також зовсім не розглянуте питання можливого впливу деформації нижчерозташованих відділів опорно-рухового апарату (у першу чергу стопи) на формування ВДКС за принципом зворотного зв'язку. Таким чином, як патогенез розвитку ВДКС при ДЦП, так і проблема реабілітаційного лікування й профілактики її формування потребують подальшого глибокого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бадалян Л. О. Детские церебральные параличи / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, О. В. Тимонина. — К., 1988. — С. 64-70.
2. Брин И. Л. Некоторые аспекты перинатальной неврологии / И. Л. Брин, Т. Б. Киреева // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 1991. — № 8. — С. 28-29.
3. Дарбаидзе Н. Ш. Патологические тонические рефлексы в перинатальном поражении ЦНС / Н. Ш. Дарбаидзе, Л. И. Ершова, Н. А. Горбаренко // Всесоюзная научно-практическая конференция по детской неврологии и психиатрии. — Вильнюс, 1989. — С. 35-36.
4. Журавлев А. М. Система хирургической коррекции позы и ходьбы при детском церебральном параличе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. М. Журавлев. — М., 1999. — 56 с.
5. Зеленецкий И. Б. Диспластические синдромы тазобедренного сустава у детей (теоретическое исследование) / И. Б. Зеленецкий // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2007. — № 4. — С. 118-123.

6. *Детские церебральные параличи. Основы клинической реабилитационной диагностики* / В. И. Козьякин, М. А. Бабадаглы, С. К. Ткаченко, О. А. Качмар. — Львов : Медицина світу, 1999. — 295 с.
7. *Кутузов А. П.* Актуальные вопросы лечения заболеваний и поврежденных опорно-двигательного аппарата у детей / А. П. Кутузов, Е. С. Тихоненков. — СПб., 1994. — С. 250-251.
8. *Маркс В. О.* Ортопедическая диагностика / В. О. Маркс. — Таганрог: Прогресс, 2001. — 511 с.
9. *Мастюкова Е. М.* Физическое воспитание детей с церебральным параличом / Е. М. Мастюкова. — М., 1991. — С. 58-63.
10. *Мезина Э. В.* Клинико-рентгенологическая характеристика крайних степеней нестабильности тазобедренного сустава при детском церебральном параличе [Электронный ресурс] / Э. В. Мезина // Медицинские новости. — 2003. — Режим доступа : <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=6783>.
11. *Мирзоева И. И.* Оперативное лечение врожденного вывиха бедра у детей / И. И. Мирзоева, М. Н. Гончарова, Е. С. Тихоненков. — Л., 1976. — С. 78-83.
12. *Ненько А. М.* Роль и место физических методов лечения в комплексной санаторно-хирургической реабилитации больных детским церебральным параличом / А. М. Ненько, И. А. Башкова // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2001. — № 1. — С. 37-38 (Курорты Крыма в современных социально-экономических условиях : 1-й Республиканский конгресс курортологов и физиотерапевтов : материалы).
13. *Огарев Е. В.* Возрастная анатомия вертлужной впадины у детей (анатомо-рентгенологические сопоставления) / Е. В. Огарев, А. К. Морозов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2006. — № 3. — С. 3-10.
14. *Перхурова И. С.* Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе и некоторые способы коррекции / И. С. Перхурова, В. М. Лузинович, Е. Г. Сологубов. — М., 1996. — С. 154-155.
15. *Пчеляков А. В.* Хірургічна корекція деформацій нижніх кінцівок у хворих на спастичний церебральний параліч молодшого шкільного віку / А. В. Пчеляков // Одеський медичний журнал. — 2002. — № 4 (76). — С. 58-63.
16. *Садофьева В. И.* Рентгенофункциональная диагностика заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей / В. И. Садофьева. — Л. : Медицина, 1986. — 222 с.
17. *Семенова К. А.* Стабильность тазобедренного сустава при спастических формах ДЦП / К. А. Семенова // Ортопедия, травматология. — 1988. — № 11. — С. 70-71.
18. *Тарнакина В. Я.* Детские церебральные параличи / В. Я. Тарнакина, Г. И. Белова. — Л., 1974. — С. 88.
19. *Тихоненков Е. С.* Врожденный вывих бедра / Е. С. Тихоненков // Травматология и ортопедия : рук. для врачей ; под ред. Ю. Г. Шапошникова. — М., 1997. — Т. III. — С. 232-239.
20. *Травматология и ортопедия* / под ред. Н. В. Корнилова. — СПб., 2001. — С. 355.
21. *Умнов В. В.* Оперативное лечение подвывихов и вывихов бедра у больных церебральным параличом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Умнов. — Л., 1990. — 18 с.
22. *The effect of botulinum toxin type A and a variable hip orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial* / M. N. Boyd // European Journal of Neurology. — 2001. — N 8. — P. 109-119.
23. *De Luca P. A.* The musculoskeletal management of children with cerebral palsy / P. A. De Luca // Pediatric Clinics of North America. — 1996. — N 43. — P. 1135-1150.
24. *The use of therapeutic electrical stimulation in the treatment of hemiplegic cerebral palsy* / M. E. Hazlewood, J. K. Brown, P. J. Rowe, P. M. Salter // Dev. Med. Child Neurol. — 1994. — Vol. 36. — P. 661-773.
25. *Hodgkinson I.* Hip instability in spastic cerebral palsy // Rev. Chir. Orthop. Reparat. Appar. Mot. — 2000. — Vol. 86, N 2. — P. 158-161.
26. *Fujiwara M.* Hip abnormalities in cerebral palsy: radiological study / M. Fujiwara, J. V. Basmajian, M. Iwamoto // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1976, Jun. — Vol. 57 (6). — P. 278-281.
27. *Flynn J. M.* Management of hip disorders in patients with cerebral palsy / J. M. Flynn, F. Miller // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 2002, May-Jun. — Vol. 10 (3). — P. 198-209.
28. *Is surgery of the hip adductor muscles justified in children with cerebral palsy* / E. Renaudin, N. Khouri, M. Robert, A. Lespargot // Rev. Chir. Orthop. Reparat. Appar. Mot. — 1994. — Vol. 80, N 2. — P. 108-112.
29. *Ito J.* Early stages of spastic cerebral palsy: rehabilitation possibilities / J. Ito, A. Araki, H. Tanaka // Brain Dev. — 1996. — Vol. 18 (4). — P. 299-300.
30. *Electrical stimulation in cerebral palsy: a randomized controlled trial* / C. Kerr, B. Mc Dowell, A. Cosgrove [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. — Vol. 48. — P. 870-876.
31. *Kim H. T.* Soft tissues procedures in SCP surgery / H. T. Kim, D. R. Wenger // J. Pediatr. Orthop. — 1997. — Vol. 17 (2). — P. 143-151.
32. *Loder R. T.* Spastic deformities of the hip: clinical and radiograph diagnostics / R. T. Loder // J. Pediatr. Orthop. — 1992. — Vol. 12 (4). — P. 527-533.
33. *Morrell D. S.* Progressive Bone and Joint Abnormalities of the Spine and Lower Extremities in Cerebral Palsy / D. S. Morrell, J. M. Pearson, D. D. Sauser // Radiographics. — 2002. — Vol. 22. — P. 257-268.
34. *Operative orthopedics* / ed. by M. W. Chapman. — J. B. Lippincott Company, 1993. — Vol. 4. — P. 3263-3276.
35. *Reimers J.* Adductor transfer versus tenotomy for stability of the hip in spastic cerebral palsy / J. Reimers, S. Poulsen // J. Pediatr. Orthop. — 1984. — Vol. 4, N 1. — P. 52-54.
36. *Root L.* Lower extremities spastic deformities: clinical cases review / L. Root, J. R. Goss, J. Mendes // J-Bone-Joint-Surg-Am. — 1986, Apr. — Vol. 68 (4). — P. 590-598.
37. *Selva G.* Rehabilitation in SCP / G. Selva, F. Miller, K. W. Dabney // J. Pediatr. Orthop. — 1998. — Vol. 18 (1). — P. 54-61.
38. *Steinbook P.* Therapeutic electrical stimulation following selective posterior rizotomy in children with spastic diplegic cerebral palsy: a randomized clinical trial / P. Steinbook, A. Reiner, J. R. W. Kestle // Dev. Med. Child Neurol. — 1997. — Vol. 39. — P. 515-520.
39. *Palisano R.* The Gross Motor Function Classification System / R. Palisano // Develop. Med. and Child Neurology. — 1997. — Vol. 39. — P. 214-223.
40. *Persson-Bunke M.* Windswept hip deformity in children with cerebral palsy / M. Persson-Bunke, G. Hägglund, H. Lauge-Pedersen // J. Pediatr. Orthop. B. — 2006, Sep. — Vol. 15 (5). — P. 335-338.
41. *Electrical stimulation of gluteus maximus in children with cerebral palsy: effects on gait characteristics and muscle strength* / M. L. van der Linden, M. E. Hazlewood, A. M. Aitchison [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. — 2003. — Vol. 45. — P. 385-390.
42. *Yamaguchi O.* Ability to walk in SCP: ways to achieve / O. Yamaguchi // Nippon-Seikeigeka-Gakkai-Zasshi. — 1993. — Vol. 67 (1). — P. 2-4.

Надається огляд літературних даних щодо поширеності, патогенезу, діагностики й методів консервативного лікування деформацій кульшового суглоба, які виникають як ускладнення при різних формах дитячого церебрального паралічу. Намічені шляхи подальшого дослідження проблеми з метою підвищення ефективності медичної та соціальної реабілітації хворих даного профілю.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, вторинна дисплазія кульшового суглоба.

The literature review of spreading, pathogenesis, diagnostics and methods of non-surgical treatment for hip disorders in spastic cerebral palsy is given. The ways of further improvement of medical and social rehabilitation in patients with this problem are presented.

Key words: spastic cerebral palsy, secondary dysplasia of the hip joint.

УДК 616.98:578.82/83:611.81+611.018.2:612.825.2-053.2]

В. М. Запорожан, академік АМН України, д-р мед. наук, проф.,

І. Л. Бабій, д-р мед. наук, проф.,

В. Г. Марічереда, канд. мед. наук, доц.,

М. В. Дубковська

ВПЛИВ ВРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ, РОЗВИТОК СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ПСИХОМОТОРНИЙ РОЗВИТОК ДИТИНИ

Одеський державний медичний університет

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) посідає значне місце у сучасному акушерстві та педіатрії, про що свідчить інфікованість більш ніж 2,5 % новонароджених дітей.

У США при 4 млн пологів за рік і приблизно при 1 % вроджених інфікованих новонароджених щороку близько 8700 дітей страждають на ранні та відстрочені ускладнення ЦМВІ [16; 25]. У Німеччині при 810 000 пологів за рік частка внутрішньоутробно інфікованих новонароджених становить 0,2–0,3 %, у 500 дітей щороку проявляються ранні та відстрочені ЦМВ-ушкодження [25]. Окрім того, за даними вчених США, у 3,5–20 % практично здорових вагітних з каналу шийки матки виділяли цитомегаловірус (ЦМВ) [16].

Відомо, що вірус цитомегалії має високий тропізм до ЦНС, проте досі немає чіткого розуміння, які саме механізми призводять до розвитку відстрочених ускладнень у вигляді відставання психомоторного розвитку та порушення

слуху у дітей з вродженою ЦМВІ. Проведений пошук серед даних літератури показав невелику кількість інформації з цього питання.

Ураження головного мозку у дітей при вродженій ЦМВІ виникають у внутрішньоутробному періоді або після народження, рідше — у дітей старшого віку. Частота неврологічних розладів сягає 80 %. Спостерігається зниження чи відсутність рефлексів у новонароджених, м'язова гіпо- або гіпертонія, судомна готовність або судоми. Специфічний менінгоенцефаліт діагностується у 10–25 % випадків. У спектрі вад розвитку можуть спостерігатися мікроцефалія, мікрофтальмія, мікрогірія, поренцефалія, голопрозенцефалія, внутрішня гідроцефалія, порушення архітектоники речовини головного мозку [21].

Переважає більшість авторів вважає, що вади розвитку головного мозку слід розглядати як стан після перенесеного ЦМВ-енцефаліту, що трапився на 3–5-му місяцях внутрішньо-

утробного розвитку, хоча деякі дослідники зараховують вади розвитку головного мозку до ембріо- та фетопатій, підтверджуючи свою думку тим, що у хворих дітей одночасно відзначаються вади розвитку інших органів [6; 7; 9; 10]. Мікроцефалію при вродженій ЦМВІ пов'язують зі зменшенням кількості нейронів унаслідок зниження мітотичної активності клітин під впливом вірусу та з порушенням клітинної проліферації мозку, що розвивається [14].

Ураження ЦНС зумовлені ЦМВ-енцефалітом. Такі діти народжуються, як правило, з низькою оцінкою за шкалою Апгар (42,1 %), недоношеними, або доношеними, але з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку (63,2 %). Безумовні рефлекси пригнічені, особливо рефлекс ковтання та смоктання. При обстеженні виявляють тремор, ураження черепних нервів з проявами косоокості, асиметрії мимічних м'язів, ністагму. М'язова гіпотонія протягом перших діб життя змінюється гіпер-

тонусом. Іноді у таких немовлят можна спостерігати протягом неонатального періоду короткочасні тонічні, клоніко-тонічні судоми.

У дітей з ЦМВ-ураженням ЦНС відновлення рефлексів відбувається повільно, тривалий час не нормалізується апетит, відмічається повільне збільшення маси тіла. Гіпертонус кінцівок і тремор тривають довго. Іноді спостерігається субфебрилітет [24].

Неврологічна симптоматика при ЦМВ-енцефаліті посилюється на 2–4-й день життя. Гострий період проявляється ознаками набряку мозку, внутрішньошлуночкового крововиливу, вентрикуломегалією. Симптоматика має розсіяний характер. Характерні загально мозкові та вогнищеві ознаки ураження ЦНС: зниження або відсутність рефлексів у новонародженого, м'язова гіпо- чи гіпертонія, судомна готовність або судоми, косоокість, порушення свідомості, пірамідні ознаки, геміпарези, іноді бульбарні явища з порушенням дихання, ковтання, посиленої саливації. У 1/3 хворих дітей з ураженням ЦНС спостерігається ураження очей. У підгострому періоді серед церебральних порушень відмічається переважання гіпертензійно-гідроцефальних проявів, поліморфного судомного синдрому, грубих рухових розладів із розвитком дитячого церебрального паралічу (частіше геміпаретична й атонічно-астатична форми). Нерідко ЦМВ-енцефаліт має хронічний прогресуючий перебіг з проявами пригнічення ЦНС аж до коматозного стану, менингеальним і стійким судомним синдромами, вогнищевою, переважно стовбуровою та кірковою, симптоматикою. Можливий розвиток мляво перебігаючого хронічного менингоенцефаліту, який має мізерну клінічну симптоматику та триває кілька місяців або навіть більше року [5].

Морфологічні зміни у ЦНС характеризуються розвитком

гранулематозного чи гранулематозно-некротичного менингоенцефаліту. Утворення некрозів обумовлено не тільки прямим цитолітичним впливом вірусу, але й судинними та імунологічними механізмами. При гематогенній дисемінації ЦМВ досягає судин перивентрикулярної ділянки та при локальному розвитку у ній здійснює токсичний і цитопатичний вплив, що призводить до субепіндимального крововиливу. Тяжкість процесу та його гострота посилюються при появі масивних крововиливів у мозок, що обумовлено тромбоцитопенією. Впливаючи на найбільш активну у функціональному відношенні зону мозку, ЦМВ порушує розвиток нейробластів, призводячи до формування аненцефалії, епендиматиту, вентрикуломегалії, перивентрикулярної лейкомаляції, кальцинозу базальних гангліїв. Внаслідок розладу регенераторної здатності суправентрикулярного шару можливе порушення процесів компенсації та відновлення нервової тканини, що призводить до гліозу й атрофії мозку навіть постнатально. Найбільш ранньою та постійною структурною реакцією у мозку є деструктивні зміни в астроцитарній глії. Астроцити концентрують вірусний антиген у межах периваскулярної зони, але самі піддаються вираженим цитопатичним змінам. У нейронах і глії відбуваються процеси апоптозу та некрозу. Некроз сприяє перивентрикулярній лейкомаляції та мультикістозній енцефалопатії. Апоптоз призводить до атрофії мозку.

Іноді ЦМВ досягає мозкових оболонок. Зміни у лікворі проявляються у вигляді незначного чи помірного лімфоцитозу до 16–20 клітин в 1 мкл, збільшення кількості білка до 0,38–0,52 г/л, зниження рівня хлоридів. Зміни у лікворі спостерігаються протягом 2–4 тиж.

Нейросонографічним показником при ЦМВ-енцефаліті є кальцифікати у перивентрику-

лярній ділянці. У ранньому неонатальному періоді спостерігаються набряки мозкової паренхіми. У пізньому неонатальному періоді формуються петрифікати — здебільшого у перивентрикулярних і гіпоталамічних відділах. У 1–3-місячній дитині з'являються множинні петрифікати та кісти, останні розміщені перивентрикулярно, прилягають до потиличних рогів і відмежені від них тонкою мембраною. Кальцифікати розміщені впродовж судин, ділянки шлуночків мозку. У таких дітей до 3–12-го місяця спостерігаються порушення архітектоники мозку, ознаки атрофічних змін, розвиток зовнішньовнутрішньої гідроцефалії [17].

У 30–95 % дітей з маніфестними формами ЦМВ-енцефаліту у майбутньому формуються неврологічні дефекти у вигляді розумової відсталості, відставання у фізичному розвитку, рухові розлади, епілепсії, гідроцефалії, мікроцефалії, сенсоневральної туговухості, хоріоретиніту, атрофії зорових нервів, ретинальних судин, аутизму. Якщо перебіг інфекції безсимптомний, то відстрочені ускладнення формуються у 10–12 % дітей у вигляді нейросенсорної туговухості, вестибулярних і кохлеарних порушень. Втрата слуху у дитини може почати помітно прогресувати на 2–3-му році життя [21].

Lisa B. Rivera і співавтори проводили дослідження, присвячене вивченню прогностичних маркерів порушень слуху у новонароджених із клінічно вираженою вродженою ЦМВІ [8]. У дослідженні брали участь 180 дітей. У 48 % дітей (87 із 180) відмічалось погіршення слуху. У 30 % (26 із 87) з них порушення слуху почало проявлятися пізніше, а у 70 % (61 із 87) туговухість проявилася з народження або у періоді новонародженості. Прогресуюча туговухість спостерігалась у 63 % дітей (55 із 87). За результатами дослідження, діти з такими проявами генералізованої вро-

дженої ЦМВІ, як петехіальний висип, затримка внутрішньо-утробного розвитку, гепатит, тромбоцитопенія з неврологічними порушеннями або без них, належать до групи високого ризику за розвитком нейросенсорної туговухості. Неврологічні розлади, виявлені при народженні, а саме мікроцефалія або судоми, не є прогностичними критеріями розвитку туговухості. Найявніші тромбоцитопенія та гепатиту (АМФ > 80 МО/мл або прямого білірубину > 4,0 мг/дл), а також інтрацеребральних кальцифікатів асоціюються з туговухістю. У дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, петехіальним висипом, гепатоспленомегалією удвічі вищою є ймовірність розвитку нейросенсорної туговухості, ніж у дітей з нормальним внутрішньоутробним розвитком і без гепатоспленомегалії.

Автори вказують, що у попередніх дослідженнях, проведених S. Stagno і співавторами, ураження ЦНС при клінічно вираженій формі вродженої ЦМВІ є прогностичним фактором розвитку порушень когнітивних і моторних функцій у таких дітей [4].

Результати дослідження також указують на відмінності у патогенезі розвитку туговухості та психомоторного розвитку дітей з вродженою ЦМВІ. Автори вважають, що вроджена ЦМВІ з клінічними ознаками при народженні може мати важливіше значення у розвитку нейросенсорної туговухості, ніж ізольоване залучення ЦНС в інфекційний процес [8].

Окрім того, у 55 (63 %) із 87 обстежуваних дітей, в яких спостерігалось погіршення слуху, відмічалось подальше прогресування процесу. Патогенез туговухості та подальшого постнатального прогресування патології слуху у дітей з вродженою ЦМВІ залишився не з'ясованим. У попередньому дослідженні 85 дітей з вродженою ЦМВІ автори показали, що збільшення вірусного наванта-

ження у ранньому неонатальному періоді у вигляді значної кількості вірусу, що виділяється з сечею, та великою кількістю вірусу у периферичній крові є прогностичним маркером патології слуху.

Співвідношення між рівнем ЦМВ у сечі та кількістю дітей, в яких розвинулася патологія слуху, дозволяє припустити, що збільшення вірусного навантаження відіграє роль у розвитку туговухості.

Дослідження Nouola і співавторів показали, що у значно більшої кількості дітей, які виділяють ЦМВ менш ніж 4 роки, розвиваються порушення слуху та прогресуюча туговухість порівняно з тими, у кого екскреція вірусу відбувається більше 4 років. Автори вважають, що імунна відповідь організму хазяїна, яка веде до зниження вірусного навантаження, може відігравати роль у патогенезі прогресуючої туговухості [3].

За даними досліджень деяких авторів, у новонароджених із вродженою формою ЦМВІ у періоді ранньої адаптації спостерігався синдром пригнічення ЦНС. Симптоми гіперзбудливості змінювалися в деяких із них на 2–3-й день життя пригніченням ЦНС. Ураження ЦНС проявлялися гіпертензійно-гідроцефальним і судомним синдромами, в інших дітей відмічалися вегетовісцеральні та рухові дисфункції [22]. Причиною розвитку судомного синдрому у новонароджених може бути мінералізаційна васкулопатія (кальцифікація) мозкових судин, яка супроводжує ЦМВІ. У таких випадках судомний синдром виникає протягом перших годин після пологів і триває до 5 днів та більше.

За патогістологічними даними, найчастіше трапляються такі ураження мозку, як менінгоенцефаліт, ураження шлуночків мозку, кальцифікати, кальцинація мозкових судин. При вродженій ЦМВІ спостерігається блокада ліквороносних шляхів, ушкодження судинного сплетіння з

подальшим формуванням кіст [18]. Перивентрикулярні кальцифікати виявляють при комп'ютерній томографії у 70 % новонароджених із клінічними ознаками внутрішньоутробної ЦМВІ. У таких дітей висока ймовірність виникнення порушень слуху та можливі труднощі з навчанням (IQ менше 70 характеризує низький індекс інтелектуального розвитку при тестуванні) [19].

Мікроцефалія, яка виявляється у 50–70 % дітей з клінічними ознаками вродженої ЦМВІ, також вказує на можливість відстрочених неврологічних порушень. Про затримку розумового розвитку можуть свідчити також інші неврологічні ознаки, наприклад: гіпотонія, сонливість, судоми, слабкий смоктальний рефлекс. Усі ці ознаки виявляють на першому році життя, але їх діагностична цінність не встановлена остаточно.

Дані деяких досліджень свідчать, що скринінгове дослідження слуху у новонароджених дозволяє виявити менше половини випадків нейросенсорної глухоти, пов'язаної з ЦМВ, оскільки захворювання може проявлятися у більш старшій віці. Багато дослідників вважають, що ураження органів слуху при вродженій ЦМВІ частіше виявляється у пацієнтів із клінічними проявами інфекції, ніж у хворих з безсимптомним перебігом [19].

Вплив вірусу цитомегалії на сполучну тканину можна оцінювати за станом основної речовини та волокнистих структур, адже більшість варіантів запалення перебігають зі стромальним компонентом [23]. Дослідження деяких авторів, метою яких було вивчення метаболізму полімерів сполучної тканини у дітей з вродженою ЦМВІ в активній стадії захворювання, показали суттєві порушення обміну полімерів у вигляді збільшення вільних і зв'язаних сіалових кіслот, зниження оксипролінвмісних сполук і глі-

козаміногліканів у різних біологічних секретах [20]. Вільний оксипролін відображує процеси деградації колагену, тимчасом як пептиднозв'язаний оксипролін указує одночасно на ступінь розпаду та біосинтезу, інформує про швидкість біологічного обороту даного білка [26]. Зниження вільного оксипроліну та пептиднозв'язаного оксипроліну у дітей з вродженою ЦМВІ свідчить про уповільнення метаболізму колагену. Зниження співвідношення вільний оксипролін/пептиднозв'язаний оксипролін вказує на перевагу процесів біосинтезу та зменшення швидкості біологічного обороту білка, що пов'язують з гормональним дисбалансом [12].

Допускається, що зменшення оксипролінвмісних сполук у біологічних секретах указує на помірний розвиток зворотного інтерстиціального фіброзу у внутрішніх органах, особливо легенях і печінці, внаслідок нагромадження у стромі колагену у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням. Процеси колагеноутворення у тканинах посилюються в умовах гіпокортицизму та тироксинемії. Також відомо, що гіпокортицизм і тироксинемія призводять до зниження глікозаміногліканів крові та їх нагромадження у тканині внутрішніх органів [12].

Деякі автори вказують на розвиток фіброзу та склерозу у внутрішніх органах померлих дітей з вродженою ЦМВІ [23].

Відомо, що ЦМВІ здатен пригнічувати імунну відповідь шляхом впливу на систему регуляторних цитокінів. Вірус модулює відповідь суперсімейства фактора некрозу пухлини (ФНП), важливих медіаторів захисних реакцій та регуляторів адаптивного імунітету. Цитомегаловірусна інфекція ізолює клітину від надходження сигналів з боку імунної системи хазяїна, порушуючи тим самим функцію рецепторів ФНП-альфа 1-го типу. У нормі через цей рецептор ФНП-альфа активує в клітині широкий спектр відпові-

дей, у тому числі антивірусний [2; 15]. Фактор некрозу пухлин має плейотропну активність і здатний впливати не тільки на клітини імунної системи, але й регулювати ріст, диференціацію, метаболізм різних типів клітин [1; 11]. Отже, порушення відповіді ФНП може призвести до його стимулювального впливу на розвиток клітин, наприклад, сполучної тканини.

Формування вогнищ склерозу призводить до дегенеративних змін у спіральному органі, атрофії судинної смужки та ішемії нейросенсорної зони лабіринта внутрішнього вуха, що стає причиною розвитку нейросенсорної туговухості у дітей [2].

Завдяки великій кількості фізіологічних досліджень було встановлено, що слуховий рецептор функціонує вже до моменту народження дитини, але дозрівання скроневої ділянки кори головного мозку, яка відповідає за тонке диференціювання звукових подразників, триває до 5–6-річного віку [13].

Слуховий аналізатор — другий за значенням дистантний аналізатор людини, який відіграє вкрай важливу роль не тільки як складова частина першої сигнальної системи, але й як основна ланка другої сигнальної системи, а саме у виникненні мовлення. Завдяки слуховому аналізатору, дитина отримує велику кількість інформації із зовнішнього світу. Між станом слуху та розвитком мовлення існує тісний взаємозв'язок, тому будь-яке грубе порушення слуху у вигляді туговухості та глухоти у дітей раннього віку впливає на загальний та психічний розвиток [13].

Вроджена форма цитомегалії спричиняє у дитини численні ускладнення, тому важливими залишаються своєчасна діагностика, лікування та профілактика цієї інфекції.

Рання діагностика патології слуху у дітей з вродженою формою цитомегалії, проведення комплексу лікувально-профі-

лактичних заходів дозволить реалізувати інтеграцію дитини в мовне середовище, створити умови для сприятливого нервово-психічного та інтелектуального розвитку, знизить інвалідизацію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aggarwal B. Tumor necrosis factors: development during the last decade / B. Aggarwal, K. Natarajan // European cytokine network. — 1996. — Vol. 7 (2). — P. 199-212.
2. Benedict C. Virus targeting of the tumor necrosis factor superfamily / C. Benedict, C. Ware // Virology. — 2001. — Vol. 289. — P. 1-5.
3. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection / D. E. Noyola, G. J. Demmler, W. D. Williamson [et al.] // The Pediatric infectious disease journal. — 2000. — Vol. 19. — P. 505-510.
4. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital CMV infection / D. E. Noyola, G. J. Demmler, C. T. Nelson [et al.] // Pediatrics. — 2001. — Vol. 138. — P. 325-331.
5. Ivarsson S.-A. Ten-year Clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age / S.-A. Ivarsson, B. Lernmark, L. Svanberg // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99. — P. 800-803.
6. Liesnard C. Prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk / C. Liesnard, C. Donner // Ginecología. — 2000. — Vol. 95. — P. 881-888.
7. Mazon M. Transient hydrops fetalis associated with intrauterine cytomegalovirus infection: Prenatal diagnosis / M. Mazon, L. Voulgaropoulos, Y. Perol // Obstetrics and Gynecology. — 1994. — Vol. 84. — P. 692-694.
8. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection / L. B. Rivera, S. B. Boppana, K. B. Fowler [et al.] // Pediatrics. — 2002. — Vol. 110. — P. 762-767.
9. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection / G. Nigro, M. Mazzocco, M. Anceschi [et al.] // Obstetrics and Gynecology. — 1999. — Vol. 94. — P. 909-914.
10. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection / T. Lazzarotto, S. Varani, R. Guerra [et al.] // The Journal of pediatrics. — 2000. — Vol. 136. — P. 125-132.

11. Rink L. Recent progress in the tumor necrosis factor- α -field / L. Rink, H. Kircher // International archives of allergy and applied immunology. — 1996. — Vol. 111. — P. 199-209.

12. Е. Г. Бутолин, Н. Г. Наумова, Н. В. Савинова // Тр. Ижевской гос. мед. академии. — Ижевск, 1998. — Т. XXXVI. — С. 27.

13. Володин Н. Н. Выявление патологии органа слуха в системе медицинского обеспечения детей раннего возраста / Н. Н. Володин, Г. А. Таварткиладзе, Ю. В. Козунь // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 5. — С. 20-24.

14. Пороки развития ЦНС у новорожденных с внутриутробной инфекцией // Н. А. Геппе, О. С. Нестеренко, Н. С. Нагибина [и др.] // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 42-44.

15. Железникова Г. Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина / Г. Ф. Железникова // Вопросы вирусологии. — 2007. — № 4. — С. 4-10.

16. Каражас Н. В. Цитомегаловирусная инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекций / Н. В. Каражас // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2. — С. 34-38.

17. Корчинська О. О. Проблеми питания цитомегаловірусної інфекції у сучасній перинатології / О. О. Корчинська // Педиатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 3. — С. 106-110.

18. Кудашов Н. И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных / Н. И. Кудашов // Лечащий врач. — 2006. — № 3. — С. 73-76.

19. Никонов А. П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 1. — С. 53-57.

20. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией / А. М. Ожегов, Е. Г. Мансурова, П. Н. Шараев, Л. С. Мякишева // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 33-37.

21. Орехов К. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 49-55.

22. Попова Е. Д. Особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции в Пермском регионе / Е. Д. Попова // Педиатрия. — 1999. — № 4. — С. 58-59.

23. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей / П. А. Самохин. — М., 1987. — 1160 с.

24. Траверсе Г. М. Діагностика та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених : навч.-метод. посібник / Г. М. Траверсе, С. М. Цвіренко. — Полтава, 2001. — С. 25-31.

25. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М. : Медицина, 2003. — 424 с.

26. Шараев П. Н. // Тр. Ижевской гос. мед. академии. — Ижевск, 1998. — Т. XXXVI. — С. 18-20.

УДК 616.98:578.82/83:611.81+611.018.2:612.825.2-053.2]

В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, В. Г. Марічереда, М. В. Дубковська

ВПЛИВ ВРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ, РОЗВИТОК СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ПСИХОМОТОРНИЙ РОЗВИТОК ДИТИНИ

Вроджена цитомегаловірусна інфекція виявляється приблизно у 2,5 % новонароджених в Україні, що пов'язано з високим рівнем інфікованості дорослого населення. Дослідження зарубіжних авторів, присвячені вивченню туговухості у дітей, показали, що вроджена цитомегаловірусна інфекція є основною причиною розвитку нейросенсорної туговухості та порушень психомоторного розвитку у дітей.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція, нейросенсорна туговухість, психомоторний розвиток, колаген, енцефаліт, діти.

UDC 616.98:578.82/83:611.81+611.018.2:612.825.2-053.2]

V. M. Zaporozhan, I. L. Babiy, V. G. Marichereda, M. V. Dubkovska

INFLUENCE OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRAL INFECTION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, DEVELOPMENT OF THE CONNECTIVE TISSUE AND PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF A CHILD

Congenital cytomegalovirus infection occurs in 2.5% of live births in the Ukraine, which is connected with a high level of infection in adults. Researches of foreign authors on deafness in children showed that congenital CMV infection is a leading cause of sensorineural hearing loss in children.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, neurosensory deafness, psychomotor development, Kollagen, encephalitis, children.

УДК 618.33-33-007:611.8]-056.7

**В. М. Запорожан, академік АМН України, д-р мед. наук, проф.,
М. Ю. Голубенко, канд. мед. наук,
О. В. Бондар**

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗІ ПОРОКІВ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ

Одеський державний медичний університет

Дефекти (пороки) розвитку нервової трубки (ДНТ) виявляються близько у 0,1 % новонароджених, посідаючи одне з провідних місць серед порушень ембріогенезу [1–3]. Висока час-

тота в популяції, спорадичний характер виникнення, значна частота ембріональних і плодових втрат, вагомий внесок пороків розвитку у структуру причин дитячої смертності, захво-

рюваності та дитячої інвалідності [4–7] визначають їх надзвичайне медичне та соціальне значення для охорони здоров'я.

Причини виникнення більшості ДНТ до теперішнього ча-

су не встановлені. За даними літератури, приблизно 10 % ДНТ є симптомами хромосомної або моногенної патології, найбільш частими з яких є трисомії 18, 13 і 21, синдроми Меккеля — Грубера, Уокера — Варбурга та ін. [8–10]. На розвиток ДНТ може впливати багато факторів, серед яких: особливості навколишнього середовища, соціальні фактори, екстрагенітальна патологія матері. При цьому 70 % ізольованих ДНТ — це ДНТ мультифакторіального походження, 2–16 % мають цитогенетичні аномалії, 24 % — ДНТ, що поєднуються з іншими природженими аномаліями, виявляють патологічний каріотип. Більше 53 % так званих синдромних ДНТ, які виникають у поєднанні з природженою патологією, успадковуються за автосомно-домінантним або рецесивним, зчепленим із Х-хромосою, типом. Інші ДНТ є спорадичними і виникають у результаті материнських факторів тератогенної дії — діабету матері, гіпертермії, краснухи. Більшість спонтанних абортів із виявленими ДНТ мають цитогенетичні аномалії.

У літературі висловлюються різні точки зору щодо патогенетичних механізмів і термінів формування ДНТ [11; 12]. Аналізуючи фактори, здатні підсилювати ризик виникнення захворювання, слід вказати, що зараз більшість авторів дотримуються думки про те, що дефіцит фолієвої кислоти в організмі матері на фоні зростання рівня гомоцистеїну є однією з основних причин захворювання, тимчасом як збагачення раціону харчування вагітних фолатами знижує на 50–70 % ризик виникнення патології [13]. Справедливість тези про виключно важливу роль фолієвої кислоти в забезпеченні нормального процесу формування нервової трубки, з одного боку, підтверджена результатами досліджень популяцій, проведених у рамках програми контролю рівня фолатів у раціоні вагітних, і таких, які показали, що

контроль даного параметра дозволяє в середньому на 40 % понизити ризик виникнення захворювання [14]. З другого боку, дані, отримані під час порівняльного аналізу рівня патології новонароджених і вмісту в організмі матері речовин, здатних блокувати метаболізм фолієвої кислоти, дозволяють стверджувати, що пригнічення обміну фолієвої кислоти на рівні дигідрофолатредуктази спричиняє вкрай негативний вплив на процесі ембріогенезу, різко підвищуючи ступінь ризику виникнення природженої патології, аж до загибелі плода [13; 14]. За оцінками експертів, закріплена законодавчими нормами процедура обов'язкового збагачення продуктів харчування фолієвою кислотою дозволила досягти істотного зниження природжених патологій, включаючи пороки розвитку нервової трубки [15]. Наголошується на тому, що регулювання вмісту фолієвої кислоти в продуктах харчування є проблемою глобального масштабу, актуальність якої, головним чином, обумовлена необхідністю охорони здоров'я матері та дитини, оскільки збагачення раціону харчування фолатами, разом із пониженням рівня природженої патології нервової трубки, сприяє істотному зниженню ризику прееклампсії, передчасних пологів і природжених патологій серцево-судинної системи [16].

Крім того, справедливо відзначити, що автори деяких оглядових публікацій, разом із рівнем харчового споживання фолієвої кислоти, виділяють деякі принципово важливі фактори, здатні індукувати патологічні зміни в ембріогенезі нервової трубки. Зокрема, повідомляється, що такі фактори зовнішнього середовища, як кліматичні умови, іонізуюче випромінювання, важкі метали, фармакологічні препарати, що пригнічують метаболізм фолієвої кислоти або мають прямий вплив на основний обмін у організмі, так само, як надмірне споживання

каротину, здатні підсилювати ризик захворювання [11; 17; 18]. Разом із тим, результати досліджень популяцій дозволяють стверджувати, що особливості імунної системи організму, властиві для певних етнічних груп, є фактором, що підвищує ризик виникнення пороків розвитку нервової трубки [19]. Підтверджуючи актуальність підтримки балансу фолієвої кислоти в організмі вагітних, автори сучасних досліджень указують, що оптимізація темпів харчового споживання фолатів не дозволяє досягти гарантованого запобігання природженими аномаліями нервової трубки [20]. Крім того, дослідження, проведені на лабораторних тваринах з урахуванням відомих нині факторів ризику, так само не дозволяють виробити рекомендації для повного усунення ризику [21].

Більшість сучасних публікацій, які аналізують причини природжених ДНТ, указують на істотну значущість генетичних факторів у патогенезі цього захворювання [22–26]. При цьому, беручи до уваги дані про актуальність ролі фолатів у запобіганні патології розвитку нервової трубки, велика частина досліджень присвячена вивченню ролі генетично детермінованих особливостей метаболізму фолієвої кислоти. Зауважимо, що найбільш ранні результати вивчення ролі генетичного фактора метаболізму фолатів у патогенезі обговорюваної патології виявили залежність ризику дефектів розвитку нервової трубки від поліморфізму генів рецепторів фолатів [10]. Автори цитованої публікації вказують, що поліморфізм генів, які кодуєть білки рецепторів до фолатів, істотно відображається на ступені їх спорідненості до субстратів, включаючи фолієву кислоту та її антагоністів. Справедливість такого висновку була підтверджена даними подальших спостережень, які показали, що поліморфізм рецепторів до фолієвої кислоти і її похідних є причи-

ною порушення обміну фолатів приблизно у 10 % населення і пов'язаний із погіршенням їх всмоктування в кишечнику, зміною процесів біотрансформації в печінці та посиленням ренального кліренсу, спричинюючи дефіцит вітаміну в організмі на фоні достатніх темпів його харчового надходження [27].

Дійсно, аналіз ролі поліморфізму рецепторів до фолатів (у першу чергу прикріплених до плазматичної мембрани глікозилфосфатидилінозитольною якірною ділянкою альфа- і бета-ізоформи) у патогенезі аномалій розвитку нервової трубки є важливим напрямком досліджень. Разом із тим, деякі автори звертають нашу увагу на важливість у патогенезі захворювання мутації генів, які кодують ферменти, що відповідають за механізми біотрансформації фолатів у організмі: 5,10-метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR), метилентетрагідрофолатдегідрогеназу (MTHFD), цистотіонін β-синтазу (CBS), метіонінсинтазу (MTR), метіонінсинтаза редуктазу (MTRR) [11] (R. Padmanabhan, 2006). Водночас, у деяких публікаціях висловлюється думка про те, що саме генетичний фактор є вирішальним у патогенезі пороків розвитку нервової трубки [26]. Висунуту тезу автори цитованого огляду обґрунтовують, з одного боку, результатами експериментальних досліджень, які показали, що дефіцит фолієвої кислоти так само, як і надлишок гомоцистеїну в раціоні харчування тварин, не має вирішального значення у частоті аномалій нервової трубки новонароджених. З другого боку, автори розглядають дані позитивного ефекту збагачення фолатами раціону харчування вагітних з позиції регуляції фолат-залежних генів, керівників процесами біотрансформації фолієвої кислоти в організмі та механізмами метилювання ДНК.

З огляду на вищевикладені факти, цілком логічно є думка авторів про те, що саме зміни структури генів, які кодують білки-регулятори біохімічних перетворень фолатів, доцільніше розглядати як основні причини розвитку патології. Для підкріплення даної тези автори наводять результати досліджень популяцій, які доводять той факт, що наявність у популяції 677C>T (A222V; rs1801133) поліморфізму гена MTHFR, який кодує метилентетрагідрофолатредуктазу, удвічі підвищує ризик виникнення пороків розвитку нервової трубки. Встановлено так само, що 677C→T поліморфізм поодинокого нуклеотиду (SNP) у структурі гена MTHFR, який бере участь у регуляції реметилювання гомоцистеїну, асоціюється зі зниженням ензиматичної активності протеїну та зростанням концентрації в плазмі крові гомоцистеїну [6].

За оцінками різних авторів, присутність термолабільної ізоформи гена MTHFR асоціюється в 15–20 % випадків із ДНТ [24]. Можна констатувати, що результати досліджень впливу поліморфізму генів, які залучені в процеси метаболізму фолатів, на рівень ризику захворювання підтверджують актуальність даного напрямку [25]. У ході проведених обстежень автори цитованої публікації виявили більше 100 SNP фолат-залежних генів, пов'язаних із розвитком патології. На наш погляд, цитовані факти не суперечать відомостям про позитивні результати використання продуктів харчування, збагачених фолієвою кислотою, оскільки поліморфізм генів, пов'язаних із метаболізмом фолатів, впливає на величину біотрансформації транспортних протеїнів і ензимів [26]. Отже, насичення активних центрів білків субстратом потребує вищих концентрацій фолієвої кислоти, що досягається збагаченням нею продуктів харчування. Непрямим підтвердженням вислов-

леного припущення служать відомості, наведені в оглядовій публікації, присвяченій аналізу ефективності збагаченою фолатами їжі, залежно від реєстрованої частоти поліморфізму фолат-залежних генів у різних популяціях населення й етнічних групах [28].

Таким чином, проведений огляд літератури показує, що вивчення поліморфізму генів, пов'язаних з обміном фолієвої кислоти в організмі, є актуальною проблемою та перспективним напрямком досліджень, який сприяє глибшому розумінню механізмів профілактичного ефекту фолатів під час вагітності, а також виявленню нових факторів ризику виникнення аномалій розвитку нервової трубки. Спираючись на вищевикладені факти, можна констатувати, що гени, які кодують ферменти-регулятори біохімічних перетворень фолієвої кислоти і рецептори фолатів, — основні об'єкти досліджень у рамках зазначеного напрямку. Разом з тим, у літературі є прямі підтвердження того, що в патогенезі захворювання беруть участь гени, які безпосередньо не пов'язані з обміном фолієвої кислоти. Зокрема, в одній із перших робіт, яка містить результати вивчення ролі генів, не пов'язаних із метаболізмом фолієвої кислоти, наголошується на перспективності аналізу генів, що кодують роз'єднуючий протеїн (UCP2) і ферменти метаболізму вітамінів групи В, як маркерів ризику пороків розвитку нервової трубки. При цьому зауважується, що дефіцит у раціоні харчування фолієвої кислоти — тільки один із безлічі факторів, що призводять до порушення процесів розвитку нервової трубки, тому гени, що кодують білки-регулятори основного обміну організму, є головними кандидатами для виявлення ризику патології [23].

Ще одна група генів, пов'язана з пороками розвитку нервової

трубки і безпосередньо не пов'язана з обміном фолатів, включає гени, регулюючі адаптивні реакції організму до несприятливих факторів середовища: цитохром P450, нейрональну NO-синтазу і трансформуючий фактор росту альфа [29]. Автори цитованої оглядової публікації вказують, що, по-перше, термін «навколишнє середовище» має певну специфіку, коли йдеться про етап внутрішньоутробного розвитку, тому в даному контексті слід розуміти не тільки хімічний склад їжі, що надходить у материнський організм, або кліматичні умови регіону, але також індивідуальні хімічні та біологічні особливості амніотичної рідини, що є для плода зовнішнім середовищем. По-друге, явища індукції пороків розвитку нервової трубки різними ксенобіотиками надійно встановлені й описані в світовій літературі, проте закономірності, яким підпорядковуються механізми взаємодії факторів зовнішнього середовища і геному, потребують глибшого дослідження. Обговорюючи ступінь ризику виникнення захворювання внаслідок взаємодії геному з факторами зовнішнього середовища, слід зазначити, що в дослідженнях на лабораторних тваринах показаний захисний ефект інозиту в запобіганні порокам розвитку нервової трубки, індукованим деякими ксенобіотиками та перебігом вагітності на фоні цукрового діабету [26].

На думку деяких дослідників, збільшення частоти аномалій нервової трубки в умовах цукрового діабету так само є одним із прикладів взаємодії геному з середовищем, що оточує плід. У свою чергу, воно зумовлено кількома генетичними факторами, що включають поліморфізм генів, які кодують білки-переносники глюкози, протеїни-регулятори апоптозу ембріональних клітин, білки-ензими антиоксидантної системи і ферменти, що беруть участь у біосинтезі нуклеотидів [29]. Враховуючи істотні індивідуальні

особливості перебігу цукрового діабету, автори наголошують, що рекомендації, направлені на охорону здоров'я майбутньої дитини, так само повинні мати індивідуальний характер.

Вищенаведені факти, з одного боку, підтверджують високу соціальну значущість даного напрямку досліджень. З другого — ілюструють деякі серйозні проблеми, що перешкоджають розумінню патогенетичних механізмів захворювання і, отже, знижують ефективність профілактичних заходів, спрямованих на усунення ризику аномального розвитку нервової трубки. З позиції завдань, що вирішуються практичною охороною здоров'я, ефективність заходів, направлених на збагачення раціону харчування фолієвою кислотою, а також призначення інозиту, підтверджені деякими масштабними міждержавними науковими програмами. Проте автори опублікованих звітів проведених досліджень визнають, що дані заходи не є універсальними, оскільки забезпечують зменшення ризику захворювання в різних популяціях населення й етнічних групах не більше ніж на 50–70 %, тому цілком закономірним завданням наступного етапу боротьби з захворюванням є розкриття генетичних механізмів, відповідальних за аномалії розвитку нервової трубки.

На нашу думку, у рамках вибраного напрямку досліджень основоположною проблемою є багатофакторність процесу індукції патогенезу, що реалізується на генетичному рівні і що включає складні, до кінця не з'ясовані, механізми взаємодії між генами і взаємовідношення досить широкого кола генів із зовнішнім середовищем. Поставлене завдання, на перший погляд, втрачає актуальність для практичної медицини внаслідок того, що рання діагностика і прогноз частоти захворювання в популяції потребують великої кількості дорогих клінічних досліджень. Проте в лі-

тературі є поодинокі повідомлення, що дозволяють висловити впевненість в успішному розв'язанні проблеми. Як основний напрямок досліджень деякі автори пропонують обрати вивчення ролі поліморфізму фолат-резистентних генів у патогенетичних механізмах індукції захворювання [30]. Перевагу як основному методу досліджень було віддано способу аналізу фолат-залежних генів, що добре зарекомендував себе. Він базується на вивченні вставок і делецій (ins/del) нуклеотидних послідовностей [31]. Результати досліджень популяцій показали, що певна комбінація алелей генотипу матері (гомозиготи del/del гена DHFR, на відміну від ins/ins і ins/del генотипів) є цілком надійним маркером сприятливого прогнозу [32; 33]. Так само в літературі наводяться аргументи на користь певних груп фолат-резистентних генів, поліморфізм яких асоціюється з виникненням пороків нервової трубки людини [8; 9]. Результати сучасних досліджень показують, що гомозиготні генотипи мутації генів, які безпосередньо реагують на фактори зовнішнього середовища (Pax3, neurofibromin1 і grainyhead-like-3), є основними кандидатними генами в рамках даного напрямку [20].

Беручи до уваги різноманітність можливих факторів виникнення ДНТ, вважаємо за доцільне спрямувати дослідження на ідентифікацію більш детальної діагностики у тому разі, якщо ДНТ асоційоване з повторним виникненням у родині, та сконцентрувати зусилля на більш детальному визначенні мультифакторіальних, хромосомних і синдромальних ДНТ, що дозволить підвищити ефективність пренатальної діагностики та створити ефективну програму індивідуальної прекоцепційної профілактики ДНТ разом із адекватним контролем цієї патології на популяційному рівні.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геном человека и гены «предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев. — СПб. : Интермедика, 2000. — 271 с.
2. *Микроанеусомии: их выявление и связь с нарушениями развития* / Л. Я. Левина, Л. И. Барановская, В. Г. Антоненко, В. И. Иванов // Медицинская генетика. — 2006. — Т. 5, № 10. — С. 451-457.
3. *Иванов В. И.* Развитие представлений о хромосомных синдромах за последние полвека / В. И. Иванов, Л. Я. Левина, В. Т. Антоненко // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, № 12. — С. 556-562.
4. *Иванов В. И.* Дисрегуляционная наследственная патология / В. И. Иванов, Л. Я. Левина, Л. М. Константинова // Дисрегуляционная патология ; под ред. Г. Н. Крыжановского. — М., 2002. — С. 112-126.
5. *Рубцов Н. Б.* Современные методы молекулярно-цитогенетического анализа и диагностики хромосомной патологии / Н. Б. Рубцов, Т. В. Карамышева, Т. А. Гайнер // Геномика — медицине ; под ред. В. И. Иванова, Л. А. Киселева — М. : ИКЦ «Академкнига», 2005. — 219 с.
6. *Kibar Z.* Toward understanding the genetic basis of neural tube defects / Z. Kibar, V. Capra, P. Gros // *Clinical Genetics*. — 2007. — Vol. 71, N 4. — P. 295-310.
7. *Modifier locus for exencephaly in Cecr2 mutant mice is syntenic to the 10q25.3 region associated with neural tube defects in humans* / C. E. Davidson, Q. Li, G. A. Churchill [et al.] // *Physiological Genomics*. — 2007. — Vol. 31. — P. 244-251.
8. *Increased expression of Grainyhead-like-3 rescues spina bifida in a folate-resistant mouse model* / P. Gustavsson, N. D. Greene, D. Lad [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2007. — Vol. 16. — P. 2640-2646.
9. *Gustavsson P.* Grainyhead genes and mammalian neural tube closure. *Birth Defects Res* / P. Gustavsson, A. J. Copp, N. D. Greene // *A Clin. Mol. Teratol.* — 2008. — Vol. 82. — P. 728-735.
10. *Wang H.* Structure and regulation of a polymorphic gene encoding folate receptor type [gamma] / [gamma][prime] / H. Wang, J. F. Ross, M. Ratnam // *Nucleic Acids Research*. — 1998. — Vol. 26, N 9. — P. 2132-2142.
11. *Padmanabhan R.* Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects / R. Padmanabhan // *Congenital Anomalies*. — 2006. — Vol. 46, N 2. — P. 55-67.
12. *Kibar Z.* Toward understanding the genetic basis of neural tube defects / Z. Kibar, V. Capra, P. Gros // *Clinical Genetics*. — 2007. — Vol. 71, N 4. — P. 295-310.
13. *Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects* / S. S. Pacheco, C. Braga, A. Impieri de Souza, J. N. Figueiroa // *Revista de Saúde Pública*. — 2009. — Vol. 43, N 4. — P. 63-70.
14. *Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada* / Ph. de Wals, F. Tairou, M. I. van Allen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, N 2. — P. 135-142.
15. *Examination of selected national policies towards mandatory folic acid fortification* / M. A. Lawrence, W. Chai, R. Kara [et al.] // *Nutrition Reviews*. — 2009. — Vol. 67, N 1. — P. S73-S78.
16. *Varela-Moreiras G.* Cobalamin, folic acid, and homocysteine / G. Varela-Moreiras, M. M. Murphy, J. M. Scott // *Nutrition Reviews*. — 2009. — Vol. 67, N 1. — P. S69-S72.
17. *Identifying environmental risk factors for human neural tube defects before and after folic acid supplementation* / Y. Liao, J. Wang, X. Li [et al.] // *BMC Public Health*. — 2009. — Vol. 9. — P. 391.
18. *Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview* / S. T. Dheen, S. S. Tay, J. Boran [et al.] // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, N 18. — P. 2345-2354.
19. *Genetic and biochemical determinants of serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, a potential neural tube defect risk factor* / Z.-Y. Lu, M. Morales, Khartulyari S. [et al.] // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. — 2008. — Vol. 82, N 10. — P. 736-741.
20. *Greene N. D.* Genetics of human neural tube defects / N. D. Greene, Ph. Stanier, A. J. Copp // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18. — P. R113-R129.
21. *Harris M. J.* Mouse mutants with neural tube closure defects and their role in understanding human neural tube defects / M. J. Harris, D. M. Juriloff // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. — 2007. — Vol. 79, N 3. — P. 187-210.
22. *Whole genomewide linkage screen for neural tube defects reveals regions of interest on chromosomes 7 and 10* / E. Rampersaud, A. G. Bassuk, D. S. Enterline [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. — 2005. — Vol. 42. — P. 940-946.
23. *Boyles A. L.* Candidate gene analysis in human neural tube defects / A. L. Boyles, P. Hammock, M. C. Speer // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. — 2005. — Vol. 135 C, N 1. — P. 9-23.
24. *Davidson C. E.* Modifier locus for exencephaly in *Cecr2* mutant mice is syntenic to the 10q25.3 region associated with neural tube defects in humans / C. E. Davidson, Q. Li, G. A. Churchill [et al.] // *Physiological Genomics*. — 2007. — Vol. 31. — P. 244-251.
25. *118 SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects* / G. M. Shaw, W. Lu, H. Zhu [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2009. — Vol. 10. — P. 49.
26. *Greene N. D.* Genetics of human neural tube defects / N. D. Greene, Ph. Stanier, A. J. Copp // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18. — P. R113-R129.
27. *Hamid A.* New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption — association with epigenome stability and cancer development / A. Hamid, N. A. Wani, J. Kaur // *FEBS Journal*. — 2009. — Vol. 276, N 8. — P. 2175-2191.
28. *Folate, Homocysteine and Neural Tube Defects: An Overview* / N. M. van der Put, H. W. van Straaten, F. J. Trijbels, H. J. Blom // *Experimental Biology and Medicine*. — 2001. — Vol. 226. — P. 243-270.
29. *Zhu H.* Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects // H. Zhu, S. Kartiko, R. H. Finnell // *Clinical Genetics*. — 2009. — Vol. 75, N 5. — P. 409-423.
30. *Cavalli P.* Inositol and folate resistant neural tube defects / P. Cavalli, A. J. Copp // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. — e5.
31. *A 19-Base Pair Deletion Polymorphism in Dihydrofolate Reductase Is Associated with Increased Unmetabolized Folic Acid in Plasma and Decreased Red Blood Cell Folate* / R. D. Kalmbach, S. F. Choumenkovitch, A. P. Troen [et al.] // *Journal of Nutrition*. — 2008. — Vol. 138, N 12. — P. 2323-2327.
32. *An insertion/deletion polymorphism of the dihydrofolate reductase (DHFR) gene is associated with serum and red blood cell folate concentrations in women* / A. Stanislawski-Sachadyn, K. S. Brown, L. E. Mitchell, // *Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 123, N 3. — P. 289-295.
33. *Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes* / Sh. W. Wen, J. Zhou, Q. Yang [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. — 2008. — Vol. 179, N 12. — P. 1263-1268.

Висока популяційна частота природжених пороків розвитку (ППР) у новонароджених (2–3%), спорадичний характер їх виникнення в переважній більшості випадків (до 95%), висока частота ембріональних і плодових втрат, обумовлених ППР (80–85%), значний внесок пороків розвитку в структуру причин смертності немовлят, захворюваності та дитячої інвалідності визначають їхнє надзвичайне медичне і соціальне значення для охрони здоров'я. Оцінка значущості генетичного фактора в розвитку групи ДНТ за допомогою сучасних методів молекулярної діагностики дозволить проводити патогенетично обгрунтовану профілактику і контроль розвитку ДНТ на популяційному рівні.

Ключові слова: дефекти нервової трубки, хромосомні аномалії, поліморфізм генів фолатного циклу, профілактика.

High-frequency of birth defects at new-borns (2–3%), sporadic character of their origin in the majority of cases (to 95%), high-frequency of embryonic and fetal losses, due to birth defects (80–85%), meaningful deposit of birth defects in the structure of reasons of neonatal death rate, morbidity and child's disability, determine their extraordinary medical and social value for a health protection. The estimation of meaningfulness of genetic factor in development of group of NTD by the modern methods of molecular diagnostics will allow conducting the pathogenetically grounded prophylaxis and control of development of NTD at population level.

Key words: neural tube defects, chromosomal anomalies, folate cycle genes mutations, prophylaxis.

УДК 616.65-007.61-06:616-008.9

С. С. Шаталюк,
Ф. І. Костєв, *д-р мед. наук, проф.*

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ПЕРЕБІГ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський державний медичний університет

В останні роки різко зріс інтерес лікарів різних спеціальностей до вивчення метаболічного синдрому (МС). Підвищена зацікавленість обумовлена, у першу чергу, більш високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань при виявленні у пацієнта комплексу компонентів, об'єднаних у МС, порівняно з ризиком, обумовленим окремими його компонентами [1]. Тому визначення МС сьогодні пов'язане саме з серцево-судинними захворюваннями: «Метаболічний синдром — це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що є факторами ризику серцево-судинних ускладнень» [2].

G. M. Reaven описав чотири складових МС: порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет (ЦД) типу 2, ожиріння, дисліпопротеїдемія, артеріальна гіпертензія та інсуліно-

резистентність — як об'єднувальний фактор. Проте проведені епідеміологічні дослідження виявили у хворих із МС інші додаткові характерні особливості та продемонстрували зв'язок деяких симптомів з інсулінорезистентністю.

Сьогодні до складу МС запропоновано включати такі симптоми:

- інсулінорезистентність і хронічна компенсаторна гіперінсулінемія;
- порушення толерантності до глюкози або ЦД типу 2;
- артеріальна гіпертензія;
- збільшення маси тіла або виражене ожиріння, відкладення жиру за андройдним типом;
- низький рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ);
- високий рівень ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ);

- гіпертригліцеридемія;
- підвищення рівня фібриногену, зниження фібринолітичної активності крові та схильність до гіперкоагуляції;
- гіперурикемія;
- ендотеліальна дисфункція, у тому числі мікроальбумінурія (у деяких авторів — як окремий фактор) [3; 4].

Існує три класифікації МС: класифікація ВООЗ 1998 р., Міжнародної федерації діабету 2005 р. та АТР III 2001 р., яка була запропонована у США, і включає досить прості критерії діагностики МС. Згідно з цими критеріями, для встановлення діагнозу МС необхідно виявити у пацієнта 3 і більше з нижчеперелічених ознак:

- абдомінальне ожиріння, яке характеризується як окружність талії більше 102 см у чоловіків і понад 88 см у жінок;

— підвищений вміст тригліцеридів у плазмі крові більше 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);

— зниження вмісту ХС ЛПВЩ; у чоловіків — менше 40 мг/дл (1,0 ммоль/л);

— артеріальна гіпертензія, підвищення артеріального тиску понад 130/85 мм рт. ст.;

— гіперглікемія натщесерце більше 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) [3–5].

У науковій літературі залежність асоційованих із ДГПЗ симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) та перебіг цього захворювання розглядається як з МС у цілому, так і з окремими його елементами. За наявності метаболічних розладів, окрім збільшення кількості, може змінюватися й перебіг об'ємних процесів різної локалізації.

Особливу роль у патогенезі МС відіграє вегетативна нервова система, порушення або гіперактивація окремих її ланок має провідне значення у клінічній картині СНСШ [6; 7].

Це стосується перш за все взаємодії інсуліну та симпатoadреналової системи при ожирінні.

За деякими даними, гладком'язові елементи займають близько 40 % об'єму гіперплазованої передміхурової залози. Стимуляція α -адренорецепторів призводить до підвищення тону гладком'язових структур простати [8; 9].

В експериментах доведено, що приблизно половина загального уретрального тиску у чоловіків із ДГПЗ регулюється через α -адренергічний механізм, який, на думку багатьох дослідників, відповідальний за розвиток динамічної обструкції при ДГПЗ. Вважається, що α_1 -підтип рецепторів переважно регулює скорочення гладком'язових елементів передміхурової залози [8; 10]. Припускається, що гіперінсулінемія за рахунок гіперсимпатикотонії може посилювати динамічний компонент інфравезикальної

обструкції у хворих на ДГПЗ. Також виявлений зв'язок між артеріальною гіпертензією та ДГПЗ-асоційованими СНСШ за рахунок компонента МС — гіперсимпатикотонії [6; 7; 11; 12].

Доведено, що у чоловіків з індексом маси тіла більше 35 у 3,52 разу більше шансів мати збільшену простату, ніж у чоловіків з індексом маси тіла до 25. Схожі спостереження зроблені стосовно інших компонентів МС: чоловіки з вищим рівнем глюкози натще та більшою окружністю талії мають більше шансів на збільшення об'єму простати [13]. Близькі результати щодо об'єму простати отримані вітчизняними науковцями у пацієнтів із ДГПЗ у поєднанні з ЦД [14]. За іншими даними, при МС індекс маси тіла також позитивно корелював з об'ємом простати при ДГПЗ [15]. Доведено, що у чоловіків саме при ЦД типу 2 найбільше середньорічне збільшення ДГПЗ порівняно з іншими компонентами МС [16].

S. Kaplan et al. співвіднесли окружність талії як індикатор ожиріння та МС із різними урологічними характеристиками. У пацієнтів з меншою талією були найменшими об'єм простати та вміст простатоспецифічного антигену (PSA), IPSS та найнижчим рівень активності ЦД, артеріальної гіпертензії та еякуляторної дисфункції. Авторами також отримано дані щодо суттєвої кореляції ожиріння, МС та захворювань нижнього сечостатевого тракту [17; 18].

У чоловіків, хворих на ішемічну хворобу серця, ЦД, оклюзійну хворобу нижніх кінцівок, виявлено погіршення перфузії транзиторної зони простати та збільшення об'єму простати. Вчені доходять висновку, що погіршення постачання крові до простати та її ішемія є фактором ризику ДГПЗ у хворих на МС [19].

При дослідженні кореляційного зв'язку ХС крові з ДГПЗ зроблено висновок, що у популяції старіючих чоловіків підвищений рівень ХС ЛПНЩ був асоційований з більшим ризиком ДГПЗ і кардіологічними катастрофами. Виявлено збільшення частоти ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому у чоловіків старшої вікової групи саме за наявності ДГПЗ [20].

Оскільки інсулін — це рістстимулювальний гормон, а провідною характеристикою МС є саме інсулінорезистентність, то надмірна концентрація цього гормону у крові при МС може бути фактором ризику прискорювання прогресії ДГПЗ.

Так, встановлено збільшення концентрації інсуліну натщесерце, індексу інсулінорезистентності (НОМА) у пацієнтів із ДГПЗ та їхню кореляцію з об'ємом передміхурової залози. При цьому показано, що саме гіперінсулінемія, що асоційована з інсулінорезистентністю, є незалежним фактором ризику розвитку ДГПЗ [21].

Загальновідомий активуючий вплив тестостерону/андрогенів на ріст передміхурової залози. Зниження рівня тестостерону у старіючих чоловіків не викликає сумнівів, а ожиріння (як компонент МС) може підсилювати віковий андрогенний дефіцит у чоловіків за рахунок збільшеної ароматизації андрогенів у естрогени у жировій тканині [22].

Гіперінсулінемія, навпаки, здатна певною мірою стимулювати продукцію тестостерону, у тому числі внаслідок зниження синтезу печінкою глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, що також сприяє зростанню рівня вільного, біологічно активного андрогену. Це є важливим, оскільки одна із теорій розвитку ДГПЗ — це теорія порушення апоптозу регуляції клітинного росту та загибелі, тобто апоптозу. У цьому разі генез ДГПЗ розглядається не тільки як на-

слідок патологічної репродукції клітин, але і як результат скорочення об'ємів запланованої загибелі клітин (апоптозу). Доведено, що сукупний ефект андрогенів і факторів росту підтримують гомеостатичний баланс між клітинною загибеллю та проліферацією. Літні зміни гормонального балансу та (або) регуляції факторів росту (наприклад, при ожирінні) здатні призводити до втрати фізіологічного, функціонального та генетичного контролю процесу апоптозу. Доведено, що у передміхуровій залозі виробляється низка факторів росту, які прямо чи опосередковано активуються гіперінсулінемією при МС, гормональним дисбалансом гіпофізарних і статевих гормонів у літніх чоловіків [23].

Уже ідентифіковано низку факторів росту, які здатні модулювати вплив андрогенів на строму та епітеліальні клітини, стимулюючи або проліферацію, або загибель клітин [24]. До них належать: інсуліноподібний фактор росту (IGF), фактор росту фібробластів- β (β -FGF), епідермальний фактор росту (EGF), трансформуючий фактор росту- α (TGF- α), фактор росту нервів (NGF).

Тому, на нашу думку, потрібні окремі дослідження, присвячені перебігу ДГПЗ у чоловіків із нормальним і зниженим рівнем вільного тестостерону крові, а також перебігу ДГПЗ при МС з урахуванням активності факторів росту.

Слід наголосити, що не завжди клінічні прояви інфравезикальної обструкції корелюють з об'ємом гіперплазії. Відомі патогенетичні чинники, що підсилюють прояви інфравезикальної обструкції. До них, наприклад, належать тип росту гіперплазії, гостре та хронічне запалення простати та ін., деякі з яких є елементами МС (стан вегетативної реактивності). Такий компонент МС, як хронічне запалення, деякі автори вважають

одним із головних факторів прогресії ДГПЗ і відправною точкою природного розвитку цього стану [25].

У зв'язку з тим, що запальні інфільтрати часто локалізуються поруч з вузлами гіперплазії, вчені вивчили рівень С-реактивного протеїну у пацієнтів із СНСШ і зробили припущення, що виявлена збільшена концентрація цього білка може бути індикатором інтрапростатичного запалення при ДГПЗ. Порівняно також випадки гострого та хронічного запалення передміхурової залози у пацієнтів, що перенесли трансуретральну резекцію простати (TURP) у зв'язку з гострою затримкою сечовипускання. Доведено, що ризик затримки сечовипускання у чоловіків із ДГПЗ значно вищий у пацієнтів із гострим або хронічним запаленням передміхурової залози, аніж без нього.

При гістологічному аналізі імунологічних властивостей ознак хронічного запалення у простаті при ДГПЗ продемонстровано запальну інфільтрацію, але ніякої певної кореляції з бактеріями або іншими зовнішніми агентами встановлено не було. Зроблено припущення, що при ДГПЗ в інфільтраті може статися зростання продукції цитокинів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8. Останні є ключовими моментами стромального росту ДГПЗ [26]. Доведено також, що при ЦД типу 2 залежно від тяжкості діабету відзначаються значні морфологічні зміни: дистрофія різного ступеня, гіперхромія ядер клітин і вакуолізація цитоплазми, оголення ядер [27].

Отже, дані, отримані вченими, є передумовою власних досліджень, присвячених вивченню С-реактивного білка, патоморфологічному аналізу біоптатів простати з метою оцінки стану кровопостачання, мікроциркуляції та запалення, у тому числі при гіперурикемії у пацієнтів із ДГПЗ, яка вносить неспецифічний компонент в етіо-

логію запалення, як було зазначено вище.

Проте найчастіше в літературі описується вплив МС як симптомокомплексу на перебіг ДГПЗ. Так, вчені розглядають МС як сукупність таких порушень: інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, підвищений вміст С-реактивного протеїну (хронічне запалення) та гіпертонус автономної симпатичної системи, що описано нами вище. Їхні дослідження підтвердили залежність СНСШ при ДГПЗ від гіпертонусу симпатичної нервової системи, асоційованого з МС. Дослідники доходять висновку про можливість патофізіологічного зв'язку між МС і ДГПЗ [7; 28].

Факторами, що збільшують сукупний ризик ДГПЗ і серцево-судинних захворювань, визначені ожиріння, гіподинамія, дисліпідемія, ЦД, артеріальна гіпертензія та гіперкалорійна жирна дієта [22].

Припускається, що модифікація способу життя та фізична активність у молодому та середньому віці може впливати у подальшому на швидкість росту ДГПЗ, що пояснюється авторами більш сприятливою асоціацією гормонального статусу з фізичними навантаженнями.

Автори роботи, де компоненти МС розглядаються як фактори ризику ДГПЗ, довели, що більший об'єм простати наявний у пацієнтів із ЦД типу 2, артеріальною гіпертензією, ожирінням, низьким рівнем ХС ЛПВЩ і позитивно корелює з концентрацією інсуліну в крові. Вчені також припускають, що ДГПЗ є проявом МС. Це дослідження генерує гіпотезу каузального зв'язку між високим рівнем інсуліну крові та розвитком ДГПЗ. Автори відмічають, що, використовуючи їхні наукові результати на практиці, можна припускати високу ймовірність ЦД типу 2, артеріальної гіпертензії, ожиріння та інсулінорезистентності у хворих на ДГПЗ і навпаки [28].

Ті ж автори пізніше зазначили, що середнє щорічне збільшення об'єму простати вірогідно зростало зі збільшенням вмісту інсуліну плазми, відображаючи, таким чином, наявність патогенетичного зв'язку між гіперінсулінемією та ДГПЗ. Автори також висунули гіпотезу про збільшену симпатичну нервову активність у хворих на ДГПЗ, яку, як було нами показано вище, потенціює гіперінсулінемія [29].

За результатами іншого дослідження пацієнти з ДГПЗ і МС мали значно більшу масу тіла, індекс маси тіла, глікемію, концентрацію тригліцеридів крові та рівень PSA, а також прискорення середньорічних темпів росту гіперплазії [15; 30].

Отже, роблячи висновок із представлених літературних джерел і багатьох міжнародних досліджень, можна стверджувати таке:

— сьогодні існує дві точки зору чи гіпотези, згідно з якими ДГПЗ можна вважати складовою частиною (проявом) МС або ДГПЗ, що тісно патогенетично пов'язана з ним;

— існує можливий суттєвий вплив МС на клініку ДГПЗ і прояви СНСШ;

— вплив МС на передміхурову залозу опосередковується дією його складових частин (гіперурикемія, гіперфібриногенемія → стан мікросудинного русла; ЦД, дисліпідемія → атеросклероз; ожиріння → резистентність до інсуліну → гіперінсулінемія → гіперсимпатикотонія та ін.);

— одна із головних єднальних ланок, що об'єднує урологічні й ендокринологічні аспекти МС, — це активація продукції факторів росту чи порушення їхньої взаємодії у передміхуровій залозі на фоні гіперінсулінемії та часткового андрогенного дефіциту.

Науковими аспектами, що потребують дослідження, є:

— дослідження перебігу ДГПЗ при МС у чоловіків із нормаль-

ним і зниженим рівнем тестостерону крові;

— перебіг ДГПЗ і морфологічна картина простати при МС у чоловіків на фоні гіперурикемії та/чи активації факторів запалення;

— стан гемодинаміки простати й уродинаміки при МС і ДГПЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle aged men : the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study* / M. Pyorala, H. Miettinen, P. Halonen [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2000. — Vol. 20. — P. 538-544.

2. *Приходько В. Ю.* Метаболічний синдром у гериатричній клініці: клінічне значення і терапевтичні підходи / В. Ю. Приходько // *Мистецтво лікування*. — 2008. — Т. 51, № 5. — С. 5-10.

3. *Col V.* New insights into insulin resistance pathophysiology : how it affects glucose and lipid metabolism / V. Col // *Acta clinica Belgica*. — 2000. — Vol. 56 (3). — P. 155-162.

4. *Швец Н.* Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения / Н. Швец, Т. Бенца // *Ліки України*. — 2002. — № 9. — С. 11-14.

5. *Ковалева О. Н.* Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и клинической практике / О. Н. Ковалева, А. А. Янкевич // *Український кардіологічний журнал*. — 2005. — № 1. — С. 103-109.

6. *Бачурин Г. В.* Сравнительная оценка реакций вегетативной нервной системы у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сопутствующим сахарным диабетом / Г. В. Бачурин // *Здоровье мужчины*. — 2008. — № 2. — С. 173-174.

7. *Logie J. W.* Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction — triumph: the role of general practice databases / J. W. Logie // *European urology*. — 2001. — Vol. 39. — P. 42-47.

8. *Петров С. Б.* Современные методы диагностики и лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / С. Б. Петров, Н. С. Левковский. — СПб., 1998. — С. 14-17.

9. *Лопаткин Н. А.* Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Н. А. Лопаткин, А. В. Сивков. — М., 1999. — 263 с.

10. *Богданов А. Б.* Эффективность и безопасность комбинированного применения доказозина и финастерида при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. Б. Богданов, И. В. Лукьянов, Е. И. Велиев // *Здоровье мужчины*. — 2008. — № 2. — С. 153-158.

11. *Лоран О. Б.* Оценка безопасности терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы блокаторами альфа-1-адренорецепторов (дальфаз) / О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкар, П. И. Распер // *Провизор*. — 2001. — № 8. — С. 39-41.

12. *Relation between hypertension and clinical cases of benign prostatic hyperplasia* / J. A. Nicolas Torralba, J. Tornero Ruiz, V. Bacyn Purez [et al.] // *Archivos españoles de urologia*. — 2003. — Vol. 56, N 4. — P. 355-358.

13. *Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia: the Baltimore Longitudinal Study of Aging* / J. K. Parsons, H. B. Carter, A. W. Partin [et al.] // *American Urological Association : program and abstracts*. — Atlanta, Georgia, 2006. — Abstract 1344.

14. *Луцицький Є. В.* Метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу у чоловіків: роль андрогенодефіцитного стану / Є. В. Луцицький // *Інноваційні технології в сучасній ендокринології : 52-га щорічна наук.-практ. конф. з міжнар. участю : зб. лекцій*. — Харків, 2008. — С. 67-74.

15. *Matsuda T.* Relation between benign prostatic hyperplasia and obesity and estrogen / T. Matsuda, H. Abe, K. Suda // *Rinsho byori*. — 2004. — Vol. 52, N 4. — P. 291-294.

16. *Boon T. A.* Effect of diabetes mellitus on lower urinary tract symptoms and dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia / T. A. Boon, G. E. Van Venrooij, M. D. Eckhardt // *Current urology reports*. — 2001. — Vol. 2 (4). — P. 297-301.

17. *Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and components of the metabolic syndrome. Program and abstracts of the American Urological Association* / S. Kaplan, H. Fisch, S. J. Berriman [et al.] // *American Urological Association : program and abstracts*. — Anaheim, California, 2007. — Abstract 1508.

18. *Kaplan S.* Association between BPH and the metabolic syndrome in the REDUCE population / S. Kaplan, T. H. Wilson // *American Urological Association : program and abstracts*. — Anaheim, California, 2007. — Abstract 1548.

19. *Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia* / A. P. Berger, G. Bartsch, M. Deibl [et al.] // *British journal of urology international*. — 2006. — Vol. 98, N 5. — P. 1038-1042.

20. *Parsons J. K.* Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men / J. K. Parsons, J. Bergstrom, E. Barrett-Connor // *VJU international*. — 2007. — Vol. 11. — P. 335-345.

21. *Hyperinsulinemia* and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia / H. Nandeesh, B. C. Koner, L. N. Dorairajan, S. K. Sen // *Clinica chimica acta*. — 2006. — Vol. 370, N 1/2. — P. 89-93.

22. *History of weight and obesity* through life and risk of benign prostatic hyperplasia / A. Zucchetto, A. Tavani, L. Dal Maso [et al.] // *International journal of obesity*. — 2005. — Vol. 29 (7). — P. 798-803.

23. *Особливості* перебігу захворювань передміхурової залози у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу / Є. В. Лучицький, С. К. Кобяков, І. І. Складанна, Є. В. Мороз

// *Проблеми ендокринної патології*. — 2005. — № 1. — С. 14-17.

24. *Простаплант* в лічненні больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И. И. Горпинченко, И. В. Судариков, Я. О. Мирошников, Ю. Н. Гурженко // *Здоровье мужчины*. — 2003. — № 3. — С. 69-71.

25. *Возіанов О. Ф.* Вплив хронічного запального процесу передміхурової залози та сечівника на симптоми нижніх сечовивідних шляхів у хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, В. С. Грицай // *Здоровье мужчины*. — 2008. — № 2. — С. 176-179.

26. *Kramer G.* Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? / G. Kramer, D. Mitteregger, M. Marberger // *European urology*. — 2007. — Vol. 51, N 5. — P. 1202-1216.

27. *Кобяков С. К.* Клиническая характеристика простатита у больных сахарным диабетом 2 типа / С. К. Кобяков, Е. В. Лучицкий, И. И. Складанная // *Здоровье мужчины*. — 2003. — Т. 7, № 4. — С. 56-59.

28. *Hammarsten J.* Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia / J. Hammarsten, B. Hugstedt // *Prostate Cancer Prostatic Diseases*. — 1998. — Vol. 1, N 3. — P. 157-162.

29. *Hammarsten J.* Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia / J. Hammarsten, B. Hugstedt // *European Urology*. — 2001. — Vol. 39, N 2. — P. 151-158.

30. *The correlation* between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia / C. Ozden, O. L. Ozdal, G. Urgancioglu [et al.] // *European Urology*. — 2007. — Vol. 51, N 1. — P. 199-203.

УДК 616.65-007.61-06:616-008.9

С. С. Шаталюк, Ф. І. Костєв

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ПЕРЕБІГ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Огляд літератури стосується впливу метаболічного синдрому на перебіг доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Останнім часом деякі дослідження підтверджують зв'язок між компонентами метаболічного синдрому та обумовленими ДГПЗ симптомами нижніх сечових шляхів, ймовірно, за рахунок активації факторів зростання. За даними проведених досліджень, у пацієнтів з асоціацією двох патологій симптоми ДГПЗ більш виражені, також відмічається прискорене середньорічне збільшення простати. Визначені необхідні напрямки подальшого вивчення проблеми.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, метаболічний синдром, симптоми нижніх сечових шляхів, інсулінорезистентність.

UDC 616.65-007.61-06:616-008.9

S. S. Shatalyuk, F. I. Kostyev

INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA COURSE

A literature review concerning association between benign prostatic hyperplasia (BPH) and metabolic syndrome is carried out in the article. Last time some investigations prove the association between components of the metabolic syndrome and low urinary tract symptoms, supposedly due to growth-factors activation. BPH symptoms are expressed more in cases of combination with the metabolic syndrome, faster annual prostate growth is marked also. Last researches concerning the problem are described in the review. Necessary directions of the further problem studying are defined also.

Key words: benign prostatic hyperplasia, metabolic syndrome, low urinary tract symptoms, insulinresistance.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським державним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський державний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський державний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція відає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також ро-

боти, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонних (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, на-

ведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**