

**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ВІСНИК**

**ASAR**

**НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**науково-практичний журнал  
заснований в 1993 р.**

**3<sub>(48)</sub>**

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

Амосова К.М. (Київ), Андрейчин М.А. (Тернопіль), Бігуняк В.В. (Тернопіль), Білозецька С.І. (Тернопіль),  
Бакалюк О.Й. (Тернопіль), Боднар Я.Я. (Тернопіль), Бойчук А.В. (Тернопіль), Бондаренко Ю.І. (Тернопіль),  
Вадзюк С.Н. (Тернопіль), Венгер І.К. (Тернопіль), Волков К.С. (Тернопіль), Гнатюк М.С. (Тернопіль),  
Голяченко О.М. (Тернопіль), Гудима А.А. (Тернопіль), Дзюбановський І.Я. (Тернопіль), Дикан І.М. (Київ),  
Дрижак В.І. (Тернопіль), Звершхановський Ф.А. (Тернопіль), Кіт О.М. (Тернопіль), Климнюк С.І. (Тернопіль),  
Кондратюк В.А. (Тернопіль), Кузів П.П. (Тернопіль), Лисенко Г.І. (Київ), Лобода В.Ф. (Тернопіль),  
Мороз Г.С. (Тернопіль), Мисула І.Р. (Тернопіль), Посохова К.А. (Тернопіль),  
Маллінгер Р. (Відень), Стародуб Є.М. (Тернопіль), Файфура В.В. (Тернопіль), Хміль С.В. (Тернопіль),  
Чабан О.С. (Тернопіль), Шідловський В.О. (Тернопіль), Шманько В.В. (Тернопіль), Яшан О.І. (Тернопіль)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

Вайнштейн С. (Лейпциг), Вовк І.Б. (Київ), Губський Ю.І. (Київ), Дусчанов Б.А. (Ургенч),  
Зіменковський Б.С. (Львів), Книшов Г.В. (Київ), Ковешніков В.Г. (Луганськ), Курський М.Д. (Київ),  
Ковальчук Л.Я. (Тернопіль), Мінцер А.П. (Київ), Нейко Є.М. (Івано-Франківськ),  
Сміян І.С. (Тернопіль), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Цимбалюк В.І. (Київ),  
Чекман І.С. (Київ), Швед М.І. (Тернопіль), Ярема І.В. (Москва)

**До відома авторів!**

Рішенням Президії ВАК України журнал "Вісник наукових досліджень"  
перереєстровано і внесено до переліку видань, у яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт з медицини

**Шеф-редактор - Жулкевич І.В.  
Комп'ютерна верстка - Гуменюк Р.О.**

ТДМУ "УКРМЕДКНИГА"  
Тернопіль - 2007

## ЗМІСТ-CONTENTS

### ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Павлюст Л.П.<sup>1</sup>, Шкаволяк А.В.<sup>1</sup>, Лерчук І.Ю.<sup>2</sup>* Механізми транспорту іонів в еритроцитах та їх стан за психічних захворювань.....4

*Жулкевич І.В., Максим'як Г.І., Чишкевич Ю.В., Жильчук В.Є., Сабала П.Г.* Перспективи застосування в онкології ліпосомальної форми доксорубіцину – «Ліподокс».....7

### ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

*Панасюк О.В., Мельник В.П., Панасюк В.О., Петренко О.О.* Результати визначення антимікобактеріальної активності меропенему\*.....12

*Швед М.І., Горська О.В., Козій Н.І.* Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на анкілозивний спондилоартрит.....14

*Мерецький В.М.* Фітотерапевтичний комплекс «Глюкофіт» як засіб корекції порушень імунного статусу при експериментальному цукровому діабеті.....16

*Волошин П.В., Пашковська Н.В., Пашковський В.М., Маковійчук А.А.* Диференційні особливості клінічного перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет залежно від його типу.....19

*Дем'яненко В.В., Шкільна М.І.* Лямбліоз: оцінка методів діагностики лямбліозної інвазії.....21

*Мальчевська Т.Й.* Циркадність артеріального тиску у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця, асоційованої із артеріальною гіпертензією.....23

*Власенко М.В.* Кореляційні зв'язки показників розмірів щитоподібної залози та показників тиреоїдного статусу у підлітків Подільського регіону.....26

*Гутор Н.С., Рубас Р.М.* Антибіотикочутливість штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на постекстракційний альвеоліт.....29

*Гурська В.А.* Результати терапії порушень чоловічого пубертату в умовах йодного дефіциту за модифікованими схемами № 1, 2, 3.....30

*Гриценко С.Й.* Вплив епросартану та фенофібрату на варіабельність серцевого ритму та дисперсію інтервалу QT у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом, асоційованим із гіперурикемією.....33

*Корнага С.І.* Функції дихання і кровообігу у хворих на туберкульоз легень при лікуванні хіміопрепаратами і преднізолоном.....36

*Олійник Я.В.* Порушення перекисного окислення ліпідів та їх корекція у дітей, хворих на atopічний дерматит.....39

*Ільницька Л.І.* Клініко-біохімічні зрушення при туберкульозі у підлітків в умовах хіміоозонотерапії.....42

*Победьонна Г.П., Будовська Л.О., Солоня О.Г.* Особливості стану імунної системи у хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості.....44

*Лисенко Г.І., Ситюк Т.О.* Зміни клітинного та гуморального імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень до та після комплексної медикаментозної терапії з застосуванням препарату «Арбідол».....46

*Колбасина Л.П., Сатаєва Т.П., Зоря Л.Ю.* Стан центральних компонентів стрес-реалізуючої системи у дітей на санаторно-курортному етапі лікування у віддалені терміни при використанні комплексної терапії.....50

### ХІРУРГІЯ

*Мальована І.В.* Вплив гнійних середніх отитів на обмін сполучотканинних елементів.....53

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

*Струк В.Ф.* Концентрація β-туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних, інфікованих гепатитом G.....55

*Польова С.П., Крупенна Ю.В., Сливка В.І.* Лапароскопія – сучасний метод діагностики та лікування гінекологічної патології у дівчаток-підлітків, інфікованих мікобактеріями туберкульозу.....57

*Гінчицька Л.В.* Гормонозамісні препарати в комплексному лікуванні постоваріоєктомічного остеопорозу.....58

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Чарнош С.М.* Зіставна оцінка вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу.....62

*П'ятковський Т.І., Климнюк С.І., Кременчуцький Г.М.* Колонізаційні властивості *Aerococcus viridans* – основи пробіотика А-бактерин.....64

- Степанчук В.В., Магальяс В.М., Роговий Ю.Є.** Структура хроноритмів екскреторної функції нирок у білих щурів впродовж циклу місяця.....66
- Кучма І.Ю., Лебедева Н.Ю., Волянська Н.П., Поліщук Н.М., Супрун Е.В.** Імуномодулюючі властивості ліпополісахаридів *Bacillus alvei*.....68
- Кучма І.Ю., Лебедева Н.Ю., Іщенко Т.І., Волянська Н.П.** Ступінь впливу  $\alpha$ -фероцинілвмісних гетероциклічних сполук на гематологічні показники експериментальних тварин.....69
- Пороховська Н.В., Никитюк Г.П., Дудаш П.Й., Пороховська З.С.** Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість корвітину при експериментальному імунокомплексному процесі.....71
- Бойків А.Б.** Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиокиснювальної системи у крові щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну.....74
- Щепотін І.Б.<sup>1</sup>, Олійниченко Г.П.<sup>2</sup>, Анікусько М.Ф.<sup>2</sup>, Чешук В.Є.<sup>1</sup>, Захарцева Л.М.<sup>2</sup>, Григорук О.В.<sup>2</sup>** Доцільність проведення біопсії пограничних лімфатичних вузлів для прогнозування метастатичного ураження аксиллярного колектора у хворих на ранній рак грудної залози.....78
- Матюшина Н.М., Берзой А.А., Роша Л.Г., Бурлаченко В.П.** Досвід морфологічної діагностики метастазів раку молочної залози у регіональні лімфатичні вузли.....80
- Володько Н.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б., Барилка В.А., Біронт Н.В.** Експресія цитокінів ЧНП, ТФР- $\beta$  та глутатіону в зразках раку яєчників, клінічно чутливих або резистентних до дії цисплатину.....81
- Галайчук І.Й., Домбрович М.І., Болюх О.А., Леськів І.М., Николук В.Д., Загурська Н.О., Бабанли Ш.Р.** Методи діагностики і лікування лімфогенних метастазів у хворих на меланому шкіри.....85
- Батюк С.І., Венгер О.В., Бриндіков Л.М., Табола М.М., Мороз В.А.** Діагностичні можливості ультразвукового дослідження при метастазах раку прямої кишки в регіонарні лімфатичні вузли.....89
- Фільченков О.О.** Молекулярні механізми пухлинного лімфангіогенезу.....90
- Солодяникова О.І., Смоланка І.І., Сукач Г.Г.** Радіонуклідний спосіб дослідження стану сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак молочної залози.....96
- Угляр Ю.В., Шкробот Л.В., Угляр Т.Ю., Гнатюк Р.М., Бельма Л.Т.** Лактувіт в комплексному лікуванні хворих на колоректальний рак.....97
- Бабанли Ш.Р., Дрижак В.І.\*, Кривокульський Д.Б., Кривокульський Б.Д., Самбор Л.Ф.** Клініко-морфологічні фактори метастазування раку шийки матки.....99

ОНКОЛОГІЯ

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

Підписано до друку 12.07.2007. Формат 60 x 84/8.  
Друк офсетний. Гарнітура Pragmatica. Наклад 300. Зам. 191.  
Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.  
Віддруковано у друкарні Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Павлюст Л.П.<sup>1</sup>, Шкаволяк А.В.<sup>1</sup>, Лерчук І.Ю.<sup>2</sup>

МЕХАНІЗМИ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ В ЕРИТРОЦИТАХ ТА ЇХ СТАН ЗА ПСИХІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, <sup>2</sup> Комунальний заклад "Обласна клінічна психіатрична лікарня", Львів

МЕХАНІЗМИ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ В ЕРИТРОЦИТАХ ТА ЇХ СТАН ЗА ПСИХІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Огляд присвячений маловивченим питанням ролі іонного транспорту в патогенезі параноїдної шизофренії, маніакально-депресивного психозу, судинної деменції, хвороби Альцгеймера і алкоголізму. В роботі представлені результати дослідження Na,K- і Na,K,Cl-котранспорту та Na/Li- протитранспорту, які вказують на порушення іонної асиметрії крові, пов'язані зі змінами кінетичних характеристик різноманітних Na-транспортувальних механізмів. Показано, що зміни метаболізму неелектролітів викликають модуляції фізико-хімічних властивостей еритроцитної мембрани, які зумовлюють порушення іон-транспортувальних функцій та іонні перерозподіли.

МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ИОНОВ В ЭРИТРОЦИТАХ И ИХ СОСТОЯНИЕ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ Обзор посвящен малоизученным вопросам роли ионного транспорта в патогенезе параноидной шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и алкоголизма. В работе представлены результаты изучения Na,K- и Na,K,Cl-котранспорта, Na/Li- протитранспорта, которые свидетельствуют о нарушениях ионной асимметрии крови, связанные с изменением кинетических характеристик различных Na-транспортирующих механизмов. Показано, что изменения метаболизма неэлектролитов вызывают в эритроцитной мембране модуляции физико-химических свойств, которые предопределяют нарушения ион-транспортирующих функций и ионные перераспределения.

MECHANISMS OF ION TRANSPORTING IN ERYTHROCYTES AND THEIRS STATE IN PATIENTS WITH MENTAL DISEASES This review is devoted to insufficiently studied questions of the ion transport role in pathogenesis of paranoid schizophrenia, manic depressive disorders, vessel dementia, Alzheimer's disease and alcoholism. The work presents results of Na,K- and Na,K,Cl-cotransport, Na/Li- countertransport study, that was done to establish the disturbances of blood ionic asymmetry connected with changes in kinetic characteristics of different Na-transporting mechanisms. Non-electrolyte metabolism changes are shown to produce modulation of erythrocyte membrane physical and chemical properties in causing disturbances of ion-transporting functions and ion-redistribution.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, маніакально-депресивний психоз, деменція, хвороба Альцгеймера, алкоголізм, еритроцити, механізми транспорту натрію

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, маниакально-депресивный психоз, деменция, болезнь Альцгеймера, алкоголизм, эритроциты, механизмы транспорта натрия.

**Key word:** paranoid schizophrenia, manic depressive disorders, dementia, Alzheimer's disease, alcoholism, erythrocytes, sodium transport mechanisms.

Успіхи, досягнуті у вивченні іон-транспортувальних процесів, зі всією очевидністю підкреслюють біологічну доцільність підтримання нерівнозначності концентрацій іонів у внутрішньо- та позаклітинному середовищах. Вказана асиметрія розглядається в загальних та окремих проблемах біології клітин, найбільш важливими з яких є питання транспорту та розподілу іонів.

Серед іонів основне значення в метаболізмі речовин належить Na<sup>+</sup>, який, в першу чергу, є необхідним для забезпечення оптимального метаболізму глюкози, а його головну роллю є регуляція внутрішньоклітинного рН [6, 8, 13, 20, 35].

Більші частини нетто-потоків Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup> забезпечуються функціонуванням Na, K-АТФази – ферменту, що має високу чутливість до гальмівної дії овабаїну – неспецифічного інгібітора процесів активного транспорту. Певні фракції нетто-потоків моновалентних іонів відносять до категорії овабаїн-резистентних [3,5,12,21,32,33].

Важлива особливість клітин, в яких значну перевагу

мають ті механізми транслокації Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup>, що є резистентними до дії кардіотонічних стероїдів, полягає в тому, що переміщення одного іона пов'язане з переміщенням іншого іона в одному напрямку (котранспорт, сімпорт) або ж в протилежних (проти- транспорт, антипорт) [11,22,29,35]. До перших з них відносять Na,K- та Na,K,Cl-котранспортери, до других – Na/H-, Na/Li-, Na/Na-, K/H-, Cl/HCO<sub>3</sub>-протитранспортери.

Сукупність численних транслокаційних шляхів забезпечує підтримання іонного гомеостазу організму. Однак за певних захворювань іон-транспортувальні функції збудливих та незбудливих мембран набувають невластивих для них структурних та функціональних характеристик [4,5,12,19,33]. Тому останніми роками інтенсивно опрацьовується напрямок, пов'язаний з вивченням біохімічних характеристик овабаїн-резистентних іон-транспортувальних систем за ендогенних психозів та інших нейрохімічних патологій [2,5,12,15].

Є важливим, що периферичні моделі, зокрема, еритроцити, можуть служити вірогідними індикаторами збурень, які виникають за психічних захворювань [7,9]. На основі цього уявляється можливим пошук периферичних маркерів вказаних патологічних процесів. На підтримку тези про паралелізм змін з боку метаболізму і, зокрема, іонного обміну в еритроцитах і в нейронах наведені досить переконливі дані [22].

Еритроцит, як найбільш доступна для дослідження клітина, широко використовується для вивчення особливостей трансмембранного переміщення іонів за психічних захворювань. Згідно з розглянутою вище точкою зору, модуляція транспортувальних властивостей мембрани нейрона відображається на таких в еритроциті, який з цих позицій можна розглядати як своєрідний біологічний зонд [37]. При дослідженні вказаної проблеми вдалось виявити наступні факти.

Мета низки досліджень полягала у вивченні кінетичних характеристик скерованого з еритроцитів в позаеритроцитне середовище овабаїн-резистентного транспорту Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup>, фуросемід-чутливого Na/K-котранспорту, Na/H- та Na/Li-протитранспорту, що здійснюються за фізіологічних умов та за наявності параноїдної шизофренії [11,16,30,36]. В еритроцитах, виділених з крові хворих, які страждають на це захворювання, встановлено різке посилення виходу K<sup>+</sup> овабаїн-резистентним та овабаїн-резистентним фуросемід-чутливим шляхами. Аналогічну картину зареєстровано зі сторони обох механізмів скерованого назовні транспорту Na<sup>+</sup>. Не виявлено відмінностей в інтенсивності вказаної іонної транслокації в еритроцитах, виділених з крові хворих на приступоподібну та безперервно-прогресивну параноїдну шизофренію, позаяк в обох випадках вихід Na<sup>+</sup> за посередництвом цих систем був посиленним.

Na/Li-обмін теж становить одну з компонент натрієвого потоку [20,21,22,23]. При захворюванні на параноїдну шизофренію безперервно-прогресивного типу зміни зі сторони вказаної іонної транслокації були особливо істотними [11,16]. Однак у половини хворих на параноїдну шизофренію приступоподібно-прогресивного типу швидкість Na/Li-обміну в еритроцитах виявилась на рівні величин, що знаходяться в межах фізіологічних значень.

При захворюванні на ендогенні психози маніфестуються альтерації в енергетичному метаболізмі. В свою чергу, наявність зрушень в енерго-утворюючих та енергоспоживаючих процесах є вагомим обставиною, що сприяє виникненню збурень в процесах іонних транслокацій [24,25,26].

Предметом стійкого наукового інтересу при нейрохімічних захворюваннях є шляхи проведення сигналу на відповідну іон-транспортувальну систему. Показано, що його передача від рецепторів до ефекторних систем в низці випадків відбувається за участю G-білків, фосфоліпаз, аденілатциклази, фосфодіестераз [26]. Однак, механізми, за посередництвом яких у хворих на ендогенні психози регулюється проникність клітинних мембран, залишаються малозрозумілими, хоча є цілком очевидним, що вільному іонізованому кальцію належить стрижнева роль у цьому процесі [9,11,36]. З'ясовано, що нестача  $Ca^{2+}$  пошкоджує овабаїн-резистентні потоки моновалентних іонів, однак важко судити, чи мають ці іонні потоки пряму залежність від  $Ca^{2+}$ , чи вони є чутливими до вторинних змін, індукованих дефіцитом названого іона.

Опубліковано значну кількість робіт [9,11,12], пов'язаних з дослідженнями у афективних хворих системи Na/Li-протитранспорту, що в дійсності відображає Na/Na-обмін [20] і які дозволяють вважати, що ці зміни детерміновані генетично.

Повідомляється про порушення різних шляхів транспорту іонів  $Na^+$  та  $K^+$  в еритроцитах у хворих на ендогенні психози, які призводять до надлишкового накопичення внутрішньоклітинного  $Na^+$  і зниження співвідношення концентрацій внутрішньоклітинного  $K^+$  і позаклітинного  $K^+$  ( $K^+ / K^+_{\text{e}}$ ) [30,37]. Є підстави вважати, що даний ефект також детермінований генетично і зумовлює неадекватні активаційні процеси і деякі хворобливі прояви, характерні для шизофренії.

На вивченні розподілу іонів  $Na^+$  і  $K^+$  між еритроцитами і плазмою крові побудовані роботи, присвячені питанню прогнозу психічних захворювань. Показник надмірного накопичення  $Na^+$  в еритроцитах оцінюється як прогностично важливий [4,7,8]. Були проведені дослідження, в яких проаналізовано рівень концентрації  $Na^+$  і  $K^+$  в плазмі крові хворих на хронічну шизофренію [16]. Виявлене зниження концентрації  $Na^+$  пояснюється недостатністю окремих функцій кори надниркових залоз. Разом з тим, при гострих приступах шизофренії встановлено збільшення концентрації  $Na^+$  в плазмі і, крім того, зміни інтенсивності його екскреції та коливання в крові активності кортикостероїдів, що є результатом гіперфункції надниркових залоз. Ці дані підтверджують правильність гіпотези, яка передбачає, що на початкових етапах розвитку шизофренії можлива активація функцій регулюючих систем, яка, в міру прогресування процесу, змінюється виснаженням функціонального спектра, "дефектом" потенційних можливостей надниркових залоз і адренергічних систем головного мозку [11,12].

Необхідно відмітити, що з подальшим накопиченням відомостей про метаболічні особливості організму психічно хворих пов'язують надії на виявлення можливих біологічних маркерів окремих нозологічних форм [21,22]. Наявність подібних даних може скласти основу диференційного аналізу діагностично однорідних груп, які, ймовірно, належать до різних біологічних популяцій.

Окисна модифікація білків в деяких клітинах у хворих на ендогенні психози теж має велике значення, позаяк детермінує інтенсивність транспортних функцій, активність ферментів, імунних реакцій і, особливо, відображається на таких фізико-хімічних характеристиках плазматичної мембрани, як в'язкість, плинність, здатність до деформацій, іонна проникність [26,32].

З функціонуванням іон-залежних АТФаз плазматичної мембрани пов'язане утворення мембранного потенціалу і життєздатність нервової тканини [8,12,19,22,38]. Зокрема,

Na,K-АТФазі належить виняткова роль у функціонуванні клітин мозку. Крім підтримання електрхімічного градієнта, необхідного для генерації нервового імпульсу, даний ензим модулює процеси, які протікають в синапсі [27,28,31].

Na,K-помпвальна активність еритроцитної мембрани у біполярних пацієнтів може збільшуватися, зменшуватися або залишатись незмінною [11]. Наголошується, що у біполярних хворих відхилення активності Na,K-АТФази пов'язані зі змінами ментального статусу і з лікуванням препаратами літію [17,27,37].

Вдалось встановити наявність значних відхилень в механізмах овабаїн-чутливого (активного) та овабаїн-резистентного транспорту моновалентних іонів в еритроцитах у хворих, що страждають на алкоголізм [9,10,17,18]. Показано, що зміни гомеостазу іонів в крові у пацієнтів, алкоголізм у яких супроводжується гіпертонічною хворобою, в тому числі при поєднанні з інсулінонезалежним цукровим діабетом проявляється зменшенням концентрації  $K^+$  в еритроцитах на тлі надмірного нагромадження  $Na^+$  в цих клітинах. В еритроцитних мембранах таких осіб, а також за розвитку алкогольного галюцинозу активність Na, K-АТФази різко зменшується. Напрямок змін швидкості Na,K,Cl-котранспорту в еритроцитах за хронічної алкоголізації організму визначається характером супутнього захворювання, хоча у всіх обстежених хворих швидкість цієї іонної транслокації є аномально низькою [10,14]. Показано, що за хронічної алкогольної інтоксикації організму, що призводить до розвитку алкогольних захворювань печінки, концентрація внутрішньоеритроцитного  $K^+$  не змінюється, концентрація цього іона в плазмі є підвищеною. Збільшення концентрації  $Na^+$  в еритроцитах на тлі її зменшення в плазмі свідчить, що іонне переваження клітин частково зумовлюється надмірним нагромадженням  $Na^+$  [15].

Збільшення швидкості Na,K,Cl-котранспорту в еритроцитах у хворих на хронічний алкоголізм третьої стадії становить одну з передумов повернення внутрішньоеритроцитарної концентрації  $K^+$  до фізіологічних значень.

При алкогольних захворюваннях печінки активність Na,K-АТФази еритроцитної мембрани пригнічується, швидкість овабаїн-чутливої екструзії  $Na^+$  зменшується [15]. При хронічному алкоголізмі за відсутності гіпертонічної хвороби швидкість Na,K,Cl-котранспорту зростає, за її наявності – зменшується. Подібні напрямки змін є характерними і для Na/Li-протитранспорту в еритроцитах [17,19].

При вимірюванні ензиматичної активності Cl-АТФази та Na,K-АТФази і встановленні їх зв'язку з концентрацією протейнів в клітинах різних типів у хворих, які страждали на хворобу Альцгеймера, були отримані дані, що ці ферменти є вибірково пригніченими за хвороби Альцгеймера і, як результат, зменшуються концентраційні градієнти іонів на плазматичній мембрані. Одночасово посилюються зміни іонних каналів, що проявляється розвитком цитотоксичних реакцій та, врешті-решт – загибеллю нейронів [2,3,4,5,28].

Показано, що у хворих на судинну деменцію амнестичної та лакунарної форм концентрація внутрішньоклітинного  $Na^+$  є підвищеною в середньому на 25%, а концентрація цього елемента в плазмі крові – зниженою такою ж мірою стосовно величин у соматично здорових осіб молодого та похилого віку. Це проявляється вірогідним зменшенням індексу  $Na_e/Na_i$ . Концентрація  $K^+$  в плазмі є вірогідно підвищеною, а величини індексу  $K^+_i/K^+_e$  – вірогідно зниженими у хворих на судинну деменцію лише лакунарної форми. Вірогідних відмінностей параметрів іонного обміну за ступенем важкості вказаного захворювання не встановлено [5].

У хворих на судинну деменцію [2,5] величини швидкостей овабаїн-чутливої екструзії  $Na^+$  та Na,K,Cl-котранспортування характеризуються стабільністю, а швидкість Na/Li-протитранспорту у 3-10 разів перевершує таку стосовно контрольних значень. Активація механізмів Na/Li-протит-

ранспортування в еритроцитах є недостатньою для подолання надмірного накопичення внутрішньоеритроцитного  $\text{Na}^+$ .

В еритроцитах осіб, що страждають на хворобу Альцгеймера з раннім початком, концентрація  $\text{Na}^+$  є підвищеною на третину на тлі вірогідного зниження концентрації цього іона в плазмі, що зумовлює зменшення величин індексу  $\text{Na}_e^+/\text{Na}_i^+$  в середньому на 25% [4].

В еритроцитах хворих, що страждають на хворобу Альцгеймера з раннім початком спостерігається активація механізмів  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорту (в 2,5 рази). Швидкість транслокації іонів, що здійснюється шляхом  $\text{Na},\text{K},\text{Cl}$ -котранспортування за хвороби Альцгеймера з раннім початком є вірогідно зниженою, а за хвороби Альцгеймера з пізнім початком - вірогідно збільшеною. За хвороби Альцгеймера з пізнім початком виявлено ознаки пригнічення механізмів, що здійснюють овабайн-чутливу екструзію  $\text{Na}^+$ , про що засвідчує гальмування активності  $\text{Na},\text{K}-\text{ATF}$  фази наполовину та зменшення величин індексу  $\text{K}_i^+/\text{Na}_i^+$  - на четвертину [5].

В цілому, патофізіологія психічних захворювань асоціюється, в першу чергу, з двома каскадами біохімічних реакцій: модуляцією протеїн-протеїнових взаємодій та пертурбаціями іонного гомеостазу [9,19,27].

Вивчення типів порушень  $\text{Na}$ -транспортних систем, їх порівняння з іншими фізіологічними характеристиками еритроцитів та клінічними особливостями може мати вирішальне значення в з'ясуванні конкретних варіантів захворювань та сприяти опрацюванню методів лікування, що мають необхідний профіль біологічної та терапевтичної дій.

#### Література

1. Байса І.Ю.\* Дослідження  $\text{Na},\text{K},\text{Cl}$ -котранспорту в еритроцитах хворих на органічні деменції //Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. - С. 165-166.
2. Байса І.Ю. Катіонні транспортні системи еритроцитів у хворих на деменції // Український вісник психоневрології. - 2002. - Т. 10, вип. 1 (30). - С. 159.
3. Байса І.Ю. Кінетична характеристика  $\text{Na},\text{K},\text{Cl}$ -котранспорту в еритроцитах при хворобі Альцгеймера //Медична хімія. - 2003. - Т. 5, № 3-4. - С. 43-46.
4. Байса І.Ю. Порушення  $\text{Na}$ -транспортних систем в еритроцитах за хвороби Альцгеймера //Укр.біохім. журн. - 2002. - Т.74, № 4а. (Додаток)- С. 110.
5. Байса І.Ю.  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорт в еритроцитах при лакунарній та амнестичній формах судинних деменцій //Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2002. - № 4. - С. 47-51.
6. Байса І.Ю., Шкаволяк А.В., Ленишин Г.М. Визначення активності та кінетичних характеристик  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорту в еритроцитах людини //Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини. - Дніпропетровськ, 2001.- С. 181-182.
7. Влох І.Й. Модуляція проникності еритроцитарних мембран для натрію у хворих на маніакально-депресивний психоз /III Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. - Київ - Львів, 1990. - С. 51.
8. Влох І.Й., Мороз О.М. Про доцільність дослідження властивостей еритроцитних іон-транспортуючих систем у психіатрії // VIII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. - Львів-Трускавець, 2000. - С. 285.
9. Гринчишин Н.М., Панас А.Р., Манченко А.В. Ефект корекції фуразолідом зрушень  $\text{Na}$ -транспортних систем в еритроцитах у хворих на хронічний алкоголізм //VIII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. - Львів - Трускавець, 2000. - С. 298-299.
10. Мороз О.М., Влох І.Й., Бурий О.А. Іонні транспортери у хворих на хронічний алкоголізм //Матеріали Міжнародної конференції, присвяченої пам'яті професора Шостаковської І.В. - Львів, 2002. - С. 34.
11. Мороз О.М., Влох І.Й.  $\text{Na},\text{K},\text{Cl}$ -котранспорт та  $\text{Na}/\text{Li}$ -обмін в еритроцитах у хворих на ендогенні психози //Лікарський вісник: Журнал Українського лікарського товариства Північної Америки. - 1996. - Т. 38, № 1 (138). - С. 31-34.
12. Мороз О.М., Влох І.Й. Роль механізмів транспортування моновалентних іонів у розвитку іонних мембранопатій за ендогенних психозів //Укр. біохім. журн. - 2002. - Т. 74, № 4а. (Додаток) - С. 63-64.
13. Мороз О.М., Влох І.Й., Байса І.Ю. Вклад іонних транспортерів в регуляцію клітинного об'єму: Огляд //Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. - 2000. - Т. 2, № 3-4. - С. 72-77.
14. Мороз О.М., Вербінець Л.А., Панас А.Р.  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорт в еритроцитах при алкогольних захворюваннях печінки //Лікарський збірник. - Львів-Чикаго, 2000. - Т.8. - С. 133-137.
15. Мороз О.М., Влох І.Й., Байса І.Ю.  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорт в еритроцитах при хворобі Альцгеймера //Архів психіатрії. - 2001. - № 4 (27). - С. 41-43.
16. Мороз О.М., Влох І.Й., Гринчишин Н.М. Порушення  $\text{Na}$ -транспортних функцій еритроцитів при шизофренії та їх корекція респлетом //Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, № 1 (36). - С. 28-30.
17. Мороз О.М., Влох І.Й., Влох Р.О. Транспорт моновалентних іонів в еритроцитах при ендогенних психозах та хронічному алкоголізмі //Тези доповідей III з'їзду Українського біофізичного товариства. - Львів, 2002. - С. 210.
18. Мороз О.М., Гринчишин Н.М., Панас А.Р. Порушення  $\text{Na}$ -транспортуючих систем в еритроцитах за алкоголізму та їх корекція фуразолідом // Галицький лікарський вісник. - 2000. - Т. 7, № 3. - С. 90-93.
19. Панас А.Р., Павлюст Л.П., Гринчишин Н.М.  $\text{Na}$ -транспортуючі системи в еритроцитах у хворих на хронічний алкоголізм // Український вісник психоневрології. - 2002. - Т. 10, вип. 1 (30). - С. 268.
20. Шкаволяк А.В. Кінетичний аналіз  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорту при дослідженні проникності еритроцитарної мембрани для іонів  $\text{Na}^+$  (Огляд) //Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 1999. - № 1. - С. 7-11.
21. Шкаволяк А.В., Галібей І.Б. Властивості систем  $\text{Na},\text{K},\text{Cl}$ -котранспорту та  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорту в еритроцитах людини //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - Київ, 1999. - Вип.8, кн.1. - С. 294-296.
22. Шкаволяк А.В., Гринчишин Н.М. Дослідження  $\text{Na}$ -транспортуючих систем в діагностиці іонних мембранопатій (Огляд) //Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2000. - №4. - С. 63-66.
23. Alternative splicing of NHE-1 mediates  $\text{Na}-\text{Li}$  countertransport and associates with activity rate / G. Zerbini, A. Maestroni, D. Breviario et al. // Diabetes. - 2003. - Vol. 52, № 6. - P. 1511-1518.
24. Balanzat C.F. Alzheimer's disease and cellular membranes // Neurologia. - 1998. - Vol. 13, № 8. - P. 395-399.
25. Blass J.P., Sheu R.K., Gibson G.E. Inherent abnormalities in energy metabolism in Alzheimer's disease // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2000. - Vol. 903. - P. 204-221.
26. Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkinson's disease / M.P. Mattson, W.A. Pedersen, W. Duan et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1999. - Vol. 893. - P. 154-175.
27. The channel hypothesis of Alzheimer's disease: Current status / B.L. Kagan, Y. Hirakura, R. Azimov et al. // Peptides. - 2002. - Vol. 23, № 7. - P. 1311-1315.
28.  $\text{Cl}-\text{ATPase}$  and  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  activities in Alzheimer's disease brains / N. Hattori, K. Kitagawa, T. Higashida et al. // Neurosci. Lett. - 1998. - Vol. 254, № 3. - P. 141-144.
29. Endothelium I stimulates  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  and  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{Cl}^-$  cotransport through ETA receptors and protein kinase C dependent pathway in cerebral capillary endothelium / N. Kawai, T. Yamamoto, H. Yamamoto et al. // J. Neurochem. - 1995. - Vol. 65, № 4. - P. 1588-1596.
30. Erythrocyte ion transport studying in schizophrenia / I. Vlokh, O. Moroz, S. Mikhnyak et al. // European Congress of the W.P.A. - Geneva. - 1997. - P. 17-21.
31. Greco F.A., Satlin A., Solomon A.K. Abnormal erythrocyte anion exchange in Alzheimer's disease // Arch. Pathol. Labor. Med. - 2000. - Vol. 124, № 8. - P. 1141-1146.
32. Hebert S.C., Mount D.B., Gamba G. Molecular physiology of cation-coupled  $\text{Cl}^-$  cotransport // Pflugers. Arch. - 2003. - P. 1066-1073.
33. Lytle C., McManus T. Coordinate modulation of  $\text{Na}-\text{K}-2\text{Cl}$  cotransport and  $\text{K}-\text{Cl}$  cotransport by cell volume and chloride // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. - 2002. - Vol. 283, № 5. - C. 1422 - 1431.
34. Review of dementia / M. Dugu, J. Neugroschl, M. Sewell et al. // Mt. Sinai J. Med. - 2003. - Vol. 70, № 1. - P. 45-53.
35. Variations of intracellular pH in human erythrocytes via  $\text{K}^+ (\text{Na}^+)/\text{H}^+$  exchange under low ionic strength conditions / D. Kummerow, J. Hamann, J.A. Browning et al. // J. Membrane Biol. - 2000. - Vol. 176, № 3. - P. 207-216.
36. Vlokh I., Moroz O. Changes in  $\text{Ca}^{2+}$  metabolism parameters as manifestation of ionic membranopathy in schizophrenia patients // WASP/CASP Schizophrenia. Breaking down the barriers. - Canada, 1996. - P. 79-84.
37. Vlokh I., Moroz O. Ionic membranopathy and manic-depressive psychosis // X World Congress of Psychiatry. - Madrid, 1996. - Vol. 2. - P. 115.
38. Vlokh I., Moroz O., Mikhnyak S. Treatment with fluanxol and associated changes in ATPase activity of red blood cells membranes // Schizophrenia Res. - 2002. - Vol. 53, № 3. - P. 205-206.

\* - в теперішній час Лерчук І.Ю.

Жулкевич І.В., Максим'як Г.І., Чишкевич Ю.В., Жильчук В.Є., Сабала П.Г.  
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В ОНКОЛОГІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ДОКСОРУБІЦИНУ –  
«ЛІПОДОКС»

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Рівненський обласний онкологічний диспансер, Тернопільський обласний онкологічний диспансер

Розробка і впровадження новітніх технологій в фармацевтичній промисловості дуже швидко відображається в практичній медицині появою нових фармацевтичних субстанцій, лікарських форм, і способів введення ліків. Розвиток онкології тісно пов'язаний із досягненнями біології, хімії, фармакології. Висока токсичність хіміотерапевтичних препаратів і розвиток ускладнень від їх тривалого використання становлять загрозу для життя пацієнтів. Тому створення нових класів ліків із покращеними фармакокінетичними властивостями є одним із найважливіших напрямків розвитку онкофармакології. Розробка ліпосомальної форми хіміотерапевтичних препаратів як методу їх «направленого» транспорту до пухлини є перспективним напрямком у вирішенні даної проблеми. Наслідком численних фізико-хімічних досліджень минулого століття було створення та фундаментальне вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки ліпосомальних препаратів.

Ліпосоми (з грецького ліпос – жир і сома – тільце чи частка) – мікроскопічні сферичні частинки, сформовані із молекул природних фосфоліпідів, схожих до фосфоліпідів мембран людини, і заповнені лікарським засобом. Їх мембрана складається з одного чи декількох суцільних ліпідних шарів, розділених водною фазою. Водорозчинні (гідрофільні) лікарські речовини можуть бути вміщені у внутрішній водний простір ліпосом, а жиророзчинні (гідрофобні) включаються в бішарову ліпідну мембрану. Останнім часом ліпосоми знаходять все більше визнання в світі як перспективні носії лікарських речовин, оскільки численні клінічні випробування показали, що ліки, які вводяться у складі ліпосом, ефективніші і менш токсичні, ніж ті, що вводяться у вільному вигляді.

Переваги ліпосом як транспортерів лікарських речовин очевидні: отримані з природних фосфоліпідів ліпосоми, на відміну від полімерних систем доставки ліків, повністю підлягають біодеградації, біосумісні, придатні для включення в них багатьох фармакологічних агентів, зокрема ферментів, гормонів, вітамінів, антибіотиків, імуномодуляторів, цитостатиків. Унікальною особливістю ліпосом є можливість доставки лікарських препаратів всередину клітин. За певних умов їх мембрани можуть зливатися з клітинними мембранами шляхом злиття або ендозитозу, що приводить до внутріклітинної доставки їх вмісту.

Завдяки ліпосомам з'являється новий спосіб спрямованого впливу як на здорову клітину, так і на пухлинний клон клітин.

Відомо 5 форм взаємодії ліпосом з мембраною здорової клітини:

1. Ліпосома може збільшити проникність мембрани за рахунок утворення додаткових каналів;
2. Ліпосома може прикріпитися до мембрани – адсорбуватися;
3. Відбувається поглинання ліпосоми клітиною (у цьому випадку речовина, що навантажена на ліпосому, попадає безпосередньо в клітину);
4. Клітинна мембрана і ліпосома обмінюються ліпідами;
5. Мембрани ліпосоми і клітини зливаються.

Кожна з вищезазначених форм взаємодії ліпосом з мембраною клітини може бути використана з метою доставки лікарського засобу до клітини.

Включені в ліпосоми лікарські речовини стають стійкішими в організмі, оскільки ізольовані ліпідною мем-

браною від пошкоджуючої дії зовнішніх факторів, (впливу ферментів біологічних рідин, крові і т. д.), і, у свою чергу, у чинять меншу загальнотоксичну дію на організм. Модифікуючи мембрану ліпосом сигнальними молекулами, що забезпечують «розпізнавання» клітини або органу-мішені, здійснюється спрямоване транспортування ліків. Ще одна особливість ліпосомальних форм ліків – пролонговане вивільнення препарату із ліпосом, що збільшує час дії препарату.

Розміри ліпосом для парентерального введення – близько 60-250 нм ( $10^9$ ). Для порівняння, розмір еритроцита – до 7 мікрометрів. Тобто вони менші 1 мкм. Такі розміри частинок емульсії не можуть привести до емболії мікросудинного русла. Одночасно їх розміри більші від діаметру пор капілярів, і при внутрішньому введенні відсутнє екстравазальне проникнення, чим забезпечується тривала циркуляція ліпосом у кров'яному руслі. Такі фізико-хімічні властивості ліпосом стали основою для створення протипухлинних препаратів. Вони дозволяють мінімізувати токсичний вплив протипухлинного препарату на організм з одного боку, а з іншого – забезпечити прицільне транспортування препарату до пухлини. Як відомо, кровоносні судини пухлин відрізняються значною кількістю патологічних пор, через які ліпосоми надходять в позасудинне русло і накопичуються в пухлині. Таке явище отримало назву «пасивне націлювання» [1].

Переваги ліпосомальних лікарських форм.

Насамперед – це спорідненість за хімічним складом із природними мембранами клітин. Відомо, що ліпіди, які входять до складу мембран, становлять від 20 до 80 % їхньої маси. Тому при правильному підборі компонентів ліпосом їх введення в організм викликає мінімум негативних реакцій.

Друга важлива властивість ліпосом – це універсальність. Завдяки напівсинтетичній природі можна широко змінювати їх розміри, характеристики, склад поверхні. Це дозволяє доручати ліпосомам переносити широке коло фармакологічно активних речовин, зокрема протипухлинних.

По-третє, ліпосоми самі позбавлені властивостей антигену, надійно приховують і свій вантаж від контакту з імунною системою і, таким чином, не викликають захисних і алергічних реакцій організму.

По-четверте, порівняно легко руйнуються в організмі, вивільняючи доставлені речовини на шляху проходження.

При парентеральному введенні розподіл ліпосом в організмі залежить від складу ліпосомальної мембрани, їх розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул і імобілізованих в них речовин, а також від способу введення.

Так, наприклад, після підшкірного введення основна кількість ліпосом депонується в місці введення і елімінується звідти переважно лімфогенним шляхом. Таким чином, місцеве введення ліпосомальних препаратів є оптимальним способом їх доставки в регіонарні лімфовузли [2].

При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату в місці введення, швидкість елімінації з депо залежить від розміру і властивостей ліпосом і складає від декількох годин до декількох днів. Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, при внутрішньоочеревинному або внутрішньом'язовому введенні набагато швидше проникають в кров'яне русло, що вказує на

обмежену здатність останніх проходити через капіляри і мембрани судин [3].

При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровотоку повільніше, ніж великі [4].

Для підвищення тропності ліпосом до певних органів і тканин їх виготовляють з фосфоліпідів, ізольованих з цих органів, або фіксують на поверхні специфічні антитіла проти відповідних тканинних антигенів, або застосовують так звані молекули-посередники, що володіють двома типами спорідненості: з одного боку – до клітин макроорганізму, з іншого – до ліпосом.

Як відзначають дослідники, ліпіди певною мірою беруть участь в «розпізнаванні» клітин, оскільки кожному типу мембран відповідає визначене, характерне тільки для нього співвідношення полярних ліпідів [5].

У процесі «розпізнавання» важливу роль відіграють також гліколіпіди (гангліозиди), що беруть участь в міжклітинних взаємодіях і є специфічними рецепторами ряду біологічно активних речовин [6]. Тобто механізм взаємодії ліпосом з клітинами визначають не тільки фосфоліпіди, але й гангліозиди, що входять до складу ліпосом. Вивчення розподілу ліпосом, що містять фосфатидилхолін, холестерин і гліколіпід, при внутрішньовенному введенні в організм показало, що найкращим гліколіпідом для ліпосом відносно їх транспорту в тканині головного мозку і печінки є сульфатид, в тканині селезінки – гангліозиди, в

тканині легень – сфінгомієлін [7]. Так, наприклад, людський  $\alpha$ -інтерферон, іммобілізований в ліпосоми, мембрана яких побудована з фосфатидилхоліну, холестерину і сульфатиду, після внутрішньоочеревинного введення більшою мірою виявляється в крові, печінці, селезінці і пухлинній тканині мозку [8].

Фармацевтичні компанії різних країн активно працюють над створенням готових лікарських форм із ліпосомами. Використання ліпосомальних форм цитостатиків уже не лише не викликає сумнівів, але й займає вагоме місце в протоколах хіміотерапії.

За оцінкою американських фахівців, найближчим часом продаж ліпосом на світовому ринку складе 20-25 % засобів доставки лікарських препаратів [9].

Провідне положення в дослідженнях і розробках ліпосомальних форм введення лікарських засобів займають три американські компанії – «The Liposome Company» (TLC), «Liposome Technology Inc.» (LTI), «Vestar». Завдяки їх дослідженням на ринок вже введені ліпосомальний амфотерицин В (TLC) для лікування системних мікозів, протипухлинні ліпосомальні препарати – даунорубіцин («Vestar»), доксорубіцин (TLC – Dox 99), цисплатин (TLC).

В даний час на світовому фармацевтичному ринку з'явилось декілька ліпосомальних протипухлинних препаратів, що належать до класу антибіотиків антрациклінового ряду (табл. 1.).

Таблиця 1. Деякі характеристики ліпосомальних протипухлинних препаратів

Препарат	Склад ліпосом	Розміри (нм)	Діюча речовина
Даунозом (Daunoxome)	Дістеарилфосфатидилхоліну холестерину	60	Даунорубіцин
Доксил (Doxil)	Фосфатидилхолін холестерин	80–120	Доксорубіцин
Келікс (Caelyx)	Фосфатидилхолін холестерин	100	Доксорубіцин
Ліподокс (Lipodox)	Фосфатидилхолін	120	Доксорубіцин

Відмітною особливістю ліпосомальних препаратів виробництва фармацевтичних компаній США, зокрема «Доксилу» і «Келіксу», є додаткове покриття ліпосом поліетиленгліколем (ПЕГ), який захищає ліпосоми від виявлення і захоплення фагоцитарною системою: ПЕГ-ліпосоми дозволяють підтримувати вищу концентрацію доксорубіцину в крові тривалий період [10-12].

Проте присутність ПЕГ породила можливість виникнення деяких нових побічних ефектів, в першу чергу, еритроцитозестезію долонь і підошов (від звичного почервоніння до появи виразок на шкірі), а також гіперчутливість, включаючи анафілактичні реакції. Крім того, стабільність ПЕГ-ліпосом при зберіганні не перевищує 6 місяців.

Лідером у виробництві ліпосомальних фармацевтичних форм на українському ринку безперечно є компанія «Біолек». «Ліподокс» («Біолек», Україна), ліпосомальний препарат, мембрани якого складаються з яєчного високоочищеного фосфатидилхоліну, величиною близько 120 нм в діаметрі, які в ядрі містять доксорубіцин.

Препарат «Ліподокс», створений харківськими ученими, не містить поліетиленгліколю і позбавлений властивих йому небажаних ефектів. В той же час, завдяки оригінальному способу отримання і складу ліпосом [13], «Ліподокс» володіє пролонгованою і вибірковою «пасивно направленою» протипухлинною дією, а стабільність його при зберіганні сягає до 1 року (ліофілізована форма випуску).

Препарат випускається у формі ліофілізованого порошку для приготування розчину для внутрішньовенних ін'єкцій. Один флакон «Ліподоксу» містить 0,01 г доксорубіцину гідрохлориду. «Ліподокс» високоактивний по відно-

шенню до великої кількості пухлин різної локалізації і лейкозів. Він володіє низькою кардіотоксичністю (за рахунок низької концентрації препарату в міокарді), менш вираженою мієло- і імунодепресивною дією, ніж вільна форма доксорубіцину, і володіє пролонгованим ефектом за рахунок повільного вивільнення доксорубіцину через ліпосомну оболонку.

Підводячи підсумок вищесказаного, можна відзначити, що ліпосомальні форми ліків зайняли свою унікальну нішу в клінічній онкологічній практиці.

Численні дослідження підтвердили ефективність ліпосомальних антрациклінів при лікуванні хворих на СНІД-асоційовану саркому Капоші, саркому м'яких тканин, ангіосаркому, рак молочної залози, множинну мієлому, хворобу Ходжкіна, лімфоми, рак голови і шиї, гепатоцелюлярну карциному.

Доксорубіцин є одним з небагатьох досить ефективних препаратів, які використовуються для лікування хворих як в монотерапії, так і в поєднанні з іншими препаратами. Призначають «Ліподокс» в дозі 25-50 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні. Можливе поєднання із променевою терапією. Ефективність «Ліподоксу» при поєднанні з променевою терапією у хворих на саркому м'яких тканин, гепатому і рак легень може бути обумовлена тим, що концентрація препарату в пухлинній тканині вища, ніж в здорових тканинах, що приводить до збільшення чутливості пухлини до променевої терапії.

Ліпосоми завдяки пролонгованій циркуляції і здатності проникати через «дефекти» капілярів, що живлять пухлину, акумулюються в пухлинних тканинах, і їх внутріклітинна концентрація в тканині раку молочної залози в 10 разів



перевищує внутрішньоклітинну концентрацію в нормальних тканинах. При введенні ліпосомального доксорубіцину вільний доксорубіцин практично не визначається в плазмі крові [14], що знижує дію препарату на міокардіальні клітини, і внаслідок цього досягається прогнозований ефект – зниження кардіотоксичності [15].

Кардіотоксичність хімотерапевтичних препаратів є одним з найбільш серйозних ускладнень лікування онкологічних захворювань і вимагає особливо пильної уваги до хворих, що одержують терапію, зокрема антрациклінами [16].

Доведеним фактом є те, що антрацикліни і близькі до них антраценони є препаратами, що призводять до розвитку кардіоміопатії [17].

Доксорубіцин є ефективним і найбільш широко використовуваним агентом з цієї групи препаратів, і кардіоміопатія, що викликається цим препаратом, добре вивчена. В основі ушкоджувальної дії антрациклінів на міокард лежить пряме пошкодження міоцита [18].

Доксорубіцин здатний зв'язуватися зі скоротливими білками міоцитів, що на додаток до лізису міофібрил може значно знижувати скоротливу функцію міокарда [19].

Разом з цим, антрацикліни негативно впливають на мітохондрійний апарат міоцитів, що призводить до порушення енергетичних процесів. Порушення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, зв'язування антрациклінів з мембранними ліпідами, загибель ендотеліальних клітин, апоптоз кардіоміоцитів – це компоненти складної прямої токсичної дії [20, 21]. Порушення клітинних структур і функцій призводять до зниження скоротності і розтяжності міокарда, що посилюється при збільшенні тривалості дії доксорубіцину [22].

Механізм розвитку антрациклінової токсичності до кінця не ясний, проте відомо, що це складний механізм, що складається не тільки з прямої, але й з непрямої ушкоджувальної дії.

Отримані дані і про те, що найбільшу ушкоджувальну дію мають не самі антрацикліни, а їх метаболіти, зокрема доксорубіцинол [21].

Непряма токсична дія антрациклінів зумовлена утворенням вільних радикалів. Властивістю препаратів цієї групи є висока їх спорідненість до заліза з утворенням складного комплексу, що викликає утворення вільних радикалів.

Залежно від термінів розвитку і механізму ушкоджувальної дії кардіотоксичність може бути гостра і хронічна (кумулятивна) [23].

Гостра кардіотоксичність може розвиватися в момент введення доксорубіцину або безпосередньо після цього (протягом декількох годин) і характеризується появою неспецифічних змін на ЕКГ, аритміями, гострим перикардитом і зниженням скоротності міокарду (зміни інтервалу S-T, сплюснення зубця T, подовження інтервалу Q-T, зниження вольтажу). Зазвичай ці зміни, які визначаються у 30 % хворих, що отримують антрацикліни, є зворотними і зникають протягом місяця [15, 24].

Хронічна кумулятивна кардіотоксичність розвивається в період від 1 місяця до 30 років. Хронічна токсичність поділяється на ранню, таку, що діагностується протягом

першого року (від 1 місяця до 1 року), і пізню – в період від 1 року до 30 років (пік 7–10 років). Основним проявом кумулятивної токсичності є порушення скоротливої здатності міокарда.

Для контролю за хворими, що одержують лікування антрациклінами, використовують крім клінічного огляду динамічне дослідження ЕКГ, ехокардіографію, а також радіоізотопне дослідження серця, тощо.

На підставі проведених раніше численних досліджень було показано, що ризик розвитку кардіотоксичності антрациклінових препаратів різко зростає після досягнення кумулятивної дози: доксорубіцин 550 мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин 1000 мг/м<sup>2</sup> [25], мітоксантрон 110 мг/м<sup>2</sup>, ідарубіцин 150 мг/м<sup>2</sup>, рубоміцин понад 470–700 мг/м<sup>2</sup> (для дітей 350 мг/м<sup>2</sup>) [20]. При цьому гранична кумулятивна доза доксорубіцину і епірубіцину досягається протягом практично однакового періоду часу – 6–7 місяців терапії.

Проте необхідно пам'ятати, що кардіотоксичність може розвиватися і не досягнувши граничних кумулятивних доз. При поєднаному введенні доксорубіцину з іншими хіміопрепаратами (паклітаксел, трастузумаб), кардіотоксичність розвивається на нижчих дозах доксорубіцину [26, 27], що потребує як проведення превентивних заходів, так і пильної уваги до хворих, яким призначається така терапія.

Використання антрациклінів в дозах, що не перевищують кумулятивні, є найбільш частою можливістю попередження розвитку кардіотоксичності. В даний час в онкологів є ще одна можливість профілактики кардіотоксичності – це використання кардіопротекторів (дексразоксан), особливо у дітей і хворих, що входять до груп ризику [20].

Чинниками ризику розвитку антрациклінової кардіотоксичності є: вік старше 65 років, наявність в анамнезі захворювання серця, гіпертонії, попереднє опроміювання області середостіння або лівої половини грудної клітки (молочна залоза, легень тощо), прийом антрациклінів в ад'ювантних режимах.

Останніми роками активно розробляється новий напрямок по подоланню антрациклінової кардіотоксичності – створення нових препаратів з цієї групи із значно меншою кардіотоксичністю.

Представником цих препаратів є такі препарати як „Келікс” – пегілірований ліпосомальний доксорубіцину гідрохлорид (компанія „Шерінг-плау”) та „Ліподокс” – ліпосомальна форма доксорубіцину (компанія „Біолек”). Келікс має значно більший період напіввиведення порівняно з традиційним доксорубіцином (52–55 год і менше 10 хв відповідно) [28].

При проведенні клінічних досліджень I, II, III фази була відмічена мінімальна кардіотоксичність ліпосомального доксорубіцину при дозах 500-1450 мг/м<sup>2</sup> (в середньому 654 мг/м<sup>2</sup>). У хворих, що не отримували раніше антрацикліни, зміна фракції викиду лівого шлуночка (за даними ехокардіографії) знижувалась тільки на 1 %, а в хворих, що отримували раніше доксорубіцин – на 7 %. При біопсії міокарда при кумулятивних дозах ліпосомального доксорубіцину 490-1320 мг/м<sup>2</sup> не відмічено морфологічних проявів його кардіотоксичного впливу [29].

Таблиця 2. Терапевтичні дози та варіанти прогнозованої токсичності ліпосомальної форми доксорубіцину для лікування злоякісних пухлин

Захворювання	Терапевтична доза	Характер токсичності
Солідні пухлини	30-40 мг/м <sup>2</sup> через 28 днів	Стоматит, нейтропенія
Рак молочної залози	50 мг/м <sup>2</sup> через 28 днів	Мукозит
Саркоми м'яких тканин	25 мг/м <sup>2</sup> через 14 днів разом із променевою терапією	Помірна токсичність
Рак легень	25 мг/м <sup>2</sup> через 14 днів разом із променевою терапією	Помірна токсичність
Рак передміхурової залози	50 мг/м <sup>2</sup> через 28 днів із дексаметазоном в 1-5 дні	Стоматит, мукозит
Рак голови і шиї	10-25 мг/м <sup>2</sup> у поєднанні із променевою терапією	Езофагіт Стоматит, дерматит
Пухлини шлунково-кишкового тракту	50 мг/м <sup>2</sup> через 28 днів	Мукозит, стоматит

У рандомізованому дослідженні III фази, що включало 509 хворих на метастатичний рак молочної залози, було показано, що ефективність ліпосомального доксорубіцину ідентична ефективності традиційного доксорубіцину у хворих на рак молочної залози в I лінії терапії, а також доведено, що його кардіотоксичність значно нижча, ніж традиційного доксорубіцину [28].

Ефективність ліпосомального доксорубіцину вивчено у хворих на рак яєчників [30], саркому Капоші [31] і інші солідні і гематологічні пухлини. Зазвичай використовують дози ліпосомального доксорубіцину 45–60 мг/м<sup>2</sup> кожні 3–4 тижні. Враховуючи мінімальні прояви кардіотоксичності, ліпосомальний доксорубіцин є альтернативою традиційного доксорубіцину у хворих з груп високого ризику розвитку кардіотоксичності (хворі, раніше ліковані антрациклінами, немолоді пацієнти, хворі з супутньою серцево-судинною патологією, в дитячій онкології).

На основі аналізу даних отриманих в клінічних дослідженнях, що порівнювали токсичність звичайних та ліпосомальних форм доксорубіцину наглядно показано ряд серйозних переваг останнього (табл. 3).

В даний час ліпосомальний доксорубіцин активно вивчають в комбінаціях з іншими препаратами, що виявили високу ефективність при раку молочної залози, проте характеризуються значною кардіотоксичністю, а саме: герцептин, паклітаксел. Навіть при використанні високих куму-

лятивних доз ліпосомальний доксорубіцин дає онкологам нову можливість в зниженні ризику розвитку кардіотоксичності без зниження протипухлинної активності. Ліпосомальний доксорубіцин може поєднуватись із іншими препаратами в протоколах лікування злоякісних захворювань.

Прогнозується, що в майбутньому ліпосомальний доксорубіцин можуть використовувати в комбінаціях з трас-тузумабом, темозоломидом, валсподаром без посилення кардіотоксичності.

Отже, на даний час з ліпосомальних препаратів вже виробляються та доступні на ринку: Ліподокс („Біолек”) – ліпосомний доксорубіцин, Ліпін, Ліолів, Ліпофлавіон-Кардіо („Біолек”). Клінічні випробування зараз проходять два протипухлинні препарати: Цисплатин і Фторурацил.

У Тернопільському та Рівненському обласних онкологічних диспансерах накопичено майже трирічний досвід використання препарату Ліподокс („Біолек”) при цілому ряді форм онкологічної патології. В даний час цей досвід сумується та переосмислюється з метою подальших наукових публікацій.

Проаналізовані літературні дані свідчать про безпеку та високу ефективність ліпосомальних форм антрациклінів при різних онкологічних захворюваннях при призначенні їх як в монотерапії, так і поєднанні з іншими препаратами, а також і у випадках антрациклінрезистентних форм захворювань. Подальше вивчення ліпосомальних форм антра-

Таблиця 3. Порівняльні дані токсичності звичайної та ліпосомальної форм доксорубіцину

Показник	Доксорубіцин	Ліпосомальний доксорубіцин
Хімічні опіки при введенні препарату підшкірно	+++	+/-
Нудота/блювання	++	+/-
Мієлосупресія	+++	+
Стоматит/мукозит	++	++
Долонно-підшовний синдром	-	++
Кардіотоксичність	+++	+
Алопеція	+++	+
Традиційна доза, мг/м <sup>2</sup>	60-75	40-50
Інтенсивність дози, мг/м <sup>2</sup> в тиждень	20-25	10-12,5
Кумулятивна доза, що призводить до появи кардіотоксичності, мг/м <sup>2</sup> (за даними ЕХОКГ)	~450	Дані відсутні

Таблиця 4. Приклади поєднання ліпосомального доксорубіцину з іншими протипухлинними препаратами

Доза ліпосомального доксорубіцину	Хіміопрепарат	Дозування	Режим введення	Захворювання
До 35 мг/м <sup>2</sup> кожні 3 тижні	Циклофосфан	200-600 мг		Множинна мієлома, рак легень, рак молочної залози
10 мг/м <sup>2</sup> щотижня – 40 мг/м <sup>2</sup> щомісяця	Паклітаксел	135-200 мг/м <sup>2</sup>	Кожні 3-4 тижні	Рак молочної залози
	Доцетаксел	80 мг/м <sup>2</sup>		
35-50 мг/м <sup>2</sup> кожні 4 тижні	Вінорельбін	15-30 мг/м <sup>2</sup> кожні 2 тижні		Рак молочної залози, лімфома Ходжкіна
30-40 мг/м <sup>2</sup> кожні 3-4 тижні	Топотекан	5,0	на цикл ПХТ	Солідні пухлини, рак яєчника
60 мг/м <sup>2</sup> кожні 3-4 тижні	Цисплатин	50 мг/м <sup>2</sup> в або	1 і 8-й дні,	Солідні пухлини, рак яєчника
	Цисплатин	60 мг/м <sup>2</sup>	кожні 4 тижні	Солідні пухлини, рак яєчника
60 мг/м <sup>2</sup> кожні 3-4 тижні	Карбоплатин	AUC 5 кожні 4 тижні		
20 мг/м <sup>2</sup> в перший день	Гемцитабін	800 мг/м <sup>2</sup> В 1 і 8 дні циклу	Через 28 діб	Рак яєчника, рак молочної залози

циклінів дозволить отримати додаткову інформацію по їх ефективності, безпечі у хворих з різними онкологічними захворюваннями.

**Література**

1. Дудниченко А.С., Дранов А.Л., Мезин И.А., Мензелейев Р.Ф., Краснопольский Ю.М., Швець В.И. Эффективность липосомальных форм цитостатиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 1. – С. 85-88.
2. Шраер Т.И., Семченко С.Б. Направленный транспорт липосом в условиях ауто- и аллотрансплантации // Тез. докл. II Российск. национ. конгресса «Человек и лекарства» (10-15 апреля 1995 г.). – М., 1995. – С. 292.
3. Dapergolas G., Neerunjun E.D., Gregoriadis G. Penetration of target areas in the rat by liposome – associated bleomycin, glucose oxidase and insulin // FEBS Lett. – 1976. – V.63. – P. 235-239.
4. Juliano B.L., Stamp D. The effect of particle size and change on the clearance rates of liposomes and liposome encapsulated drugs // Biochem. Biophys. Res. Com. – 1975. – V. 63. – P. 651-658.
5. Саатов Т.С., Исаев Е.И., Бурханов С.А. Аутологичные липосомы // Вестн. акад. мед. наук СССР. – 1990. – № 8. – С. 47-50.
6. Ефременко В.И., Нарбутович Н.И., Ходова Н.Ф., Подзолкова Г.Г. Ганглиозиды – рецепторы бактериологических токсинов и других биологично активных веществ // Анотованный библиографический указатель отечественной и зарубежной литературы 1976-1986 гг. – Волгоград, 1988. – 202 с.
7. Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров при помощи липосом / Под ред. Л.М. Кузьякиной, В.И. Ефременко. – Ставрополь, 2000. – 170 с.
8. Kato K., Yoshida J. et al. Liposome – entrapped human interferon- $\beta$ . Inst pharmacokinetics and antitumor activity against human Brain tumor cells // J. Clin. Biochem. and Nutr. – 1988. – V.4, № 2. – P. 139-147.
9. Даниельс Р. Галенические формы современных средств по уходу за кожей // Сырье и упаковка. – 2003. – № 4. – С. 21-22.
10. Kettan J., Droz J. P., Couvreur P. et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of doxorubicin carried by polyisohexylcyanoacrylate nanoparticles // Invest New Drugs. – 1992. – № 10. – С. 191-192.
11. Ostro M.J. Industrial application of liposomes; What does that mean? Liposomes as drug carriers. Ed. by G.Gregorladls // John Wiley. Sons Ltd. – 1988. – P. 855-862.
12. Ostro M., Cullis P. R. Use of liposomes as injectable-drug delivery systems // Amer. J. of Hospital Pharmacy. – 1989. – № 46. – С. 1576-1587.
13. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М. Разработка и перспективы использования липосомальных форм цитостатиков в онкологии // Проблеми медичної науки та освіти. – 1999. – С. 42-45.
14. Gabizon A., Catane R., Uziely B. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes // Cancer Res. – 1994. – V. 54. – P. 987-992.
15. Von Hoff D.D., Lauard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // Ann Intern. Med. – 1979. – V. 91. – P. 710-717.
16. Q.G.C.M. van Hoesel, P.A. Steerenberg, D.J.A. Crommelin, A. van Dijk, W. van dort, S. Klein. Reduced Cardiotoxicity and Nephrotoxicity with Preservation of Antitumor Activity of Doxorubicin Entrapped in Stable Liposomes in the LOU/M Wsl Rat // Cancer Research. – 1984. – V. 44. – P. 3698-3705.
17. Olli J. A., Antti S, Kari P., Markku K, Martti P., Voipio-Pulkki L-M. Acute Doxorubicin Cardiotoxicity Involves Cardiomyocyte Apoptosis // Cancer Research. – 2000. – V. 1. – P. 1789-1792.
18. Ferrans V.J. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity // Canc. Treat. Rep. – 1978. – V. 62. – P. 955-961.
19. Lewis W., Kleinerman J., Puszkin S. Interaction of adrimycin in vitro with cardiac myofibril proteins // Cans. Res. – 1982. – V. 50. – P. 547-553.
20. Ewer M.S., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs // In: The Chemotherapy source book. Ed. M.C. Perry. – 1997. – P. 649-663.
21. Olson R.D., Mushlin P.S., Breuner D.E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // Proc. Natl. acad. Sci. USA. – 1988. – V. 85. – P. 3585-3589.
22. Rahman, Don Carmichael, Harris M., Roh J.K. Comparative Pharmacokinetics of Free Doxorubicin and Doxorubicin Entrapped in Cardiolipin Liposomes // Cans. Res. – 1986. – V. 5. – P. 2295-2299.
23. Aquilur R., Newton M., Schein P. S. Doxorubicin-induced Chronic Cardiotoxicity and Its Protection by Liposomal Administration // Cancer Research. – 1982. – V. 42. – P. 1817-1825.
24. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs // Semin. Oncol. – 1992. – V. 19. – P. 529-542.
25. Химиотерапия опухолевых заболеваний: Руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000.
26. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344. – P. 783-792.
27. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1998. – V. 339. – P. 900-905.
28. O'Brien M.E.R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // Ann. Oncol. – 2004. – V. 5 (3). – P. 440-449.
29. Wingler N., O'Brien M., Rosso R. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) vs. doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // Proc. ASCO. – 2002. – V. 21: p. 1, s. 45a, N177.
30. Peter G. Rose Pegylated Liposomal Doxorubicin: Optimizing the Dosing Schedule in Ovarian // Cancer Oncologist. – 2005. – V. 10. – P. 205-214.
31. Cooley T., Henry D., Tonda M., Sun S., O'Connell M., Rackoff W.A. Randomized, Double-Blind Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma // Oncologist. – 2007. – V. 12. – P. 114-123.

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Панасюк О.В., Мельник В.П., Панасюк В.О., Петренко О.О.  
РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕРОПЕНЕМУ\*

Медичний інститут Української асоціації народної медицини (м.Київ)

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕРОПЕНЕМУ – Дослідженнями *in vitro* встановлено, що меропенему як антибіотик широкого спектра дії властива виражена антимікобактеріальна активність проти стандартного штаму H37RV та проти виділених хворими на туберкульоз легень штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) з моно-, полі- і мультирезистентністю.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕРОПЕНЕМА – Исследованиями *in vitro* установлено, что меропенем как антибиотик широкого спектра действия обладает выраженной антимикобактериальной активностью против стандартного штамма H37RV и против выделенных больными туберкулезом легких штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с моно-, поли- и мультирезистентностью.

THE RESULTS OF ESTABLISHMENT OF ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF MEROPENEM – As a result of research *in vitro* it has been established that the antibiotic of wide effect spectrum meropenem has expressed antibacterial activity against standard mycobacterium tuberculosis (MBT) strain H37RV and against the strains MBT with mono-, poly- and multiresistance, which has been excreted by patients with lung tuberculosis.

**Ключові слова:** меропенем, середовище Проскауера-Бека, лабораторний H<sub>37</sub>Rv і резистентні штами МБТ, дослідження *in vitro*, *in vivo*.

**Ключевые слова:** меропенем, среда Проскауера-Бека, лабораторный H37RV и резистентные штаммы МБТ, исследования *in vitro*, *in vivo*.

**Key words:** meropenem, Proskauer-Beks medium, laboratory H37RV and resistances strains MBT, research *in vitro*, *in vivo*.

**ВСТУП** Однією з проблем у фізіотерапії є хіміорезистентний туберкульоз. В Україні частота первинної хіміорезистентності становить від 7 до 20 % хворих, а вторинна резистентність сягає 75 % [3-8].

Лікування хіміорезистентних форм туберкульозу значно ускладнюється через обмежену кількість протитуберкульозних препаратів II ряду. Фторхінолони до сьогодні лишаються найактивнішими серед них [4]. Проте, фторхінолони протипоказані для дітей і підлітків.

Режими хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу повинні включати не менше 4-5 препаратів, тому що протитуберкульозні препарати II ряду (крім фторхінолонів), мають помірну антимікобактеріальну активність у відношенні МБТ. Їх мінімальна інгібуєча концентрація (МІК) коливається від 5 до 15 мкг/мл. При поширеній медикаментозній резистентності (до 6-7 препаратів) такий режим забезпечити майже неможливо. Якщо в режим хіміотерапії неможливо включити 4 протитуберкульозні препарати, пацієнту призначають паліативне лікування, тому що терапія, яка включає 2-3 препарати, неефективна і призводить до поширення медикаментозної резистентності [4]. Тому зберігається високий інтерес до пошуку нових препаратів, які можуть застосовуватися для лікування хворих на резистентний туберкульоз. Особливий інтерес викликають лікарські засоби класу карбапенемів, які використовуються як потужні антибіотики широкого спектра дії, в тому числі в дитячій практиці.

Відомо, що меропенем (міжнародна назва: меропенем) – антибіотик класу карбапенемів для парентерального застосування, що використовується в клінічній практиці, діє згубно на більшість клінічно значущих грампозитивних і грамотригативних, аеробних і анаеробних видів бактерій. Меропенем добре проникає в більшість рідин та тканин організму, у тому числі цереброспинальну рідину хворих на бактеріальний менінгіт [1,2].

Немає даних про його вплив на МБТ, в тому числі їх резистентні штами.

Поставлено завдання розширити арсенал засобів, що проявляють виражену антимікобактеріальну активність.

Для реалізації поставленого завдання досліджувались:

- Чутливість до меропенему і його можлива МІК щодо МБТ H37RV та чутливих і резистентних штамів МБТ, виділених від хворих на туберкульоз легень, що мають різний спектр стійкості до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) першого ряду.

- Можлива мікобактеріостатична активність крові (МБАК) після внутрішньовенного введення меропенему.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

1. Досліджено *in vitro* та *in vivo* порошок меропенему у флаконі для приготування розчину для ін'єкцій.

2. Використано стандартний лабораторний штам МБТ H37RV.

3. Відібрано 7 штамів МБТ, виділених від хворих на туберкульоз легень: штам, чутливий до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину і етамбутолу; штам зі стійкістю до ізоніазиду; штам зі стійкістю до стрептоміцину; штам зі стійкістю до цих двох препаратів одночасно; штам зі стійкістю до ізоніазиду і рифампіцину одночасно; штам з потрійною стійкістю (до ізоніазиду, стрептоміцину і рифампіцину); штам, стійкий до 4-х препаратів (до ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину і етамбутолу).

4. Використано рідке поживне середовище Проскауера-Бека з додаванням *ex tempore* нормальної конячої сироватки (10% від об'єму середовища).

5. Забиралася кров (3 мл) із ліктьової вени в різні проміжки часу після внутрішньовенного протягом 5 хвилин введення 1,0 г меропенему, розведеного стерильною водою для ін'єкцій (20 мл) 5 здоровим добровольцям для вивчення можливої МБАК мікробіологічним методом [9].

Чутливість до меропенему і його можливу МІК відносно МБТ H37RV та виділених хворими на туберкульоз легень штамів МБТ: чутливих та з моно-, полі- і мультирезистентністю визначали *in vitro* у рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека [9]. На це середовище засівалась молода плівка МБТ розміром приблизно 2x2 мм за допомогою бактеріологічної лопатки. Для визначення МІК меропенему робили розведення препарату. Для цього стерильно зважили 10 мг чистої субстанції препарату, висипали в пробірку, додали туди 10 мл стерильної дистильованої води. Отримали розчин, що містить 1 мг/мл (або 1000 мкг/мл). Розвели його в 10 раз, взявши 1 мл даного розчину і 9 мл середовища Проскауера-Бека. Отримали 100 мкг/мл препарату. Далі зробили ще шість серійних розведень препарату в рідкому середовищі: 50 мкг/мл, 25 мкг/мл, 12,5 мкг/мл, 6 мкг/мл, 3 мкг/мл і 1,5 мкг/мл. В контрольну пробірку налили тільки рідке середовище. Отже, зробили 7 рядів таких розведень для кожного з 8-ми досліджуваних штамів. В кожний ряд пробірок внесли по шматочку відповідної плівки МБТ. Засіяні пробірки помістили в термостат при температурі 37 °С на 7-10 діб – до моменту, коли в контрольних пробірках, що не містять препарату, плівка виросла, зайнявши всю поверхню рідкого середовища.

Досліди *in vivo* проводили також на рідкому синтетичному живильному середовищі Проскауера-Бека. Кров розводили в 2, 4, 8, 16, 32, 64 і 128 разів стерильною дистиль-

\*подана заявка на винахід (корисну модель) № а 200704981 від 04 травня 2007 р.

ованою водою. Тест-штамом служили МБТ H37RV, вирощені на середовищі Проскауера-Бека у вигляді плівки. Шматочки цієї плівки розміром приблизно 2 x 2 мм наносили бактеріологічною лопаткою на розведення крові. Контролем була плівка, засіяна на середовище Проскауера-Бека

(без крові). Засіяні пробірки ставили в термостат на 7- 10 днів (до моменту, коли плівка в контрольній пробірці займе всю її поверхню).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ** При проведенні досліджень отримані наступні результати (табл.1).

**Таблиця 1. МІК меропенему та його антимікобактеріальна активність щодо МБТ H37RV та чутливих і резистентних їх штамів, виділених хворими на туберкульоз легень**

Чутливість штаму МБТ	Концентрація меропенему в рідкому поживному середовищі, мкг/мл							Контроль
	100	50	25	12,5	6	3	1,5	
Лабораторний чутливий (H37Rv)	-	-	-	-	+	++	+++	+++
Чутливий до ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину і етамбутолу	-	-	-	-	+	++	+++	+++
Стійкий до ізоніазиду	-	-	-	-	++	+++	+++	+++
Стійкий до стрептоміцину	-	-	-	-	++	+++	+++	+++
Стійкий до ізоніазиду і стрептоміцину	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++
Стійкий до ізоніазиду і рифампіцину	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++
Стійкий до ізоніазиду, стрептоміцину і рифампіцину	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++
Стійкий до ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину і етамбутолу	-	-	-	-	++	+++	+++	+++

Примітка: Мінусами (-) позначено відсутність росту плівки, плюсами (+, ++,+++)- інтенсивність росту.

Як видно із табл. 1, меропенем затримує ріст МБТ, його МІК становить 12,5 мкг/мл, при цьому МІК однакова як для штаму H37RV, так і для штамів МБТ, виділених від хворих на туберкульоз легень, чутливих та з різним спектром стійкості до АМБП першого ряду.

Результати дослідів *in vivo* показали, що кров, взята одразу після закінчення внутрішньовенного введення меропенему в дозі 1 г, затримує ріст МБТ в розведенні 1 : 16, що перевищує в 16 разів МІК препарату. Те ж саме розведення затримує ріст МБТ і через 2 години після введення меропенему. Через 3 і 4 години після введення препарату ріст плівки МБТ затримувався у розведенні 1: 8, що перевищує у 8 разів МІК меропенему.

Таким чином, результати проведених *in vitro* та *in vivo* досліджень свідчать про те, що меропенем, будучи потужним антибіотиком широкого спектра дії, здатний також діяти антимікобактеріально відносно штамів МБТ: стандартних H37RV, чутливих та моно-, полі- і мультирезистентних, проявляючи виражену антимікобактеріальну активність крові після внутрішньовенного введення однієї дози препарату.

#### ВИСНОВКИ

1. Меропенем *in vitro* виявляє антимікобактеріальну активність і має мінімальну інгібуючу концентрацію відносно міжнародного стандартного лабораторного штаму МБТ H37RV на рівні 12,5 мкг/мл.

2. Меропенем зберігає антимікобактеріальну активність і таку ж мінімальну інгібуючу концентрацію (12,5 мкг/мл) стосовно чутливих та моно-, полі- і мультирезистентних штамів МБТ, виділених від хворих на туберкульоз легень, до антимікобактеріальних препаратів першого ряду.

3. Внутрішньовенне введення протягом 5 хвилин 1 г меропенему здоровим добровольцям призводить до пікової концентрації в їх крові, що становить 200 мкг/мл і утримується протягом не менше перших 2-х годин після ін'єкції, тобто в 16 разів перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію препарату. Дослідження фармакокінетики також показали, що через 3 і 4 години після ін'єкції меропенему мікобактеріостатична активність крові зберігається на рівні 100 мкг/мл, що перевищує у 8 разів мінімальну інгібуючу концентрацію препарату.

#### Література

1. Компендиум, лекарственные препараты в двух томах /Под ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. – К.: Морион, 2006. Том 1. – С. 858-860.
2. Кононенко В.В., Василенко А.Г. Застосування меропенему в етіотропному лікуванні хворих на гнійний менінгоенцефаліт // Укр. хіміотерапевт. журн.-1999. - №4.- С. 54-58.
3. Петренко В.І., Москаленко В.Ф., Феценко Ю.І. та ін. Фтизіатрія. Підручник /За ред. Петренка В.І. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 504 с.
4. Рациональне застосування протитуберкульозних препаратів II ряду: Посібник для лікарів/ Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Циганкова Л.М., Давиденко В.В. – К., 2006. – 43 с.
5. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Кобилянська А.В. Хіміорезистентний туберкульоз. – К.: Здоров'я, 2003. – 136 с.
6. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Організація протитуберкульозної допомоги населенню: Виробниче видання. – К.: Здоров'я, 2006. – 656 с.
7. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої DOTS – стратегії. – К.: Медицина, 2007. – 480 с.
8. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Лірник А.В. Менеджмент у фтизіатрії. – К.:Здоров'я, 2007. – 680 с.
9. Хоменко А.Г., Кортаев Г.А., Каминская А.А. Химиотерапия больных туберкулезом. Методические рекомендации. – М., 1983. – 79 с.

Швед М.І., Горська О.В., Козій Н.І.

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ – Структурно-функціональні зміни серця ехокардіографічним методом в В-секторальному та Допплеро-режимах досліджено у 45 хворих на анкілозивний спондилоартрит і 15 осіб контрольної групи. Виявили такі особливості систолічної дисфункції у хворих на анкілозивний спондилоартрит як збільшення об'ємів ЛП і ЛШ, зниження величини фракції викиду, подовження короткоосьового розміру ЛШ та зростання індексу сферичності, що є ранніми ознаками ремоделювання камер серця. Одночасно у цих пацієнтів спостерігається порушення діастолічної функції серця за псевдонормальним типом розслаблення та наростання ознак легеневої гіпертензії. В цілому, у хворих на анкілозивний спондилоартрит розвиваються запально-дистрофічні зміни в міокарді з порушенням систолічної та діастолічної функції серця, вираженість яких прямопропорційно залежить від ступеня активності патологічного процесу.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛЛОАРТРИТОМ – Структурно-функциональные изменения сердца эхокардиографическим методом в В-секторальном и Допплеро-режимах исследовано у 45 больных анкилозирующим спондиллоартритом и 15 людей контрольной группы. Определили следующие особенности систолической дисфункции у больных анкилозирующим спондиллоартритом: увеличение объемов ЛП и ЛЖ, снижение величины фракции выброса, удлинение короткоосевого размера ЛЖ и нарастание индекса сферичности, что является ранними признаками ремоделирования камер сердца. Одновременно у этих пациентов наблюдается нарушение диастолической функции сердца по псевдонормальному типу расслабления и нарастание признаков легочной гипертензии. В целом, у больных анкилозирующим спондиллоартритом происходит развитие воспалительно-дистрофических изменений в миокарде с нарушением систолической и диастолической функций сердца, выраженность которых находится в прямопропорциональной зависимости от степени активности патологического процесса.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLOARHRITIS – Structural and functional cardiac changes were assessed by echocardiography (B-mode, Doppler) in 45 patients with ankylosing spondyloarthritis and in 15 control subjects. The following characteristics of left ventricular systolic dysfunction were found: increase of left ventricular and left atrial volumes, decrease of ejection fraction, increase of short axis left ventricular diameter and increase of sphericity index – all these being early signs of ventricular remodeling. Pseudonormalization of left ventricular filling pattern with signs of progressive pulmonary hypertension was also seen in these patients.

Overall, at the patients with ankylosing spondyloarthritis experience inflammatory and dystrophic myocardial changes develop with impaired systolic and diastolic performance. These changes directly correlate with the degree of the pathologic process activity.

**Ключові слова:** анкілозивний спондилоартрит, систолічна та діастолічна дисфункція серця.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондиллоартрит, систолическая и диастолическая дисфункция сердца.

**Key words:** ankylosing spondyloarthritis, systolic and diastolic myocardial dysfunction.

**ВСТУП** Розповсюдженість анкілозивного спондилоартриту (АС) в різних країнах світу коливається від 0,1 до 2,5 % дорослого населення (Boyer G. et al., 1994; Khan M., 1997; Braun J. et al., 1998). Вважають, що анкілозивний спондилоартрит – це хронічне імуніопосередковане ревматичне захворювання, яке розвивається переважно у генетично схильних людей (носіїв антигену HLA-B27) і проявляється запаленням в тканинах локомоторного апарату (найчастіше в крижово-клубових суглобах, хребті, рідше периферичного скелета та ентезисах), а також запально-дистрофічними змінами в інших органах і тканинах (очах, аорті, серці, нирках, нервовій системі тощо). І якщо патогенез, клінічні прояви та діагностика кістково-суглобових уражень при АС на сьогоднішній день вивчені достатньо глибоко, то діагностика і особливості структурно-морфологічних змін вісцеральних органів у цих пацієнтів досліджено недостатньо.

Тому **метою** даної роботи було вивчення структурно-функціонального стану серця у хворих на АС залежно від ступеня активності патологічного процесу.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** Для реалізації поставленої мети обстежено 45 пацієнтів з верифікованим анкілозивним спондилоартритом за Нью-Йоркськими критеріями (1984). Середній вік хворих склав 43,6±4,7 років. У 19 обстежених за клініко-лабораторними даними активність процесу відповідала I ступеню, у 14 – II ступеню і в 12 – III ступеню. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, співставних з дослідними за віком і статтю.

Для оцінки структурно-функціонального стану серцевих камер проводили ехокардіографію. Пацієнтів з ознаками уражень клапанного апарату серця в дослідження не включали. У режимі секторального сканування за допомогою апарату "Аloka-2000" (США) в стандартній чотирикамерній позиції вимірювали по довгій та по короткій осях розміри лівого шлуночка (ЛШ) і лівого передсердя (ЛП) вкінці систоли та вкінці діастолі, а також площі цих камер. Розраховували кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) камер і фракції викиду (ФВ) за методикою „площа – довжина”. Обчислювали індекс сферичності (ІСФ) ЛШ як співвідношення коротко-осьового розміру камери до довгоосьового розміру вкінці систоли та вкінці діастолі. Наближення індексу до одиниці свідчило про більш виражене набуття камерою ознак сферичності. Оцінювали також товщину стінок ЛШ.

У режимі імпульсно-хвильової доплерографії розраховували контрольний об'єм на рівні максимального розходження стулок мітрального клапана і вивчали основні характеристики стану трансмітрального кровотоку: максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ (Е), максимальну швидкість наповнення ЛШ у період систоли передсердя (А), під час ізовольюметричного розслаблення (IVRT). Обчислювали час зниження швидкості раннього наповнення ЛШ (DT). У парастернальній позиції в короткоосьовому перерізі досліджували транспульмональний кровотік і оцінювали час досягнення максимальної швидкості кровотоку (aT) та період вигнання правого шлуночка (RV ET).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel (Statistica v.5.0, Windows 2000). За допомогою критерію Стьюдента оцінювали достовірність відмінностей при порівнянні середніх арифметичних величин і їх середніх похибок.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При дослідженні структурно-функціонального стану серця методом ехокардіографії у хворих на анкілозивний спондилоартрит виявлено суттєві зміни внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки, які значною мірою залежали від особливостей клінічного перебігу захворювання (табл. 1).

Так, у пацієнтів I групи з мінімальною активністю патологічного процесу достовірних відмінностей досліджуваних параметрів систолічної функції серця в порівнянні з контрольною групою не відзначено.

Найбільш виражені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки були у пацієнтів III групи з максимальною активністю основного захворювання, що ускладнилося проявами підгострого або хронічного міокардиту. У хворих цієї групи спостерігалось виражене розширення об'ємів ЛП, збільшення об'ємів ЛШ і закономірне при цьому зниження його ФВ. Збільшення об'ємів ЛШ супроводжувалося у цих

пацієнтів поступовим зростанням як систолічного, так і діастолічного індексів сферичності. Очевидно, що початкова дилатація порожнини ЛШ є раннім довготерміновим компенсаторним механізмом у відповідь на хронічне запальне ушкодження і спрямована на підтримку нормального ударного об'єму за рахунок збільшення КДО. Виявлене зростання сферичності камер є однією з перших ознак зміни геометрії ЛШ і в комплексі з розширенням об'ємних характеристик може розглядатися як ранні прояви ремоделювання серця (В.Г.Флора і співавт., 1997; Cohn J.N., 1995; Belenkov Yu. Et al., 1996). При цьому у відповідь на хронічне запальне ураження та прогресуючу втрату частини міоцитів змінюються властивості функціонально збереженого міокарда. Зміни показників геометрії скорочення ЛШ відображають як особливості порушень гемодинаміки, так і функціональний стан міокарда, що доведено в експериментальних (Tomlinson C.W., 1985) та клінічних дослідженнях при різних серцево-судинних захворюваннях (Cohn J.N., Johnson G., 1990). На сьогодні важко однозначно оцінити процес ремоделювання (Greenberg B. et al., 1995), але більшість дослідників поділяють думку про адаптивний характер первісного ремоделювання камер серця (Коваленко В.М. і співавт., 2000; Ganau A. Et al., 1990; Rossi M.A., Carilo S.V., 1991). Подальший процес сферифікації має негативні наслідки і призводить до прогресування серцевої недостатності.

Одночасно у цих хворих при дослідженні стану діастолічної функції серця (табл. 2) виявлено виражене зниження швидкості раннього наповнення, зростання швидкості наповнення в період систоли передсердя, перевернення амплітуди хвилі А над Е (співвідношення Е/А стає менше одиниці), що в цілому вкладається в псевдонормальний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Відзначимо також тенденцію до подовження часу IVRT – непрямого показника швидкості розслаблення ЛШ і помірне подовження часу зниження швидкості раннього наповнення DT, що є непрямою ознакою підвищення жорсткості міокарда. В цілому, період діастолі у цих хворих характеризувався повільним зниженням передсердно-шлуночкового градієнта тиску на фоні дилатації камери ЛШ, зростанням відносного вклату в шлуночкове наповнення систоли передсердь. Описані зміни можуть мати зворотний характер, якщо не збільшується переднавантаження і не відбувається компенсаторне підвищення тиску в ЛП (Stauffer J., Gaash W., 1990; Grossman W., 1991). Зрозуміло, очікуваним при цьому може бути виявлення мітральної регургітації та розширення порожнини ЛП. Суттєво виражене збільшення об'ємних характеристик ЛП є чутливим маркером серцевої недостатності. Погіршення діастолічного розслаблення та податливості, напевно, має захисну дію, попереджуючи розтягнення ушкодженого міокарда, подальшу дилатацію та декомпенсацію ЛШ (Фейгенбаум Х., 1999).

Таблиця 1. Основні показники систолічної функції серця у хворих на анкілозивний спондилоартрит (M+m)

Групи обстежених	КДО ЛП, мл	КСО ЛП, мл	КДО ЛШ, мл	КСО ЛШ, мл	ФВ ЛШ, %	ІСф ЛШ діаст, у.о.	ІСф ЛШ сист, у.о.
Контрольна (n = 15)	35,0±3,4	27,6±3,2	83,2±5,2	53,3±4,3	62,7±2,4	0,56±0,03	0,47±0,04
I-а група (n = 19)	41,3±4,1	28,8±3,7	91,4±5,7	58,8±4,9	61,8±3,2	0,59±0,02	0,52±0,03
	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05
II-а група (n = 14)	66,7±4,3	32,4±4,6	140,5±11,7	86,9±7,8	53,5±2,2	0,66±0,03	0,56±0,03
	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 > 0,05
III-а група (n = 12)	147,2±12,1	71,8±9,6	158,9±12,4	127,6±10,3	47,6±4,1	0,69±0,04	0,67±0,04
	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05
	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05
	P3 < 0,05	P3 < 0,05	P3 > 0,05	P3 < 0,05	P3 > 0,05	P3 > 0,05	P3 < 0,05

Примітки: P1 – порівняння з контролем; P2 – з I-ю групою; P3 – з 2-ю групою.

Таблиця 2. Основні показники діастолічної функції серця у хворих на анкілозивний спондилоартрит (M + m)

Групи обстежених	Е, м/с	А, м/с	IVRT, мс	DT, мс	aT, мс	RVET, мс
Контрольна	0,83±0,04	0,42±0,05	78,3±2,7	122,3±12,7	176,3±12,2	347,4±17,4
I - а група, (n = 19)	0,75±0,03	0,53±0,05	82,5±2,6	134,2±11,8	169,8±11,6	338,3±16,6
	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > ,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05
II – а група, (n = 14)	0,64±0,04	0,62±0,03	84,7±3,1	167,5±10,4	153,5±11,3	321,6±16,3
	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 > ,05	P1 < 0,05	P1 > 0,05	P1 > 0,05
III – я група (n = 12)	0,60±0,03	0,74±0,06	89,4±3,5	176,4±12,5	101,8±10,7	303,7±13,6
	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < ,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05	P1 < 0,05
	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 > ,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05	P2 < 0,05
	P3 > 0,05	P3 < 0,05	P3 > ,05	P3 > 0,05	P3 < 0,05	P3 > 0,05

Примітки ті ж.

У хворих цієї групи також відзначено помірне скорочення часу досягнення максимальної швидкості транспульмонального кровотоку аТ і періоду вигнання ПШ RVET, які є якісними ознаками підвищення тиску в легеневій артерії (Фейгенбаум Х., 1999). У дослідженнях попередніх років зверталась увага на те, що перебіг міокардиту може супроводжуватись легеневою гіпертензією. Остання є загрозливим симптомом лівошлуночкової недостатності і може формуватися в разі синдрому ригідного розслаблення міокарда (Палеев Н.Р. і співавт., 1988). Можливо, наявність ознак підвищення тиску в легеневій артерії у хворих на АС даної групи є відповіддю на формування псевдонормального діастолічного розслаблення і неповноцінного кровонаповнення ЛШ та підвищення міокардіальної жорсткості внаслідок запального процесу в міокарді.

Особливістю серцевих структурно-функціональних та

кардіогемодинамічних змін у пацієнтів II дослідної групи з помірною активністю патологічного процесу було те, що в них також відзначено тенденцію до розширення камер ЛП і ЛШ, порівняно з I-ю групою та групою контролю, помірне зниження ФВ лівого шлуночка. Паралельно у цих хворих спостерігалось несуттєве зростання систолічного індексу сферичності і достовірне збільшення діастолічного Ісф, який наближався за величиною до показника хворих 3-ї групи.

Одночасно, аналізуючи стан трансмітрального кровотоку у хворих 2-ї групи, виявлено ознаки діастолічної дисфункції: зниження амплітуди хвилі Е, підвищення амплітуди хвилі А на доплероєхограмі, вирівнювання показників швидкостей Е та А, наближення співвідношення Е/А до одиниці.

Наведені зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, очевидно, є ранніми доклінічними проявами серцевої недостатності і повинні служити основою для розробки адекватних програм лікування і профілактики прогресування серцевої недостатності у хворих на анкілозивний спондилоартрит.

**ВИСНОВКИ** 1. В усіх хворих на анкілозивний спондилоартрит розвиваються запально-дистрофічні зміни в міокарді з порушенням систолічної та діастолічної функції серця. Вираженість порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки прямопропорційно залежить від супеня активності патологічного процесу.

2. Особливістю систолічної дисфункції у хворих на анкілозивний спондилоартрит є як збільшення об'ємів ЛП і ЛШ, зниження величини фракції викиду, так і подовження короткоосьового розміру ЛШ та зростання індексу сферичності, що є ранніми ознаками ремоделювання камер серця. Одночасно у цих пацієнтів спостерігається порушення діастолічної функції серця за псевдонормальним типом розслаблення та наростання ознак легеневої гіпертензії.

**ПЕРСПЕКТИВНО ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** є розробка і апробація в клінічній практиці диференційованих програм лікування і профілактики прогресування різних типів серцевої недостатності у хворих на анкілозивний спондилоартрит.

#### Література

1. Коваленко В.М., Льяш М.Г., Червонописька О.М., Старшова О.С. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та ознаки ремоделювання лівого шлуночка у хворих з міокардитами // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 2. – С. 34-37.
2. Палеев Н.Р., Гуревич М.А., Мравян С.Р. и др. // Гемодинамика у больных миокардитом / Сов. медицина. – 1988. – № 10. – С. 7-9.
3. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. – М.: Медицина, 1999. – 600 с.
4. Флорья В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. // Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда // Кардиол. – 1997. – № 2. – С. 10-15.
5. Belenkov Yu., Mareyev V., Florya V. et al. Left ventricular remodeling in patients with primary myocardial lesions. Materials of 4th World congress on heart failure - mechanisms and management. Jerusalem, 1996. – 79 p.
6. Boyer G.S., Templin D.V., Cornoni-Huntley J.C. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos // J.Rheumatol. -1994. -Vol. 21. - P. 2292-2297.
7. Braun J., Bollow M., Remlinger G. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors // Arthritis Rheum. 1998. - Vol. 41. -H.58-67.
8. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response. Clin. Cardiol., 1995. - 18(9 Suppl. 4): IV4-12.
9. Cohn J.N., Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. Circulation, 1990. - 81(2 Suppl.): III48-53.
10. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. Circulation, 1990. - 81: 25-36.
11. Greenberg B., Quinones MA, Koilpillai C et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results for the SOLVD echocardiography substudy. Circulation, 1995. - 91: 2573-2581.
12. Grossman W. (1991) Diastolic dysfunction in congestive heart failure. New. Engl. J. Med., 325:1557-1564.
13. Khan M.A. Prevalence of HLA-B27 in world population // In: Lopez-Larrea C., ed. HLA-B27 in the development of spondyloarthropathies // Austin (TX); R.G.Landes Company, 1997. –P.95-112.
14. Rossi MA, Carilo S.V. Cardiac hypertrophy due to pressure and volume overload: distinctly different biological phenomena. Int. J. Cardiol., 1991. - 31:131-142.
15. Stautfer J.-C, Gaash W.H. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. Progr. Cardiovasc. Dis., 1990. - 32: 319-322.
16. Tomlinson CW. Left ventricular geometry and function in experimental heart failure. Can. J. Cardiol., 1985. - 5:1355-1362.

Мерецький В.М.

### ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ КОМПЛЕКС “ГЛЮКОФІТ” ЯК ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ КОМПЛЕКС “ГЛЮКОФІТ” ЯК ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ – Вивчено вплив нового фітопрепарату “Глюкофіт” на показники гуморального імунітету у щурів у порівнянні зі збором “Арфазетин”. Показано, що введення фітопрепарату “Глюкофіт” сприяє зниженню рівнів імуноглобулінів А, М і G та чинить позитивний вплив на імунний статус, що свідчить про перспективність його застосування для зменшення проявів цукрового діабету.

ФІТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС “ГЛЮКОФИТ” КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ИМУННОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ – Изучено влияние нового фитопрепарата “Глюкофит” на показатели гуморального иммунитета у крыс по сравнению со збором “Арфазетин”. Показано, что введение фитопрепарата “Глюкофит” способствует снижению уровня иммуноглобулинов А, М и G и оказывает положительное влияние на иммунный статус, что свидетельствует о перспективности его использования для уменьшения проявления сахарного диабета.

PHYTOTHERAPEUTIC COMPLEX “GLUCOPHYTE” AS A MEAN OF CORRECTION OF IMMUNE STATUS DISTURBANCES AT THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS – Influence of new agent “Glucophyte” on indexes of humoral immunity in rats in comparison to “Arfazetin” collection has been researched.

It has been shown that “Glucophyte” using promotes the decrease of Ig A, M and G and has the positive effecting on immune status, that testifies to perspective of its application for reduction of signs of diabetes mellitus.

**Ключові слова:** цукровий діабет, лікарські рослини, “Глюкофіт”, імунітет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, лекарственные растения, “Глюкофит”, иммунитет.

**Key words:** diabetes mellitus, medical plants, “Glucophyte”, immunity.

**ВСТУП** За даними ВООЗ, на цукровий діабет (ЦД) хворіє більше 150 млн населення земної кулі і щорічно число хворих неухильно зростає, а кожні 10-15 років – збільшується вдвічі [7, 9, 14]. Поширеність ЦД серед осіб старше 65 років сягає 20 %. Іншими словами, кожна п'ята людина, що досягла цього віку, має порушення вуглеводного обміну. На ґрунті епідеміологічних досліджень також можна стверджувати, що наведені цифри щодо поширення ЦД є заниженими: мінімум третина хворих на ЦД не



підозрює про наявність у них захворювання і не отримує адекватної терапії [4, 6]. Діагноз даному контингенту хворих у кращому випадку встановлюють випадково, а в гіршому – лише за умов розвитку тієї чи іншої макроваскулярної катастрофи, яка у багатьох пацієнтів закінчується фатально.

Лабільність перебігу, складність компенсації, ранній розвиток ускладнень, які в майбутньому призводять до інвалідизації хворих, ставлять ЦД в ряд найбільш складних і актуальних медико-соціальних проблем. Доведено, що у розвитку захворювання та його ускладнень провідну роль відіграють автоімунні процеси. ЦД I типу належить до первинних автоімунних ендокринопатій із морфологічними наслідками автоагресії. Проте у літературі наявні досить суперечні факти щодо ролі клітинної та гуморальної ланок імунної системи в етіології та патогенезі ЦД I типу. Залишається незрозумілим – первинними чи вторинними є автоімунні процеси у руйнуванні  $\beta$ -клітин, що є причиною розвитку автоімунітету - зміни (пошкодження)  $\beta$ -клітин або порушення в імунній системі організму [3].

За умов ЦД II типу участь імунопатологічних реакцій у розвитку захворювання не має принципового значення, проте і в даній категорії пацієнтів спостерігаються зміни у системі імунітету [1, 8, 10].

Вибір адекватної цукрознижувальної терапії з самого початку захворювання і своєчасна корекція лікування протягом всієї хвороби є актуальними сьогодні. Від ефективності і безпечності цукрознижувальних препаратів залежать не тільки поточні показники вуглеводного та інших видів обміну, але і – що є найважливішим – перебіг ускладнень ЦД та супровідних захворювань, працездатність хворих та тривалість їх життя [9].

У теперішній час для лікування хворих на ЦД все ширше застосовують нетрадиційні засоби, що сприяють компенсації захворювання, найстарішими з яких є рослинні цукрознижувальні засоби. Механізми цукрознижувальної дії рослин різноманітні та до кінця не вивчені. Встановлено, що ряд рослин містять алкалоїди, глікозиди, сапоніни, що чинять інсуліноподібну дію. Інші здійснюють активуючу дію на ендокринну систему, впливають на неспецифічну реактивність організму та координують метаболізм. Цукрознижувальні рослини збагачують організм лужними радикалами, викликають регенерацію інсулінопродукуючих клітин підшлункової залози, покращують постачання тканин киснем, виводять надлишок глюкози та солей з організму із сечею, регулюють імунітет, підвищуючи тим самим активність захисних сил організму [2, 3, 11]. Лікарські рослини та препарати із них, як правило, мають полівалентну, багатофакторну дію. Тому їх застосування дозволяє одночасно впливати на різні ланки патогенезу ЦД за умов мінімального ризику розвитку ускладнень токсичного та алергічного характеру.

Підґрунтям для проведення даного дослідження слугувала відсутність робіт з вивчення показників гуморального імунітету за умов розвитку експериментального ЦД. У дослідженні використовувався новий комплексний фітопрепарат "Глюкофіт", створений за оригінальною технологією з включенням структурно впорядкованої води. До складу фітопрепарату входить 12 лікарських рослин (материнка, чорниця, м'ята, звіробій та ін.), які використовуються у нетрадиційній медицині самостійно або у вигляді різноманітних зборів для зниження рівня цукру в крові, та ряд макро- та мікроелементів (цинк, хром, ванадій, мідь, марганець, селен та ін.), які є компонентами складної фізіологічної системи та беруть участь у регуляції багатьох процесів в організмі. За результатами попередніх досліджень встановлено виражену гіпоглікемічну та гіполіпідемічну дію фітопрепарату "Глюкофіт" при цукровому діабеті в експерименті [12].

Мета даного дослідження полягала у вивченні показників гуморального імунітету за умов експериментального

ЦД та вплив на них фітопрепарату "Глюкофіт", що призначався у профілактичному та лікувальному режимі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на статевозрілих щурах вагою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію на повноцінному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Дослідження виконано відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001). Тварини були поділені на наступні групи: I – інтактний контроль, II – контрольна патологія – тварини, у яких викликали експериментальний ЦД підшкірним введенням розчину дексаметазону у дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб. Розвиток ЦД під впливом дексаметазону оцінювали шляхом визначення концентрації глюкози в крові щурів, отриманої з хвостової вени. Діабетиками вважали тварин, у яких рівень глікемії становив більше 12 ммоль/л. III група – тварини, яким на фоні введення дексаметазону у вказаній дозі, вводили 1 раз на день препарат "Глюкофіт" внутрішньшлунково за допомогою металевого зонду в дозі 10 мл/кг маси тіла впродовж 13 діб. Як препарат порівняння було обрано антидіабетичний збір "Арфазетин". Тварини IV групи на фоні введення дексаметазону у зазначеній дозі отримували збір "Арфазетин" внутрішньшлунково в дозі 10 мл/кг маси тіла протягом 13 діб. V і VI групи – тварини, які отримували після діагностованого ЦД препарат "Глюкофіт" та збір "Арфазетин" відповідно у вищевказаних дозах за наведеними методиками протягом 15 діб. VII групі тварин вводили фізіологічний розчин у вищевказаний спосіб протягом 15 діб після діагностованого ЦД, вони слугували контролем до V і VI дослідних груп.

Стан гуморального імунітету оцінювали за концентрацією сироваткових імуноглобулінів основних класів (Ig A, Ig M, Ig G) та циркулюючих імунних комплексів. Усі дослідження виконані за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Humalyser-2000 з використанням наборів реактивів "Human" (Німеччина). Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати дослідження свідчать про виражені порушення у гуморальній ланці імунітету за умов дексаметазонового ЦД.

У дослідних тварин групи контрольної патології спостерігалось збільшення рівнів Ig A, Ig M, Ig G та кількості ЦІК. Зокрема, концентрація Ig A зросла в 2,9 раза, Ig M – у 7, Ig G – у 1,4 раза відповідно, кількість ЦІК збільшилась у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) по відношенню до інтактних тварин (табл. 1).

Призначення тваринам досліджуваного фітопрепарату "Глюкофіт" та збору "Арфазетин" поряд із введенням дексаметазону протягом 13 діб приводило до зменшення проявів ураження імунної системи при дексаметазоновому діабеті. Більш виражений вплив мало профілактичне застосування фітопрепарату "Глюкофіт": концентрація Ig A зменшувалась в 2,1 раза, Ig M – у 5,6, Ig G – у 1,3 раза відповідно ( $p < 0,05$ ). Кількість ЦІК була меншою, порівняно з тваринами контрольної патології, на 59,8 %. У групі тварин, що отримували збір "Арфазетин" на фоні введення дексаметазону, рівні Ig A, Ig M і Ig G знизилися в 2, 5,8 і 1,3 раза відповідно, а кількість ЦІК – на 59,4 % ( $p < 0,05$ ).

У результаті призначення досліджуваних фітозасобів з лікувальною метою (після розвитку експериментального ЦД) у тварин V і VI груп спостерігалась позитивна динаміка показників гуморального імунітету по відношенню до контрольної патології, проте їх значення після зниження все ще вірогідно перевищували аналогічні показники інтактних тварин. Зокрема, у V і VI групах тварин концентрація імуноглобулінів класу A зменшилась на 35,4 ( $p < 0,05$ ) і 33,3 % ( $p > 0,05$ ), імуноглобулінів M – на 38,3 і 32,6 % ( $p < 0,05$ ) та імуноглобулінів G – на 15,8 ( $p > 0,05$ ) і 16,5 % ( $p < 0,05$ ), рівень ЦІК знизився на 39,8 і 20,9 % ( $p < 0,05$ )

Таблиця 1. Вплив фітопрепарату "Глюкофіт" та збору "Арфазетин" на показники гуморального імунітету за умов експериментального цукрового діабету (M±m)

Група тварин	Показник			
	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л	ЦІК, ум.од.
Інтактний контроль	0,33±0,02	0,25±0,03	3,05±0,22	29,17±1,23
Контрольна патологія	0,96±0,15*	1,75±0,24*	4,23±0,28*	85,50±1,92*
III група	0,45±0,05 #	0,31±0,05 #	3,25±0,24 #	34,33±1,25 #
IV група	0,48±0,05 #	0,30±0,06 #	3,32±0,26 #	34,75±1,19 #
V група	0,62±0,02 #	1,08±0,07 #	3,56±0,15	51,50±1,32 #
VI група	0,64±0,05	1,18±0,09 #	3,53±0,16 #	67,67±1,40 #
VII група	0,85±0,13*	1,59±0,18*	3,95±0,24*	79,88±2,18*

Примітки: 1. n=8 – кількість тварин у кожній групі;  
2. \* – вірогідно по відношенню до інтактного контролю (p<0,05) ;  
3. # – вірогідно по відношенню до контрольної патології (p<0,05).

відповідно по відношенню до тварин із цукровим діабетом.

Виявлені зміни показників гуморального імунітету у порівнюваних групах, на нашу думку, пояснюються коротким терміном призначення фітозасобів з лікувальною метою, адже лікування фітотерапевтичними препаратами рекомендовано проводити одно- або двомісячними курсами

Досліджувані показники VII групи тварин зазнавали деякого зниження по відношенню до показників контрольної патології, проте вірогідно перевищували аналогічні показники інтактних тварин.

Виходячи з отриманих даних, простежується більша ефективність фітопрепарату "Глюкофіт" порівняно зі збором "Арфазетин" щодо імуномодулюючої активності. Лікарські рослини, що входять до складу фітопрепарату "Глюкофіт", окрім гіпоглікемізуючої дії, мають здатність регулювати імунні процеси: розщеплюють імунні комплекси та інгібують утворення нових, збільшують функціональну активність макрофагів, Т-лімфоцитів, сприяють виробленню інтерлейкінів, стабілізують гуморальний імунітет [2, 11].

Згідно із сучасною класифікацією, есенціальними для імунної системи мікроелементами вважають залізо, йод, мідь, цинк, кобальт, хром, селен, молібден, марганець та літій [5]. Шість мікроелементів із цього ряду представлені у досліджуваному фітопрепараті "Глюкофіт" та беруть участь у регуляції імунологічної активності. Так, марганець входить до складу каталітичного центру супероксиддисмутази імуніцитів, селен виконує цю роль у глутатіонпероксидазі, цинк є конкурентним інгібітором Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-залежної ендонуклеази. Саме тому цинк виконує роль антиапоптозного фактора та розглядається як провідний мікроелемент у регуляції активності імунної системи [5, 11]. Відома фізіологічна роль цинку як антиоксиданта, що захищає клітину від перекисного окислення ліпідів, тобто від багатьох ускладнень ЦД. Крім того цинк та хром беруть участь у депонуванні та стабілізації молекули інсуліну, який модулює активність імуніцитів та інших інсулінзалежних клітин організму [3].

Технологія виготовлення фітопрепарату "Глюкофіт" надає йому стабільну у часі рідкокристалічну структуру, що забезпечує високу швидкість проникнення в органи і тканини організму та швидку взаємодію з ними компонентів фітопрепарату. Фітопрепарати розроблені на основі структурно впорядкованої води є ліотропними природними рідкими кристалами, що і визначає їх біологічну активність та найкращу сумісність із організмом людини [13].

**ВИСНОВОК** Таким чином, комплексний фітопрепарат "Глюкофіт" має виражені імуномодулюючі властивості за умов експериментального цукрового діабету, впливає на імунологічну ланку патогенезу і може бути рекомендований для тривалого лікування або профілактичного застосування при ЦД. Висока біодоступність, дешевизна рослинної сировини, низька токсичність роблять показаним застосування фітопрепарату в умовах дисбалансу метаболічних та виснаження адаптаційних систем організму.

#### Література

1. Бродяк І.В., Барська М.Л., Сибірна Н.О. Апоптоз імунокомпетентних клітин крові при цукровому діабеті 1 типу // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 2 (32). – С. 22-25.
2. Ганич О., Ганич Т. Фітотерапія захворювань імунної системи // Природа лікує. – 1996. – № 1. – С. 6-7.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. –К.: Здоров'я, 1998. –320 с.
4. Ефимов А.С., Таджиева Д.Ч., Пишель И.Н. Иммунные механизмы развития диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии. – 2000. –Т. 46, № 5. – С. 6-9.
5. Зубкова С.М. Механизмы иммуномодулирующей активности микроэлементов минеральных вод // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – № 1. – С. 3-8.
6. Лапчинська І.І., Стефанюк М.Ф. Жирова тканина як ендокринний орган: роль в патогенезі ішемічної хвороби серця та інсуліннезалежного цукрового діабету // Лікарська справа. – 2002. – № 8. – С. 36-39.
7. Маньковский Б.Н. Профилактика сахарного диабета и его осложнений: достижения и перспективы //Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С. 10-12.
8. Мохорт Т.В., Мельнов С.Б., Горанов В.А. Апоптоз – роль в развитии сахарного диабета типа I // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 8-13.
9. Попова В., Маньковский Б., Зак К. Прогнозирование возникновения сахарного диабета 1 типа // Доктор. – 2003. – № 5. – С. 13-15.
10. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 328 с.
11. Чеман І.С. Клінічна фітотерапія. – К.: Видавництво А.С.К., 2003. – 552 с.
12. Шманько В.В., Мерецький В.М. Ефективність застосування структурно-впорядкованого фітопрепарату як гіпоглікемічного засобу // Сборник статей научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы нутрициологии. Роль биологически активных пищевых добавок в обеспечении здоровья населения" - Дніпропетровськ, 2004. - С. 148-150.
13. Штрубе Ю., Штольц П. Электромагнитные структурные отображения (EMSA) как действие принципа передачи информации при потенцировании лекарств // Биологическая терапия. – 2001. – № 1–С 5-13.
14. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green et al. // Diabet. Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047-1053.

Волошин П.В., Пашковська Н.В., Пашковський В.М., Маковіччук А.А.  
**ДИФЕРЕНЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ТИПУ**

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, Буковинський державний медичний університет

**ДИФЕРЕНЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО ТИПУ** – Ретроспективно проаналізовано 333 випадки виникнення гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет з метою встановлення особливостей їх клінічного перебігу у цієї категорії пацієнтів. Наведені дані щодо диференційних особливостей структури гострих цереброваскулярних порушень, їх характеру та локалізації. Проведений диференційований аналіз основних клінічних варіантів існуючих неврологічних синдромів, встановлено характерні особливості клінічного перебігу з урахуванням характеру та локалізації пошкодження, визначено ступінь прояву та співвідношення вогнищевих і загальномоозкових синдромів.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ТИПА** – Ретроспективно проаналізовано 333 случая острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом с целью установления особенностей их клинического течения у этой категории пациентов. Приведены данные относительно дифференциальных особенностей структуры острых цереброваскулярных нарушений, их характера и локализации. Проведен дифференциальный анализ основных клинических вариантов существующих неврологических синдромов, установлены характерные особенности клинического течения с учетом характера и локализации повреждения, определена степень проявления и соотношения очаговых и общемозговых синдромов.

**DIFFERENTIAL PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF ACUTE CEREBRAL STROKES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN DEPENDENCE ON ITS TYPE** – 333 cases of cerebral strokes in patients with diabetes mellitus have been analyzed to establish the peculiarities of their clinical course in this category of the patients. The data concerning differential peculiarities of the structure of these cerebrovascular disorders, their character and localization are adduced. The differential analysis of basic clinical variants of known neuropathological syndromes has been conducted, the typical features of the clinical course considering the character and localization of damage have been determined, the degree of manifestation and correlation of focal and general cerebral neurological syndromes have been detected.

**Ключові слова:** гострі порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, фактори ризику.

**Ключевые слова:** острые нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет, факторы риска.

**Key words:** acute cerebral strokes, diabetes mellitus, risk factors.

**ВСТУП** Медико-соціальне значення проблеми судинних захворювань нервової системи визначається їх питомою часткою у структурі захворюваності та смертності населення, високими показниками первинної інвалідності. Щорічно у світі відбувається близько 15 млн. випадків інсульту, з них більше 1 млн. – у європейських країнах. Не менш актуальна ця проблема в Україні, де щорічно протягом останніх 5 років трапляється від 100 до 130 тис. нових випадків мозкових інсультів [1].

Загальновідомо, що цукровий діабет (ЦД), особливо типу 2, є одним з основних чинників виникнення мозкових інсультів [2, 3]. Встановлено, що загальними факторами ризику розвитку всіх судинних ускладнень за інсулінонезалежного ЦД є гіперглікемія, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія [6]. Водночас відомо, що механізм церебральних уражень за ЦД типу 1 ризниється від такого за ЦД типу 2 [5]. Проте дані літератури щодо диференційних особливостей перебігу гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) залежно від типу ЦД поодинокі, багато аспектів цього питання залишилися поза увагою дослідників.

**Мета дослідження**

Вивчення особливостей клінічного перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет залежно від його типу.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Проведений ретроспективний аналіз 333 медичних карт стаціонарних хворих, що перебували на лікуванні у неврологічному відділенні 3-ї міської клінічної лікарні м. Чернівці впродовж 2003-2005 років. Об'єктом дослідження слугували медичні карти пацієнтів, яким був встановлений діагноз ГПМК, що виникло на фоні ЦД. За ЦД обох типів, окрім диференційних особливостей характеру ГПМК, вивчалися такі показники, як локалізація пошкодження магістральних артерій головного мозку, аналізувалися особливості рухових, мовних порушень, стану свідомості, а також розподілу основних симптомів залежно від локалізації ішемічного інсульту.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Впродовж 2003-2005 років у неврологічному відділенні 3-ї міської клінічної лікарні м. Чернівці було проліковано 333 хворих з ГПМК, яке виникло на фоні ЦД. У 46 пацієнтів був встановлений ЦД типу 1, у 287 – типу 2. Аналіз історій хвороб показав, що в структурі ГПМК (таблиця 1) у пацієнтів з ЦД переважав ішемічний інсульт. Його питома вага для хворих на ЦД обох типів була приблизно однаковою і складала близько 80%. Слід зауважити, що отримані результати щодо частоти ішемічних інсультів в структурі ГПМК є вищими за літературні дані відносно відповідного показника у пацієнтів без ЦД. Так, за результатами мультицентрових досліджень, співвідношення ішемічних і геморагічних інсультів становить відповідно 80-85% і 15-20% [1].

Друге місце посіли пацієнти з транзиторними ішемічними атаками, причому їх питома частка була дещо більшою за ЦД типу 2. Слід відмітити, що частота геморагічних інсультів у хворих на ЦД типу 1 перевищувала відповідний показник хворих на ЦД типу 2, що вказує на менше значення у розвитку ГПМК для цієї категорії пацієнтів церебрального атеросклерозу.

ГПМК було повторним для 34,8% хворих на ЦД типу 1 та для 36,6% пацієнтів з ЦД типу 2. Частота летальності внаслідок ГПМК у хворих на ЦД типу 1 була набагато вищою (19,6%), порівняно з відповідним показником пацієнтів, що страждали на ЦД типу 2 (7,3%). Це, на нашу думку, можна пояснити більш тяжким перебігом ЦД та вищою питомою часткою геморагічних інсультів за ЦД типу 1.

Аналіз випадків ішемічного інсульту залежно від типу ЦД проводився згідно з ураженням басейнів кровопостачання основних артерій головного мозку (таблиця 2). За локалізацією мозкового інсульту частіше відзначалися інфаркти в басейні сонних артерій (64%), ніж у вертебро-базиллярній системі. З них середня мозкова артерія уражалася в 63%, передня мозкова – в 1%, задня мозкова – в 9,7%, хребетна та основна – в 26,3% випадків.

Слід відмітити, що за ЦД частота розвитку ішемічного інсульту у вертебро-базиллярному басейні складала 36% і майже удвічі перевищувала аналогічний літературний показник (14%) у пацієнтів без ЦД [1]. У хворих на ЦД типу 1 питома частка уражень вертебро-базиллярного басейну була особливо високою і сягала 46,3% (проти 34,3% за ЦД типу 2). На думку С.М.Вінничука та М.М.Прокопів [1], розподіл частоти інфарктів у каротидній і вертебро-базиллярній системі визначається особливостями еволюційного розвитку: передня (каротидна) судинна система головного мозку еволюційно молодша, ніж задня – вертебро-базиллярна.

Відзначається переважання локалізації інфаркту в лівій півкулі головного мозку, особливо в басейні середньої мозкової артерії. Можливо, це можна пояснити анатомічними

Таблиця 1. Характеристика ГПМК залежно від типу ЦД

Характер ГПМК	Тип 1	Тип 2
Характер ГПМК:		
▪ транзиторна ішемічна атака	3 6,5%	22 7,7%
▪ гостра гіпертензивна енцефалопатія	-	3 1,0%
▪ ішемічний інсульт	41 89,1%	259 90,3%
▪ геморагічний інсульт	2 4,4%	3 1,0%
Яке ГПМК за порядком:		
▪ перше	30 65,2%	182 63,4%
▪ повторне	16 34,8%	105 36,6%
Кількість летальних наслідків	9 19,6%	21 7,3%

Таблиця 2. Локалізація пошкодження магістральних артерій головного мозку за ішемічного інсульту залежно від типу ЦД

Групи хворих	К-ть випадків ішемічного інсульту	Локалізація пошкодження						
		басейн внутрішньої сонної артерії				вертебро-базиллярний басейн		
		середня мозкова артерія		передня мозкова артерія		задня мозкова артерія		хребетні та основна артерії
права	ліва	права	ліва	права	ліва			
ЦД типу 1	41	10 24,4%	12 29,3%	-	-	2 4,9%	3 7,3%	14 34,1%
ЦД типу 2	259	54 20,8%	113 43,6%	1 0,4%	2 0,8%	11 4,2%	13 5,1%	65 25,1%
Всього	300	64 21,3%	125 41,7%	1 0,3%	2 0,7%	13 4,3%	16 5,4%	79 26,3%

особливостями лівої та правої сонних артерій, більш частою емболізацією лівої сонної артерії, яка відходить безпосередньо від дуги аорти. Водночас у хворих на ЦД типу 1 ця перевага була меншою. Так, у цієї категорії пацієнтів питома частка випадків інфарктів в басейні лівої мозкової артерії складала 29,3%, правої – 29,3%, тоді як серед пацієнтів з ЦД типу 2 ці показники сягали 43,6% та 20,8% відповідно. Відповідно, за інсулінозалежного цукрового діабету, порівняно з інсулінонезалежним, частота ішемічних інсультів у вертебро-базиллярному басейні була більшою.

Серед 5 геморагічних інсультів 3 належали до внутрішньомозкових та 2 до субарахноїдальних. Внутрішньомозкові геморагії за локалізацією пошкодження головного мозку мали змішаний характер.

У клінічній картині інфаркту мозку за ЦД обох типів на перший план виступали вогнищеві симптоми, характер яких визначався локалізацією пошкодження. Вивчення ступеня рухових порушень (таблиця 3) у осіб з інфарктом мозку показало, що найчастіше часто вони проявлялися геміпарезом (в 82,6% випадків за ЦД типу 1 та в 86,9% за ЦД типу 2), рідше – геміплегією. Слід зауважити, що питома частка геміплегій була дещо більшою у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет.

Афазія частіше виникала у пацієнтів, що страждали на ЦД типу 2, переважали її коркова сенсорна та моторна форми.

Порушення свідомості різного ступеня прояву розвивалося у хворих на ЦД обох типів приблизно з однаковою частотою, проте були більш глибокими у випадках інсулінонезалежного ЦД.

Аналіз історій хвороб показав, що клінічна картина геморагічного інсульту при первинному огляді практично не залежала від локалізації крововиливів і проявлялася приблизно однаково у всіх пацієнтів, поєднанням загально-

мозкових та вогнищевих симптомів. Поширеність вогнища крововиливу визначало ступінь прояву вогнищевих симптоматики.

Порушення свідомості різного ступеня виникало у всіх хворих на геморагічний інсульт. При вивченні рухових та мовних порушень було встановлено, що із 5-ти пацієнтів з цим типом ГПМК у 2-х відмічався геміпарез, у 3-х – геміплегія. У 2-х хворих відмічалась тотальна, у 1-го – змішана афазія. Незначна кількість випадків не дозволила провести диференційний аналіз розбіжностей клінічної картини геморагічного інсульту залежно від типу ЦД.

Таким чином, проведений аналіз клініко-неврологічної картини перебігу ГПМК у хворих на ЦД дав можливість визначити диференційні особливості клінічного перебігу ГПМК залежно від типу ЦД, встановити основні клінічні варіанти існуючих неврологічних синдромів, характерні особливості клінічного перебігу з урахуванням характеру та локалізації пошкодження, визначити ступінь прояву та співвідношення вогнищевих і загальнономозкових неврологічних синдромів.

Отримані результати можна пояснити відмінностями у характері ураження ЦНС при різних типах ЦД. Так, в генезі їх розвитку за ЦД типу 1 домінують метаболічні порушення, зумовлені феноменом глюкозотоксичності. Сюди також слід віднести часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани у цієї категорії хворих. При ЦД типу 2 до метаболічних уражень частіше приєднуються макросудинні, які перебігають за типом атеросклерозу церебральних судин [5].

**ВИСНОВКИ 1.** Гострі порушення мозкового кровообігу частіше розвиваються у хворих на цукровий діабет типу 2 і відрізняються вищою питоною часткою ішемічних інсультів порівняно із загальнопопуляційними показника-

Таблиця 3. Характеристика рухових, мовних порушень, свідомості за ішемічного інсульту залежно від типу ЦД

Клінічні прояви	Цукровий діабет типу 1	Цукровий діабет типу 2
Рухові порушення		
▪ геміпарез	34 82,9%	225 86,9%
▪ геміплегія	7 17,1%	32 12,1%
▪ тетрапарез	-	1 0,5%
▪ тетраплегія	-	1 0,5%
Афазія	5 9,8%	58 22,4%
▪ тотальна	1 2,4%	19 7,3%
▪ змішана	-	6 2,3%
▪ коркова сенсорна	3 7,3%	22 8,5%
▪ коркова моторна	1 2,4%	8 3,1%
▪ амнестична	-	3 1,2%
Порушення свідомості	29 70,7%	180 69,5%
▪ оглушення помірне	25 61,0%	145 56,0%
▪ оглушення глибоке	1 2,4%	4 1,5%
▪ сопор	1 2,4%	15 5,8%
▪ помірна кома	2 4,9%	14 5,4%
▪ глибока кома	-	2 0,8%

ми. Питома частка геморагічних інсультів є більшою за цукрового діабету типу 2. Частота летальних наслідків є вищою за цукрового діабету типу 1.

2. У хворих на цукровий діабет типу 1, порівняно із пацієнтами з цукровим діабетом типу 2, частота розвитку ішемічних інсультів у вертебро-базиллярному басейні є вищою. Переважання локалізації інфаркту в лівій півкулі головного мозку, особливо в басейні середньої мозкової артерії, більш помітне за цукрового діабету типу 2.

3. Тяжкість рухових порушень, частота афазій, глибина порушень свідомості є більш істотною за цукрового діабету типу 2.

#### Література

1. Вінничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. – К.: Наукова думка. – 2006. – 288 с.
2. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение // Журн. практик. врача. – 2003. - №1. – С.27-32.
3. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Міжн.неврол.журн. – 2005. - №4. – С.29-34.
4. Функціональний стан центральної нервової системи та нирок при ендокринопатіях / В.П.Пішак, Н.В.Пашковська, О.А.Оленович та ін. За ред. В.П.Пішака. – Чернівці: Медуніверситет, 2007. – 220 с.
5. Najarian R.M., Sullivan L.M., Kannel W.B. Metabolic Syndrome Compared With Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Stroke The Framing and Offspring Study // Arch. Intern. Med. – 2006. – № 166. – P. 106-111.

Дем'яненко В.В., Шкільна М.І.

### ЛЯМБЛИОЗ: ОЦІНКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЛЯМБЛИОЗНОЇ ІНВАЗІЇ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЛЯМБЛИОЗ: ОЦІНКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЛЯМБЛИОЗНОЇ ІНВАЗІЇ – Наведено аналіз клініко-діагностичної інформативності існуючих методичних підходів до діагностики лямблійозної інвазії. Дається обґрунтування доцільності вдосконалення мікроскопічного паразитологічного аналізу, зокрема на основі люмінесцентних методів.

ЛЯМБЛИОЗ: ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ – Представлен анализ клинико-диагностической информативности существующих методических подходов к диагностике лямблиозной инвазии. Приводится обоснование целесообразности совершенствования микроскопического паразитологического анализа, в частности на основе люминесцентных методов.

LIAMBLIOS: FEATURES OF DIAGNOSTICS OF GIARDIA INTESTINALIS INVASION – The analysis of the clinico-diagnostic informing of existent methodical approaches to diagnostics of Giardia intestinalis invasion is presented. It's given the proving of expediency of perfection of microscopic parasitological analysis, in particular, on the basis of luminescent methods.

**Ключові слова:** лямблійозна інфекція, діагностика, методи паразитологічного аналізу.

**Ключевые слова:** лямблиозная инфекция, диагностика, методы паразитологического анализа.

**Key words:** Giardia intestinalis infection, diagnostics, methods of parasitological analysis.

**ВСТУП** Лямбліоз залишається актуальною проблемою охорони здоров'я багатьох країн. За даними експертів ВООЗ, щорічно лямбліозом заражаються близько 200 млн. осіб, із яких клінічно захворювання проявляється лише у 500 тис. [1]. Тобто всього в 0,25 % заражених захворювання проявляється клінічно, що з очевидністю вказує на недостатній рівень діагностичного забезпечення патології. І хоч збудником лямбліозу є паразит *Giardia lamblia* або *Giardia intestinalis* (Protozoa: Diplomonadida) з характерними морфологічними ознаками, виявлення його в організмі є достатньо складним у методичному відношенні.

Трудність діагностики лямбліозу полягає у переважно неспецифічному характері клінічних проявів захворювання. Не випадково серед клінічних форм його перебігу, окрім гострої та хронічної, виділяють безсимптомну форму [7]. Так, гостра форма лямбліозу супроводжується втратою апетиту, нудотою, діареєю, блюванням, "безпричинною" алергічною висипкою на шкірі. Тривалість цієї форми короткочасна, швидко наступає спонтанне ви здоровлення [10]. Довготривала персистенція лямблій при хронічній формі частіше зустрічається у осіб із порушенням резистентності слизової оболонки кишки: як специфічної, так і неспецифічної природи [1]. Для хронічного перебігу лямбліозу характерними є помірні болі та вздуття живота, нудота, зниження апетиту; поява алергічної висипки з наступним доводготриивалим атопічним дерматитом і повторними кропив'янками [8]. Проте, напевно чи варто віднести до специфічних ознак зміни зі сторони шкірних покривів. Так, шкіра у дітей з лямбліозом переважно бліда з темнуватими плямами на шиї та бокових поверхнях живота, суха на розгинальних поверхнях рук та ніг [3].

Очевидно, саме з цим пов'язана актуальність проблеми лямбліозу у осіб з алергічними захворюваннями: згідно із аналізом сучасних даних, у дітей з атопічним дерматитом у 69% випадків знайдено лямблії, а в 16% — ентеробіоз та аскаридоз [2]. Усе це вказує на те, що лямбліоз необхідно запідозрювати при наявності захворювань шлунково-кишкового тракту з частими загостреннями, особливо, при появі симптомів інтоксикації та вегетативних порушень, появи невизначених за походженням алергічних висипань [4].

Отже, аналіз особливостей клінічного перебігу лямбліозної інвазії беззастережно вказує на необхідність подальшого вдосконалення методів лабораторного аналізу, як паразитологічного, так і клініко-імунологічного. Слід зазначити, що серодіагностика, спрямована на виявлення антитіл до антигенів лямблій у сироватці крові без проведення паразитологічного дослідження на виявлення збудника у фекаліях та дуоденальному вмісті не є прямим доказом інфекції, оскільки антитіла з'являються не відразу і визначаються лише протягом деякого часу від (до 1,5 року) після елімінації. До того ж, серологічний метод часто приводить до гіпердіагностики та, відповідно, до необґрунтованого призначення специфічного лікування [9]. Виявлення специфічного лямбліозного антигену в пробах фекалій вважається на сьогоднішній день чутливим та перспективним методом діагностики лямбліозу, проте широке застосування доцільне лише при проведенні епідеміологічних досліджень [6].

Традиційно, основним методом паразитологічного дослідження залишається мікроскопія біологічного матеріалу від пацієнта з підозрою на лямбліоз. Поширення дістали методики, спрямовані на попереднє зосередження збудників у дослідному матеріалі. Зокрема, методикою формалін-ефірного осадження та флотації тіл паразитів у пробах фекалій та дуоденального вмісту досягають підвищення точності мікробіологічного дослідження. В щільних

оформлених фекаліях знаходять лише цисти, тоді як у напівформлених та рідких — вегетативні форми лямблій. Останні також виявляють у дуоденальному вмісті [5]. За методикою так званого "золотого стандарту" збагачення матеріалу тілами паразитів досягають центрифугуванням водної суспензії фекалій з наступною мікроскопією осаду. Однак чутливість методики становить 76-90%. У 10-15% пацієнтів інвазія лямблій не діагностується взагалі або встановлюється лише після багаторазових досліджень проб фекалій [10]. До того ж, при центрифугуванні дослідного матеріалу вегетативні форми лямблій зазнають різного ступеня деформацій, аж до повної руйнації їх тіл, що негативно впливає на остаточний висновок паразитологічного аналізу.

Значні резервні можливості закладені в методі люмінесцентно-мікроскопічного аналізу, який дозволяє вести дослідження живих паразитів. Індукована світлом у полі зору мікроскопу люмінесценція тіл лямблій зумовлена, головним чином, наявністю в їх структурі макромолекул нуклеїнових кислот, якими заповнені ядра одноклітинних паразитів — вегетативних форм та цист [11]. Особливої яскравості набуває світіння клітин збудників при застосуванні флуорохромних барвників — зондів, наприклад, акридину оранжевого за методикою вторинної люмінесценції [12]. За характерним світінням ДНК клітинних ядер встановлюють наявність у мікропрепараті поодиноких збудників, їх форму та ступінь деформації внаслідок лікування або впливу певних факторів імунітету макроорганізму.

Ще більш перспективним слід вважати мікроскопічний аналіз біологічного матеріалу за методикою поляризаційної флуоресценції, оскільки остання як фізичний процес відображає фазові процеси у таких макромолекулярних сполуках як ДНК і РНК, естери холестерину та ін. в силу належності їх до структур з рідкокристалічними властивостями. Значною методичною перевагою паразитологічного аналізу на основі поляризаційної флуоресценції є можливість зіставлення візуальної картини мікрооб'єктів у полі зору препарата як у поляризованому, так і неполяризованому світлі (рис.1-3).

На особливу увагу заслуговує те, що методика поляризаційної флуоресценції, зокрема, визначення її спектрального складу, забезпечує не тільки можливість ідентифікації збудника, але й дозволяє оцінювати біоенергетичний потенціал окремо взятого одноклітинного паразита та його зміни в результаті впливу засобів протипаразитарної терапії.

Перспективність такого методичного підходу доведена в ряді досліджень останніх років, зокрема, при вивченні здатності лямблій протистояти дії оксидників різного ґенезу завдяки наявній власній потужній антиоксидній системі [13,14].

**ВИСНОВКИ** 1. Діагностика лямбліозної інфекції ґрунтується на засадах визначення клінічних ознак захворювання при зіставленні їх з даними дослідження за високоточними методиками паразитологічного аналізу.

2. Перспективними щодо клініко-діагностичного процесу при протозойних інвазіях, перш за все *Giardia intestinalis* (*Giardia lamblia*), слід визнати люмінесцентні методи дослідження, зокрема на принципових засадах поляризаційної флуоресценції.

#### Література

1. Авдюжина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В., и др. Лямблиоз: Учебное пособие. — М.: РМАПО, 2003. — 32 с.
2. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Проблемы диагностики и лечения лямблиоза у детей // Педиатрия. — 2003. — №4. — С. 23-27.
3. Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы. — М., 2002.
4. Зрячкин Н.И., Цеха Ю.С., Гроздева Т.Ю., Гузеева Г.В. Лямблиоз у детей. Методические рекомендации. — Саратовский государственный медицинский университет, 2002. — 24 с.

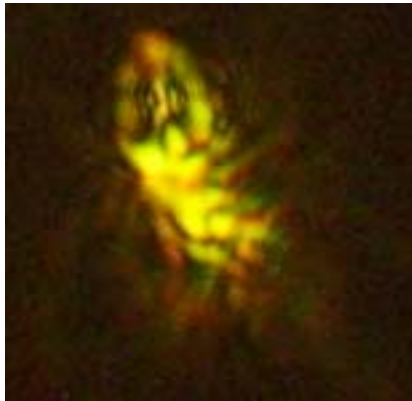


Рис.1. Поляризаційна флуоресценція лямблій *Giardia intestinalis*: 10x20

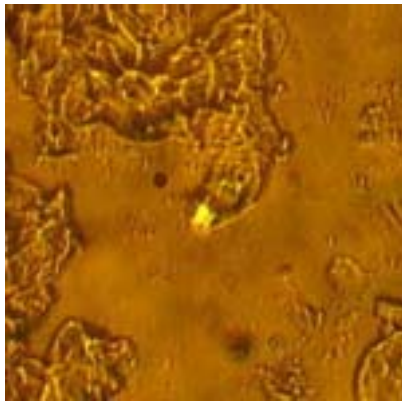


Рис.2. Візуалізація збудника у частково поляризованому світлі: 8x15



Рис.3. Той же препарат при повній поляризації світла: 8x15

5. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т.4, №5. – С. 30-34.

6. Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и аллергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, 2003; 5-21.

7. Райните-Аудинене А.Б. Основные клинические синдромы и функциональное состояние печени при лямблиозе у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук 1969; 5-18.

8. Сальникова С.И. Лямблиозная инвазия у детей // Медицинская сестра. – 2006. – №7. – С. 13-15.

9. WHO Expert Committee. Intestinal protozoan and helminthic infections // WHO Tech. Rep. Ser. – 1981. Vol. 58. – P. 666-671.

10. Wolfe M.S. Clinical symptoms and diagnosis by traditional methods. Meyer E.A. eds. // Giardiasis. – 1990. – P. 175-185.

11. Russell Connally, Duncan Veal, James Piper /High resolution detection of fluorescently labeled microorganisms in environmental samples using time-resolved fluorescence microscopy // FEMS Microbiology Ecology. – 2002. – Vol. 41, № 3. P. 239-245.

12. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. М: Наука, 1978. – 209 с.

13. Biagini G.A., Suller, M.T.E., Finlay B.J., Lloyd D. Oxygen uptake and antioxidant responses of the free-living diplomonad Hexamita sp. // J. Eukaryot. Microbiol. – 1997. – Vol. 44. – P. 447-453.

14. Lloyd D., Harris, J.C., Maroulis S., Biagini G.A., Wadley R.B., Turner M.P., Edwards M.R. The microaerophilic flagellate Giardia intestinalis: oxygen and its reaction products collapse membrane potential and cause cytotoxicity. Microbiology. // 2000. Vol. 146. – P. 3109-3118.

Мальчевська Т.Й.

### ЦИРКАДНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ЦИРКАДНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ – При аналізі ДМАТ у обстежених нами хворих на 10 добу ГІМ привертає увагу те, що на фоні низької варіабельності АТ і показників добових індексів АТ відмічається підвищення показників швидкості ранкового підвищення ДАТ у цієї групи пацієнтів на фоні нормотензії. У той час, як в групі стабільної ІХС із АГ вищими були добові САТ і середній АТ, індекс навантаження часом.

ЦИРКАДНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – При анализе СМАД у обследованных нами больных на 10 сутки ОИМ обращает внимание, то что на фоне низкой вариабельности АД и показателей суточных индексов АД отмечается повышение скорости утреннего подъема ДАД в этой группе пациентов на фоне нормотензии. В то время, как в группе стабильной ИБС с АГ выше были суточные САД и среднее АД, индекс нагрузки временем.

CIRCADIAN VARIABILITY OF BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE – We observed the differences in profile of diurnal blood pressure in hypertensive patients at acute myocardial infarction (AMI) compared to patients with stable angina pectoris. Rate morning elevation of diastolic blood pressure increased in patients with AMI, but higher daily systolic blood pressure (BP), average BP and HIdx were in the group of patients with stable angina pectoris in hypertensive patients.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, добовий моніторинг артеріального тиску, артеріальна гіпертензія, гострий коронарний синдром.

Світового визнання і найбільшого поширення набув ме-

тод вимірювання АТ із сторічною історією, запропонований військово-польовим хірургом М.С. Коротковим. Однак з часу відносно недавнього впровадження в клінічну практику методу добового вимірювання артеріального тиску (ДМАТ) науковий і практичний інтерес викликають порушення циркадного ритму АТ, і, зокрема, формування його добових типів: dipper, non-dipper, night-peaker і over-dipper [1, 2]. Дослідження останніх років впевнено доводять прогностичне значення недостатнього зниження АТ під впливом артеріальної гіпертензії у формуванні уражень організму, підвищення ризику її грізних ускладнень – інфаркту міокарда (ІМ), мозкового інсульту і раптової смерті [3,5,6], проте причинні фактори, які обумовлюють порушення добового ритму АТ, залишаються нез'ясовані, через що можливості корекції цих змін обмежені. Лише у поодиноких дослідженнях із включенням незначної кількості пацієнтів намагалися вивчати добові коливання АТ у пацієнтів із ГІМ із та без супутньої артеріальної гіпертензії (АГ). Неоднозначність отриманих результатів не надала переконливих доказів про зв'язок добових коливань АТ із несприятливим перебігом ГІМ. Окремими дослідженнями пропонуються значення показників ДМАТ, які асоціюються із ускладненим перебігом ГІМ. Як відомо, у половини пацієнтів із ІМ зустрічається АГ, а у однієї третини пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) та супутньою АГ трапляються повторні ІМ. Останнім часом встановлений чіткий

зв'язок між добовими коливаннями АТ і частотою виникнення гострого порушення мозкового кровообігу [20].

Артеріальному тиску, як і всім фізіологічним параметрам організму, властиві коливання (варіабельність), які виявляються лише при ДМАТ. Отримані дані щодо особливостей варіабельності АТ та його добових коливань у післяінфарктному періоді є неоднозначними. На сьогодні підвищену варіабельність АТ, незалежно від його середніх величин розглядають як фактор ризику ураження органів-мішеней [3, 7, 10, 19] і розвитку ускладнень у пацієнтів із АГ. Таким чином, негативний вплив на стан органів-мішеней чинить не тільки підвищений АТ, але і АТ з високою варіабельністю. За даними деяких авторів, наявність гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ГІМ може супроводжуватися зростанням варіабельності діастолічного АТ [5, 6]. Із високою варіабельністю АТ пов'язують несприятливий перебіг ІМ у жінок. [4, 21]. Варіабельність АТ може бути розрахована за добу, чи за період день-ніч. Варіабельність АТ вважається підвищеною, якщо вона перевищує нормальні показники хоча б за один період часу [3]. Більшість хворих на АГ мають високу варіабельність АТ.

На сьогодні залишається не вивченою добова динаміка АТ у хворих на ГІМ, деякі автори вказують на наявність у них монофазної кривої АТ впродовж доби, без достатнього зниження в нічний час, натомість розвиток системної гіпертензії несе не менш потенційний ризик виникнення ішемії у життєво-важливих органах. За даними Фремінгемського епідеміологічного дослідження, максимальна частота випадків раптової смерті припадає на період з 7 до 9 години ранку, а ризик раптової смерті в цей піковий період в середньому на 70 % вищий, порівняно з іншим часом доби [7-9,13]. Як відомо, найбільш вагомими предикторами несприятливого прогнозу хворих на ГІМ є: наявність минулої ішемії міокарда, зниження скоротливої здатності лівого шлуночка і електрична нестабільність міокарда [2]. Дані про вплив артеріальної гіпертензії на прогноз після перенесеного інфаркту міокарда залишаються суперечливими. Найінформативнішими параметрами в ураженні органів-мішеней при гіпертонічній хворобі, крім добового індексу, вважаються час і швидкість ранкового підвищення АТ [3]. Збільшення швидкості ранкового підвищення АТ (ШРПАТ) розглядається як пусковий механізм послідовних нейрогуморальних гемодинамічних змін, які призводять до серцево-судинних катастроф. Отже, початок розвитку ІМ і гострого порушення мозкового кровообігу має певну закономірність на протязі доби зі значним піком в час ранкового пробудження [3-9,14-16,19,20] і це, безперечно, має певний зв'язок із АТ. Ось чому **метою** нашої роботи стало вивчення добового профілю АТ у пацієнтів із різними формами ІХС, асоційованої АГ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** Нами обстежено 55 пацієнтів із ІХС, за умов як стабільного її перебігу, так і при дестабілізації на тлі тривало існуючої АГ. Причому 25 пацієнтів перенесли в минулому ІМ, решта поступили у клініку ДКЛ №2 м. Києва до відділення реанімації із гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST. Діагноз Q-ІМ встановлювали відповідно до вимог Європейського товариства кардіологів (2003) щодо визначення і лікування ГІМ з підйомом сегмента ST. Діагноз стабільної стенокардії встановлювали на основі Керівництва американського товариства кардіологів (2002) та Керівництва європейського товариства кардіологів (2006) [17,18]. В середньому, анамнез артеріальної гіпертензії склав  $7,3 \pm 0,7$  року. Серед обстежених було 41 чоловік і 14 жінок, віком  $60 \pm 9,9$  роки. Всі хворі до початку дослідження отримували однотипну гіпотензивну терапію ( $\beta$ -адреноблокатори, ІАПФ). На 10 добу захворювання проводили добове біфункціональне монірування АТ (ДМАТ) і ЕКГ системою "Инкарт-4000", Санкт-Петербург. В добовому профілі АТ розраховували наступні показники: середні значення САТ

за добу, САТ день (САТд), ніч (САТн) і середні значення ДАТ – відповідно ДАТдоба, ДАТд, ДАТн, варіабельність АТ (для САТ – ВСАТд, ВСАТн.), варіабельність АТ (для ДАТ – ВДАТд, ВДАТн) як стандартне відхилення від відповідних середніх показників АТ. Навантаження тиском оцінювали за індексом часу (ІЧ) як відсоток величин АТ вище  $140/90$  мм рт. ст, вдень і  $120/80$  мм рт. ст. вночі. Добовий індекс (ДІ), характеризував добовий ритм:  $DI = (AT_d - AT_n \times 100 \%)$ ; АТд, відповідно для САТ і ДАТ. Ранкове підвищення оцінювали за показниками: величиною ранкового АТ, визначеною за різницею між максимальним і мінімальним АТ в період з 4 до 10 годин (а також за швидкістю підвищення АТ в ранкові години (відношення величини ранкового підвищення АТ / тривалості підвищення АТ). Холтерівське монірування давало можливість одночасної оцінки циркадних змін сегмента ST, диференціації його хвилястих ішемічних змін на тлі підвищених цифр АТ, епізодів істинної больової і безбольової ішемії та пов'язаних з ними життєвозагрожуючих порушень ритму.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ** Серед обстежених у 9 пацієнтів з групи ІМ і у 8 з групи стабільної ІХС відмічався збереженим добовий ритм АТ (ДІ більше 10 %, але менше 20 %) – тип «*dipper*», у 12 пацієнтів з групи ІМ та 13 – з групи ІХС зареєстроване недостатнє зниження нічного АТ (ДІ нижче 10 %) – тип «*non-dipper*», 6 пацієнтів у групі ІМ та 7 з групи ІХС мали ознаки нічної артеріальної гіпертензії (ДІ нижче 0 %) – тип «*night-peaker*». Тобто групи були зіставні за добовим профілем АТ. Добовий індекс був менше 10 % і в середньому склав, по групах, 4,4 % і 5,1 % для САТ та для ДАТ, відповідно, 9,4 % і 5,1 %. При аналізі ДМАТ на 10 добу ГІМ привертають увагу нижчі показники добового індексу для систолічного і діастолічного АТ. Наближаючись до показників норми, дещо нижчою є варіабельність АТ у цієї категорії пацієнтів. Відмічається при моніруванні відсутність підвищення АТ у пацієнтів із ГКС та АГ в анамнезі. Міжгрупова відмінність у показниках ДМАТ у пацієнтів з різними формами ІХС представлена у табл. 1.

Як видно з таблиці, міжгрупова відмінність абсолютних значень параметрів САТ і ДАТ як впродовж доби, так і в активний і пасивний періоди була вищою у групі пацієнтів із стабільною ІХС. Так, найвищим, – на 29,2 % ( $p < 0,01$ ) був рівень середнього АТ впродовж доби у групі хворих на стабільну ІХС; в цій групі однаковим був відсоток підвищення САТ – на 15% ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,003$ ) порівняно із 2 групою, впродовж доби виявились достовірно вищими цифри максимального АТ і добового САТ. Міжгрупова різниця САТ і ДАТ вдень і САТ вночі виявилась майже однаковою і превалювала в групі стабільної ІХС відповідно на 10,5 % і 11 % ( $p > 0,05$ ). Впродовж доби ДАТ у 1 групі на 9,3 % ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідний показник 2 групи, дещо стиралась міжгрупова відмінність за рівнем ДАТ вночі, який лише на 6,5% ( $p > 0,05$ ) превалював в 1 групі і це не мало ознак достовірності. Відмічались відхилення середньодобових значень ІЧ гіпертензії від нормативних значень, як для САТ, так і для ДАТ у 1 групі пацієнтів. Натомість, у 2 групі відповідні значення наближались до нормативних і це, зокрема, стосувалось ІЧ САТд. Проте протягом доби ІЧ гіпертензії САТ і середнього АТ у 1 групі був вищим відповідно на 47,8 % і 50,1 % ( $p < 0,02$ ), порівняно із групою 2. Однак, у 2 групі показники ІЧ гіпертензії за його діастолічним рівнем як в активний, так і у пасивний період, як і ІЧ САТн, дещо перевищуючи за абсолютними значеннями нормативні, були меншими від показників групи 1.

Щодо варіабельності АТ і його середньодобових значень у різні періоди доби, за рівнем як САТ, так і ДАТ, значення її були в межах норми як в 1, так і в 2 групі. Проте варіабельність САТ за 24 години і середнього АТ впродовж доби в 1 групі на 21,7% і 15,4% ( $p < 0,02$ ) були вищими від показників 2 групи.



Стосовно величин РПАТ, так, в обох групах його абсолютні значення як для САТ, так і для ДАТ знаходилися у межах норми, проте на 21 % час РПСАТ в 1 групі перевищували подібні показники 2 групи, натомість величина РП ДАТ превалювала в групі ІМ – на 8,8 % ( $p>0,05$ ) порівняно із показниками групи зі стабільним перебігом ІХС. Варто зазначити, що ШРП САТ і ДАТ різко відхилялася від норми, причому більший відсоток відхилення зафіксовано для ДАТ, особливо в 2 групі. Натомість ШРП САТ була приблизно в 2,5 раза вище норми, суттєво не відрізняючись за абсолютними значеннями між собою в обох групах.

За значеннями добового профілю (ДІ) і кількості таких

хворих, показниками варіабельності АТ групи були однотипні. Проте середньодобові значення АТ і значення САТ і ДАТ як вдень, так і вночі все ж таки превалювали у групі стабільного перебігу ІХС і АГ. Хоча варіабельність обох груп не відрізнялась від контрольних величин, проте відмінність варіабельності САТ в день в групі постінфарктного кардіосклерозу на 16,8 %, а вночі на 28 % перевищувала подібні показники при ГКС. Залишалась високою відмінність варіабельності за ДАТ вночі в 1 групі. Більшими видались відмінності в значеннях варіабельності ДАТ вночі, порівняно з днем, в порівнюваних групах, і це становило, відповідно, 20,4 % і 5 %. Щодо часу і ШРП ДАТ в 2 групі, то вони були дещо вищими

Таблиця 1. ДМАТ у гіпертензивних хворих з різними формами ІХС (M±y)

Показник	Постінфарктний кардіосклероз (1)	ГІМ (2)	P <sub>1-2</sub>
САТ 24 год. мм рт.ст.	130,69±19,06	115,78±25,8	0,02
ДАТ 24 год. мм рт.ст.	77,07±10,7	69,87±12,1	0,05
Макс САТ 24 год. мм рт.ст.	170,1±27,6	143,5±28,6	0,003
Макс ДАТ 24 год. мм рт.ст.	102,6±12,9	94,1±2,3	0,02
МінСАТ 24 год. мм рт.ст.	97,6±11,3	92,2±24,04	
Мін ДАТ 24 год. мм рт.ст.	54,7±10,3	51±12,3	
СерСАТ 24 год. мм рт. ст.	120±20,4	84,9±21,9	0,01
САТд. мм рт.ст.	131,1±19,02	117,9±10,75	
ДАТд. мм рт. ст.	79,6±9,6	71±8,4	
САТн. мм рт. ст.	123,89±20,6	111±15,5	
ДАТн. мм рт. ст.	71,11±11,1	66,5±10,3	
ІЧ гіпертонії САТ 24 г, %	47,06±35,3	25,5±26,8	0,02
ІЧ гіпертонії ДАТ 24 г, %	36,2±30,9	22,4±28,6	
ІЧ гіпертонії СерСАТ 24 г, %	42,3±33,3	21,1±26,8	0,02
ІЧ гіпертонії САТ д. %	48,8±35,1	20,5±23,3	
ІЧ гіпертонії ДАТ д. %	49,17±33,2	22,9±23,3	
ІЧ гіпертонії САТ н, %	53±39,5	26,2±36,6	
ІЧ гіпертонії ДАТ н, %	28,13±29,8	18,5±33,9	
ВарСАТ 24 год, мм рт.ст.	15,3±5,04	11,94±2,67	0,02
ВарДАТ 24 год, мм рт.ст.	10,9±3,3	9,7±2,5	
ВарСерСАТ 24 год, мм рт.ст.	11,7±3,7	9,9±2,43	0,02
ВарСАТд, мм рт.ст.	13,7±4,9	11,4±2,8	
ВарДАТд, мм рт.ст.	10,1±4,3	9,6±3,4	
ВарСАТ н, мм рт.ст.	14,9±6,4	10,3±2,21	
Вар ДАТ н, мм рт.ст.	9,8±3,5	7,8±2,2	
ДІ САТ,%	4,39±7,9	5,1±6,4	
ДІ ДАТ,%	9,36±9,4	5,1±8,07	
ПАТ	53,6±11,9	45,8±51,5	
Макс ПАТ	79,9±19,5	61,9±19,3	0,03
Мін ПАТ	34,7±20,6	28,9±21,03	
ЧСС доби	64,7±10,5	66,37±15,2	
ЧСС макс	83,17±16,6	84,2±18,5	
ЧСС мін	54,9±9,6	57,1±10,6	
ІЧ гіпотонії САТ н, %	1,25±4,5	1,6±4,5	
ІЧ гіпотонії ДАТ н, %	9,1±22,69	41,34±31,5	
Величина РП САТ, мм рт. ст.	50,3±17,7	39,7±10,8	
Величина РП ДАТ, мм рт.ст.	31,5±9,8	34,3±25,5	
Швидкість РП САТ, мм рт. ст.	24,1±29,3	24,8±17,4	
Швидкість РП ДАТ, мм рт. ст.	16,26±16,1	20,3±21,14	

від таких у 1 групі. Проте ШРП АТ хоча в обох групах перевищувала контрольні величини, проте недостовірною найбільшою відмінністю стосувалась змін РП ДАТ у 2 групі, так, вона на 24,9 % перевищувала схожі показники 1 групи.

За даними нашого дослідження відмічено значне підвищення показників РП АТ, особливо це стосувалося величин ШРП САТ і ДАТ обох груп, проте в більшій мірі ДАТ в групі ГКС. Клінічне значення такого підвищення і пояснює той факт, що на ранковий час припадає найбільша кількість випадків повторного ІМ, мозкового інсульту та раптової кардіальної смерті.

Щодо ПАТ, який є ознакою несприятливого перебігу артеріальної гіпертензії, то більшим пульсовий тиск був у групі стабільної ІХС.

**ВИСНОВКИ** 1. У пацієнтів обстежуваних груп з ІХС із АГ, як за умов її стабільного перебігу так і при дестабілізації, співставлених за добовим профілем АТ і при нормальній варіабельності АТ виявлені виражене підвищення середньодобових показників САТ і середнього АТ впродовж доби, збільшення «навантаження тиском» в групі хворих за стабільної ІХС і АГ.

2. На фоні нормотензії і гіпотензії відмічено значне підвищення ранкового підвищення АТ, і особливо швидкості РП ДАТ в групі ГІМ. ІЧ гіпотонії ДАТ теж істотних змін зазнає в цій групі.

3. Недостатність гіпотензивного ефекту у групі постінфарктного кардіосклерозу вимагає більш «агресивної» гіпотензивної тактики.

#### Література

1. T.G. Pickering, D. Shimbo, D. Haas. Ambulatory Blood Pressure Monitoring // *N. Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 22. – P. 2368-2374.
2. E. Ingelsson, K. Bjaurkluna-Bodegard, L. Lind. Diurnal Blood Pressure Pattern and Risk Congestive Heart Disease // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, № 24. – P. 2859-2864.
3. G. Parati, M. Valentini. Prognostic relevance of blood pressure variation // *Hypertension.* 2006. – Vol. 47 № 2. – P. 137-138.
4. K. Kano, J.E. Schwartz, K.W. Davidson. Gender differences in Associations of Diurnal Blood Pressure Variation, aware physical activity and sleep quality with negative affect: The work site Blood Pressure Study // *Hypertension.* 2001. – Vol. 238, № 5. – P. 997-1002.

5. P. Verdecchia, C. Porcellati, G. Reboldi, R. Cattobigio, Left ventricular hypertrophy as independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 17. – P. 2039-2044.

6. P. Verdecchia, G. Carini, A. Circo, E. Dovellini. Left ventricular mass and CV morbidity in essential hypertension: the MAVI Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – № 7. – P. 1829-1835.

7. Stefan N. Willich for the ESCVA Study Group. European Survey on Circadian Variation on Angina pectoris (ESCVA): Design and Preliminary Results // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* – 1999. – Vol. 34 (Suppl.2). – S9-S13.

8. C. Chasen, J.E. Muller. Cardiovascular triggers and morning events // *Blood Pressure Monitoring.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 35-43.

9. D. Mulcahy. Circadian variation in cardiovascular disease // *Blood Pressure Monitoring.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 29-34.

10. W.B. White, G.A. Mansoor, B.E. Tandler. Nocturnal blood pressure: epidemiology, determinants, and effects of antihypertensive therapy // *Blood Pressure Monitoring.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 43-53.

11. S.P. Glasser. Chronotherapeutics in cardiovascular disease // *Blood Pressure Monitoring.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 53-59.

12. L.H. Opie. Ongoing clinical outcome studies of calcium antagonists. // *Blood Pressure Monitoring.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 59-69.

13. S.N. Willich, D. Levy, M.B. Rocco. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 801-806.

14. J.A. Staessen, L. Bieniaszewski, E.O. 'Brien. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 30-39.

15. Pepine CJ. Circadian variation in myocardial ischemia. Implications for management // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 386-390.

16. Lago A., Geffner D., Temble J. Circadian variation in acute ischemic stroke // 1998. – Vol. 29. – P. 1873-1875.

17. Guidelines on the management of stable angina pectoris // *European Heart J.* – 2006.

18. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, Chair, D. Ardissino, A. Betriu, D.V. Sookkinos, E. Falk, K.A.A. Fox, D. Julian, M. Lengyel, F.-J. Neumann, W. Ruzyllo, C. Thygesen, S.R. Underwood, A. Vahanian, F.W.A. Verheugt, W. Wijns // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 28-66.

19. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема у больных ГБ с различными вариантами суточного ритма // *Кардиология.* – 1999, 4: 23-26.

20. Мартынов М.Ю. Особенности суточной динамики преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения // *Неврологический вестник.* – 1997: 29 (3-4)

21. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: МОПОН, 2002. – 204 с.

Власенко М.В.

## КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ РОЗМІРІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ У ПІДЛІТКІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ РОЗМІРІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ У ПІДЛІТКІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ – Проведено дослідження із визначення кореляційних зв'язків показників розмірів щитоподібної залози та показників тиреоїдного статусу у практично здорових підлітків різної статі, мешканців Подільського регіону України. З показників тиреоїдного статусу визначались рівень у крові тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину та концентрації антитіл до тиреоїдної пероксидази. У хлопчиків, порівняно з дівчатками, встановлені в більшості випадків достовірні зв'язки між тиреоїдним статусом і розмірами щитоподібної залози, які мали негативний характер. Розміри щитоподібної залози корелюють з рівнем трийодтироніну у хлопчиків, а у дівчаток – з рівнем тироксину.

КОРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАЗМЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКОВ ПОДОЛЬСКОГО РЕГИОНА – Проведено исследование по установлению корреляционных связей показателей размеров щитовидной железы и показателей тиреоидного статуса у практически здоровых подростков разного пола, жителей Подольского региона Украины. Из показателей тиреоидного статуса определяли уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и концентрацию антител к тиреоидной пероксидазе в

крови. У мальчиков, в сравнении с девочками, установлено в большинстве случаев достоверные связи между тиреоидным статусом и размерами щитовидной железы, которые носили отрицательный характер. Размеры щитовидной железы коррелируют с уровнем трийодтиронина у мальчиков, а у девочек – с уровнем тироксина.

CORRELATIVE RELATIONS OF INDEXES OF THYROID SIZE AND INDEXES OF THYREOID STATUS AT THE TEENAGERS OF PODILLYAN REGION – Research on establishment of correlative relations of indexes of thyroid size and indexes of thyroid status at the practically healthy different-aged teenagers, in inhabitants of the Podillyan region of Ukraine was conducted. From the indexes of thyroid status determined the level of thyreotropin hormone, threeiodinethyronin, thyroxin and concentration of antibodies to thyreoid peroxidase in blood. At boys in comparison to girls, reliable relations were established in most cases between thyroid status and size of thyroid, which have negative character. The size of thyroid correlates with the level of threeiodinethyronin at boys, and at girls – with the level of thyroxina.

**Ключові слова:** показники тиреоїдного статусу, щитоподібна залоза, кореляційні зв'язки, підлітки.

**Ключевые слова:** показатели тиреоидного статуса, щитовидная железа, корреляционные связи, подростки.

**Key words:** indexes of thyreoid status, thyroid, correlative relations, teenagers.

**ВСТУП** Щитоподібна залоза – мабуть єдина ендокринна залоза, котра має у депо велику кількість гормонів. У нормі її запас покриває потреби організму приблизно протягом 2-х місяців. Це можна розглядати як фактор пристосування до неоднакового надходження йоду з харчами. Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у розвитку дитини, в процесах росту та диференціювання тканин, особливо нервової системи. Достатня кількість тиреоїдних гормонів у різних вікових періодах у дитини має важливе значення, оскільки фізіологічна дія тиреоїдних гормонів різнобічна, вони впливають на всі процеси і функції багатьох органів і тканин [1, 2].

Щитоподібна залоза складається з клітин різних видів: фолікулярних та парафолікулярних. Фолікулярні клітини формують основну масу тиреоїдної тканини. При підвищенні активності щитоподібної залози ці клітини набувають циліндричної форми, проліферують. При зниженні тиреоїдної активності клітини сплющуються.

Головним регулятором функції щитоподібної залози є тиреотропний гормон (ТТГ). ТТГ стимулює всі етапи гормоногенезу в щитоподібній залозі, секрецію її гормонів, а також ріст і розмноження тиреоцитів [3]. Таким чином, розміри щитоподібної залози залежать в деякій мірі від тиреоїдного статусу і рівня ТТГ крові. Секрецію ТТГ контролюють два основні фактори: ефект тиреоїдних гормонів за механізмом зворотного зв'язку та стимули, які опосередковують ЦНС і секреція соматостатину і тиреоїдного рилізінгу гормону.

Вітчизняними авторами показана роль функціонального стану ЦНС в секретії гормонів щитоподібної залози [3]. Всі ці процеси різноманітні, не встановлені до кінця саме у пубертатний період. Взаємозв'язок функціонального стану щитоподібної залози та її розмірів в пубертатний період дитини до кінця не встановлений. При вивченні питання тиреоїдного статусу у підлітковому віці нами було встановлено, що на початку пубертатного періоду у хлопчиків та дівчаток рівень трийодтироніну підвищений на фоні підвищеного вмісту ТТГ крові [4]. В подальшому у дівчаток зростає рівень тироксину, а у хлопчиків – знижується на фоні зниження вмісту ТТГ крові. Розміри щитоподібної залози у підлітків змінюються неоднаково, так, у дівчаток максимальні розміри залози встановлені вже в 12-13 років, а хлопчиків ріст щитоподібної залози продовжується до 16 років [5].

Метою нашого дослідження було визначити кореляційні зв'язки показників розмірів щитоподібної залози з показниками тиреоїдного статусу у практично здорових підлітків різної статі.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Проведено комплексне обстеження практично здорових 211-ти підлітків, у яких вивчено тиреоїдний статус та параметри щитоподібної залози.

Згідно із схемою вікової періодизації онтогенезу людини (1965), в групу підлітків віднесено дівчаток з 12 до 15 років та хлопчиків з 13 до 16 років включно. Загальна кількість обстежених хлопчиків складала - 103, дівчаток - 108 осіб.

Тиреоїдний статус оцінювали за рівнем тироксину ( $T_4$ ), трийодтироніну ( $T_3$ ), тиреотропного гормону крові (ТТГ) та рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО), які визначали наборами реактивів для імуноферментного аналізу фірми "АлкарБио" (Росія). Контрольна сироватка з відомим вмістом  $T_4$ , позначена як "контрольна сироватка", показувала рівень ТТГ від 0,7 до 1,07 мкМо/мл ( $0,885 \pm 0,185$ ), що не виходило за рамки рекомендованих фірмою виробником меж норми. Контрольна сироватка з відомим вмістом АТ до ТПО, позначена як "контрольна сироватка", показувала рівень антитіл від 0,9 до 1,1, як середня зона, що не виходило за рамки рекомендованих меж норми. Пацієнти, у яких показники виходили за межі допустимих рівнів, були виключені із дослідження, бо вони не могли увійти в групу "практично здорових".

Ультразвукове обстеження щитоподібної залози проводилося на апараті Capasee SSA - 220A (Toshiba, Японія). Визначали ширину, довжину, висоту, денситометрію відносно шкіри, об'єм окремих часток, загальний об'єм щитоподібної залози та товщину перешийка.

Аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартного програмного пакету "Statistica 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Оцінку взаємозв'язку між показниками тиреоїдного статусу та параметрами щитоподібної залози проводили з використанням непараметричної статистики Пірсона.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Показники тиреоїдного статусу у підлітків залежно від статі представлені в таблиці 1.

Привертає увагу, що достовірна різниця між рівнем тиреоїдних гормонів у підлітків різної статі є тільки за рівнем тироксину. Так, він складає у дівчаток в середньому  $131,26 \pm 24,35$  нмоль/л, а у хлопчиків -  $116,54 \pm 18,13$  нмоль/л. Прослідковується також достовірна різниця між показниками антитіл до тиреоїдної пероксидази у хлопчиків і дівчаток пубертатного віку, цей показник вищий у дівчаток, ніж у хлопчиків.

Дослідження параметрів щитоподібної залози у підлітків залежно від статі представлені у таблиці 2.

Таблиця 1. Показники тиреоїдного статусу у підлітків залежно від статі ( $M \pm m$ )

Показник	Рівень у дівчаток	Рівень у хлопчиків	P
Тироксин, нмоль/л	$131,26 \pm 24,35$	$116,54 \pm 18,13$	<0,001
Трийодтиронін, нмоль/л	$2,97 \pm 0,68$	$3,03 \pm 0,71$	>0,05
Тиреотропний гормон, мкМО/мл	$1,21 \pm 0,58$	$1,29 \pm 0,46$	>0,05
Антитіла до тиреоїдної пероксидази, 1М/мл	$0,439 \pm 0,46$	$0,359 \pm 0,36$	<0,01

Таблиця 2. Показники розмірів щитоподібної залози у підлітків залежно від статі ( $M \pm m$ )

Показники на УЗД	Дівчатка	Хлопчики	P
Ширина правої частки PD SHIR (мм)	$15,45 \pm 2,48$	$15,58 \pm 2,37$	>0,05
Довжина правої частки PD DLIN (мм)	$40,29 \pm 2,75$	$40,67 \pm 2,85$	>0,05
Висота правої частки PD VYSOT (мм)	$12,92 \pm 2,24$	$12,87 \pm 2,66$	>0,05
Ширина лівої частки LD SHIR (мм)	$13,35 \pm 2,39$	$14,96 \pm 1,72$	>0,05
Довжина лівої частки LD DLIN (мм)	$40,93 \pm 3,14$	$40,97 \pm 2,97$	>0,05
Висота лівої частки LD VYSOT (мм)	$11,26 \pm 2,12$	$11,47 \pm 2,08$	>0,05
Перешийок PERESN (мм)	$3,14 \pm 0,75$	$3,11 \pm 0,61$	>0,05
Об'єм правої частки VOL. RD (см <sup>3</sup> )	$4,34 \pm 1,35$	$4,32 \pm 1,44$	>0,05
Об'єм лівої правої частки (см <sup>3</sup> )	$3,78 \pm 1,15$	$3,69 \pm 1,01$	>0,05
Загальний об'єм VOL.O (см <sup>3</sup> )	$8,13 \pm 2,37$	$8,01 \pm 2,27$	>0,05

Встановлено, що показники розмірів щитоподібної залози (ширина, довжина, висота, об'єми окремих часток, перешийка, загальний об'єм) достовірно не відрізняються між хлопчиками і дівчатками пубертатного віку. І у хлопчиків, і у дівчаток розміри та об'єм правої частки більші, ніж лівої.

Враховуючи залежність розмірів щитоподібної залози від тиреоїдного статусу та рівня ТТГ, метою нашого дослідження було вивчити наявність кореляційних зв'язків між функцією щитоподібної залози та її розмірами.

Результати кореляційних зв'язків між розмірами щитоподібної залози та показниками тиреоїдного статусу представлені у таблиці 3.

Проведені дослідження кореляційних зв'язків показників розмірів щитоподібної залози та показників тиреоїдного статусу показали наявність незначної кількості зв'язків як у хлопчиків, так і дівчаток пубертатного віку. Зокрема, вони мають поодинокий характер у дівчаток та більш виражений – у хлопчиків. Привертає увагу ще той факт, що всі достовірні кореляційні зв'язки мають негативний характер.

**Таблиця 3. Кореляційні зв'язки показників розмірів щитоподібної залози (ПРЩЗ) та показників тиреоїдного статусу (ПТС) у підлітків**

ПТС	ТТГ крові		Т <sub>3</sub> крові		Т <sub>4</sub> крові		АТ до ТПО	
	дівчата	хлопці	дівчата	хлопці	дівчата	хлопці	дівчата	хлопці
ПРЩЗ								
PD SHIR	-0,15	-0,08	0,08	-0,38	0,17	-0,20	-0,05	-0,08
PD DLIN	0,07	-0,04	0,05	-0,20	-0,02	-0,18	-0,14	-0,06
PD VYSOT	0,16	0,09	0,12	-0,15	0,03	-0,19	-0,02	-0,08
LD SHIR	-0,20	0,00	0,02	-0,10	0,22	-0,01	0,03	0,06
LD DLIN	0,11	-0,10	0,14	-0,13	-0,06	-0,18	0,00	-0,04
LD VYSOT	0,06	-0,03	0,08	-0,18	-0,05	-0,02	0,08	-0,11
PERESN	-0,05	0,01	0,16	-0,06	0,10	-0,03	0,10	0,05
VOL. RD	0,04	-0,02	0,14	-0,30	0,03	-0,23	-0,05	-0,10
VOL. LD	-0,03	0,01	0,09	-0,19	0,00	-0,03	0,02	-0,08
VOL. O	0,03	-0,02	0,13	-0,26	0,02	-0,16	0,03	-0,11

\*Примітка: - цифри, що виділені жирним, вказують на середню силу кореляції;  
- цифри, що виділені жирним курсивом, вказують на слабку кореляцію.

Встановлено наявність середньої сили достовірних негативних зв'язків рівня трийодтироніну з шириною правої частки та загальним об'ємом правої частки у хлопчиків. Між довжиною правої частки, загальним об'ємом щитоподібної залози та рівнем трийодтироніну існують достовірні негативні кореляційні зв'язки слабкої сили.

Між рівнем тироксину та розмірами щитоподібної залози доведено існування достовірних негативних кореляційних зв'язків слабкої сили тільки з шириною правої частки та загальним об'ємом правої частки. Ці дані свідчать про те, що чим більші розміри щитоподібної залози (ширина, довжина, загальний об'єм правої частки та загальний об'єм щитоподібної залози у хлопчиків), тим менша кількість трийодтироніну та тироксину крові. У цих випадках рівень ТТГ має бути збільшеним та корелювати зі змінами розмірів щитоподібної залози. За нашими результатами, кореляційні зв'язки між ТТГ та розмірами щитоподібної залози у хлопчиків недостовірні.

На відміну від хлопчиків, у дівчаток-підлітків встановлена достовірна позитивна слабка кореляція між шириною лівої частки та тироксином. На цьому фоні логічно виглядає негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між ТТГ та шириною лівої частки.

Не встановлені кореляційні зв'язки між антитілами до тиреоїдної пероксидази та розмірами щитоподібної залози як у хлопчиків, так і у дівчаток, а також між параметрами щитоподібної залози та рівнем ТТГ у хлопчиків.

Таким чином, вплив тиреоїдного статусу на розміри щитоподібної залози у підлітків незначний. У хлопчиків

розміри щитоподібної залози корелюють з рівнем трийодтироніну, а у дівчаток – з рівнем тироксину.

**ВИСНОВКИ** У підлітків для кореляційних зв'язків показників розмірів щитоподібної залози і тиреоїдного статусу виявлений статевий диморфізм.

1. У хлопчиків (порівняно з дівчатками) встановлені в більшості випадків достовірні зв'язки між тиреоїдним статусом і розмірами щитоподібної залози, які мають негативний характер.

Проведені нами дослідження стосовно взаємозв'язку показників тиреоїдного статусу і розмірів щитоподібної залози у підлітків різної статі дозволять більш точно розмежувати норму і патологію, на ранніх етапах виявити групи ризику серед підлітків з захворюваннями щитоподібної залози, розробляти інші патогенетичні механізми розвитку дифузного зобу у підлітків, дітей, а, значить, по-іншому дивитись на елементи профілактики та лікування зобу у дітей.

#### Література

1. Васечкина Л.И., Абрамова И.Ю., Тюрина Т.К. Особенности роста и развития подростков на фоне изменения тиреоидного статуса в условиях йодного дефицита//Consilium medicum/приложение.- С.43-47.
2. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Методические подходы к разработке ультразвуковых нормативов щитовидной железы у детей и подростков//Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии.- 1994. - №1. - С.68-73.
3. Майданник В.Г., Дадакина М.А. Фізичний та психічний розвиток дітей. – К.: УДМУ, 1993. - С.12-20.
4. Hu Feng-Nan, Guan Wel-ping, Jin Ying et al Zhongguo yuce xuebao // J. China. Med.Univ. – 2003. – Vol. 32, № 4. – P.324-326.
5. Власенко М.В. Вікові нормативи і тенденції тиреоїдного статусу у підлітків// Проб.ендокрин.патол.-2005.- № 4.- С.16-23.

Гутор Н.С., Рубас Р.М.

**АНТИБИОТИКОЧУТЛИВІСТЬ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ПОСТЕКСТРАКЦІЙНІ АЛЬВЕОЛІТИ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

АНТИБИОТИКОЧУТЛИВІСТЬ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ПОСТЕКСТРАКЦІЙНІ АЛЬВЕОЛІТИ – Вперше досліджено антибіотикочутливість штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на постекстракційні альвеоліти. Встановлено, що до 1,0 % розчину "Флупетсалу" чутливі *St.aureus*; *St. epidermidis*; *Str.viridans*; і гриби роду *Candida albicans*.

АНТИБИОТИКОЧУТЛИВІСТЬ ШТАММОВ МІКРООРГАНІЗМОВ, ВИДЕЛЕННИХ ОТ БОЛЬНЫХ НА ПОСТЭКСТРАКЦИОННЫЕ АЛЬВЕОЛИТЫ – Впервые исследовано антибиотикочувствительность штаммов микроорганизмов, выделенных от больных на постекстракционные альвеолиты. Установлено, что к 1,0 % раствору "Флупетсала" чувствительны *St.aureus*; *St. epidermidis*; *Str.viridans*; и грибы рода *Candida albicans*.

ANTIBIOTICSENSITIVITY OF CULTURES OF THE MICROORGANISMS SELECTED FROM PATIENTS WITH POSTEXTRACTIVE ALVEOLITES – It is first investigated antibiotic sensitivity of microorganism cultures selected from patients with postextractive alveolites. It is set that to a 1,0 % solution of Flupetsal are sensible *St. aureus*; *St. epidermidis*; *Str. viridans*; and fungi of *Candida albicans* family.

**Ключові слова:** антибактерійний 1,0 % "Флупетсаль", гострий і хронічний альвеоліти, штами мікроорганізмів.

**Ключевые слова:** антибактериальный 1,0 % "Флупетсаль", острый и хронический альвеолиты, штаммы микроорганизмов.

**Key words:** antibacterial 1,0 % "Flupetsal", acute and chronic alveolites, cultures of microorganisms.

Типовим ускладненням операції видалення зуба є альвеоліт, який зустрічається у 1,3 % – 5,3 %. В лунці видаленого зуба виникає інфікування кров'яного згустка, з подальшим некрозом і розповсюдженням запального процесу на кісткову тканину альвеоли. Тому існує необхідність в посиленні боротьби з інфекцією.

В останні роки відзначається зростання стійкості мікрофлори до різних антибактеріальних препаратів, в тому числі і до тих, які застосовуються традиційно.

Антибактерійні та протизапальні препарати є важливими у лікуванні запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Тривале призначення антибактерійних засобів без урахування чутливості патогенної мікрофлори призводить до цитотоксичного ефекту й мутації мікроорганізмів, які спричиняють одонтогенні запальні процеси щелепно-лицевої ділянки. Це погіршує перебіг запалення і змушує використовувати ефективніші за силою дії препарати або композиції з двох чи більше відомих лікарських засобів. Однак, застосування кількох антибактерійних препаратів, до яких гноерідні бактерії малочутливі, має свої негативні сторони.

Мета дослідження – дослідити чутливість штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на постекстракційні альвеоліти, до антибіотиків.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОД ДОСЛІДЖЕННЯ** Обстежено 39 хворих з гострими і хронічними альвеолітами у віці 25-60 років. Контрольна група – 15 хворих.

Була взята мікрофлора з постекстракційної лунки порожнини рота.

Флупетсаль екстемпорального виробництва (м. Львів, ДКП аптека №12).

Дослідження проведені в бактеріологічній лабораторії Тернопільської дослідної станції Інституту ветеринарної медицини УААН.

Мікрофлора з лунки видаленого зуба порожнини рота, в основному, *St. aureus*, *St. epidermidis*, *Str. viridans*, *Candida albicans*. Посівним матеріалом були зависі добових агарових тест-культур у буферному 0,9% NaCl і пептоні (рН=7,0). Густина зависі культури

була 109-1010 КУО/мл за стандартом мутності. Як живильне середовище для росту культур використовували м'ясо-пептонний агар (МПА) та середовище Сабуро (*Candida albicans*), попередньо перевірені на ростові властивості. На залиті чашки Петрі з МПА та Сабуро наносили 1,0 мл зависі тест-культури і рівномірно розподіляли її по поверхні агару. Надлишок зависі знімали стерильною піпеткою. У шарі агару стерильною трубкою діаметром 8,0 мм робили лунки. 0,1 см<sup>3</sup> досліджуваних препаратів вносили в лунки. Чашки термостатували при 37°C протягом 24 год та 96 год для *Candida albicans*. Антимікробну дію оцінювали за такими критеріями: якщо зона затримки росту діаметром до 10,0 мм, то це вказує на нечутливість тест-культури до препарату; 11,0-15,0 мм оцінюється як низька чутливість; 15,0-25,0 мм є показником чутливості; діаметр зони 25,0 мм, свідчить про високу чутливість тест-культури до препарату.

**РЕЗУЛЬТАТИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ** Досліджувані штами мікроорганізмів, які виділені від хворих, виявляють різний ступінь чутливості до антибіотиків пеніцилінового ряду I і II поколінь, цефалоспоринові I і III поколінь, аміноглікозидів, тетрацикліну, макролідів еритроміцину. Чутливість штамів мікроорганізмів, виділених від хворих, до 10 досліджуваних антибіотиків (бензилпеніцилін, оксацилін, цефалексин, цефтріаксон, стрептоміцин, гентаміцин, амікацин, тетрациклін, еритроміцин, офлоксацин) відображена в таблиці.

При дослідженні мікрофлори, виділеної від хворих, у двох висіяно *Staphylococcus epidermidis* і гриби роду *Streptococcus mitis*, які були стійкими до 1 % "Флупетсалу", у решті випадків зареєстровано чутливість збудників захворювання. Встановлено, що до 1,0 % "Флупетсалу" чутливі *St. aureus*; *St. epidermidis*; *Str.viridans*; і гриби роду *Candida albicans*. Проведене дослідження показало, що 1,0 % "Флупетсаль" за ефективністю протимікробної дії наближений до еритроміцину, стрептоміцину, тетрацикліну, цефалексину.

**ВИСНОВКИ** 1. Перспективними для стоматології є препарати нового класу лікарських засобів - флуоренів (аміксин, флуоренід). За даними українських вчених одним з засобів цієї групи є 1,0 % розчин "Флупетсаль".

2. До 1,0 % "Флупетсалу" чутливі *St.aureus*; *St. epidermidis*; *Str.viridans*; і гриби роду *Candida albicans*.

3. За результатами мікробіологічних досліджень, 1,0 % "Флупетсаль" наближений за ефективністю протимікробної дії до еритроміцину, стрептоміцину, тетрацикліну, цефалексину.

4. Медична наукова література не містить повідомлень з проблем дослідження чутливості штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на постекстракційні альвеоліти, до 1,0 % розчину "Флупетсалу".

**Література**

1. Гутор Н.С., Михалик О.І. Застосування Флупетсалу у хірургічній стоматології / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наукових статей. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XV. – Т. 3. – С. 532-535.

2. Гутор Наталія, Михалик Оляна, Рубас Роман. Дослідження антимікробних властивостей 1,0 % розчину Флупетсалу при лікуванні альвеолітів / XI ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених. Присвячений 50-річчю заснування ТДМУ. Матеріали конгресу 10-12 травня 2007. – Тернопіль, Україна 2007. – С. 173.

Таблиця Чутливість штамів мікроорганізмів, виділених від хворих, до антибіотиків

Антибіотики	Штами мікроорганізмів							
	St. aureus	St. epidermidis	Str. viridans	Proteus vulgaris	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	E. coli	Candida albicans
Бензилпеніцилін	н	п	п	н	н	н	н	н
Оксацилін-натрій	н	н	н	н	н	н	ч	н
Цефалексин	ч	ч	ч	п	н	ч	ч	н
Цефтріаксон-натрій	ч	ч	п	ч	ч	ч	п	ч
Стрептоміцин	ч	ч	ч	п	ч	ч	н	н
Гентаміцин	ч	ч	п	ч	ч	ч	ч	ч
Амікацин	ч	ч	п	ч	ч	ч	ч	н
Тетрациклін	ч	ч	ч	н	н	н	н	н
Еритроміцин	ч	ч	ч	н	н	н	н	п
Офлоксацин	ч	ч	п	ч	ч	ч	ч	п
Флулетсаль 1,0 %	ч	ч	ч	н	н	н	п	ч

Примітка: В-високочутливі, Ч – чутливі, П-помірно чутливі, Н – нечутливі.

3. Красильников А. П. Справочник по антисептике. – Минск.: Виш. шк., 1995 – 367 с.  
4. Патент України на винахід. № 78103 02663 від 15.02.2007 / Петрух

Л.І., Гутор Н.С., Михалик О.І.  
5. Патент України на винахід № 75600; опубл. 15.05.06 / Петрух Л.І., Салдан Й.Р., Салдан В.Й., Геращенко І.І., Михалик О.І.

Гурська В.А.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ ПОРУШЕНЬ Чоловічого ПУБЕРТАТУ В УМОВАХ йодного ДЕФІЦИТУ ЗА МОДИФІКОВАНИМИ СХЕМАМИ №1, 2, 3**

Рівненська центральна міська лікарня

**ВСТУП** Незважаючи на значну поширеність порушень чоловічого пубертату серед захворювань підлітків і юнаків [10, 12, 221, 13, 19], підходи до лікування хворих з даною патологією дотепер залишаються неоднозначними.

Переважає більшість вчених [6, 3, 9, 11, 14, 15] визнає необхідність комплексного підходу до корекції даної патології, особливо в умовах йодного дефіциту. Авторами [1, 5, 8, 16] на першому етапі лікування рекомендується призначення повноцінного харчування зі збільшенням кількості білків, а також використання неспецифічної загальностимулюючої терапії, яка включає курси вітамінотерапії (Е, В1, В6, В12, А), нестероїдних анаболічних препаратів (оратат калію, гліцерофосфат кальцію), АТФ, ферментів, препаратів цинку, а також комплекси з лікувальної фізкультури.

При лікуванні порушень пубертату у підлітків і юнаків, які мешкають в умовах йодного дефіциту, необхідно враховувати особливості перебігу цих порушень і наявність збільшення щитоподібної залози [4, 7, 18].

Нами встановлено, що традиційні методи лікування даної патології в умовах йодного дефіциту дають достовірну прибавку в зрості, статевому дозріванні тільки у 46,1% пролікованих хворих, що не відповідає даним літератури [5, 6], автори якої досягали ефективності у 80% пролікованих хворих із порушеннями пубертату.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** З метою вивчення терапевтичної ефективності розроблених нами модифікованих схем

лікування порушень чоловічого пубертату, ми оцінили параметри фізичного розвитку і статевого дозрівання у 181 підлітка та юнака 12-17 років із різними формами порушень пубертату і 20 здорових хлопців такого ж віку за методикою Демченко О.М. 2000.

Дослідження стану фізичного розвитку та статевого дозрівання юнаків та підлітків залежно від хронологічного віку та нозологій порушень пубертату представлені в таблицях 1, 2.

Даній групі хворих проведено лікування згідно із запропонованим нами алгоритмом (рисунок 1)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Встановлено, що після 2-4 курсів лікування у переважній більшості хворих досягнута позитивна динаміка у зрості та статевому дозріванні.

Використання модифікованих схем терапії дало можливість знизити показник нормованого відхилення у зрості хворих вікової групи 12-14 років при корелятивному гіпогонадізмі на 1,2 сигми, пацієнтів із перинатально детермінованим гіпогонадізмом на 1,3 сигми, а у хворих із ФНП величина нормованого відхилення у зрості зменшилася на 1,4 сигми, що свідчить про високу ефективність запропонованих схем терапії, особливо у хворих з корелятивним, перинатально детермінованим гіпогонадізмом і ФНП.

Динаміка зросту та статевого дозрівання на фоні лікування розроблених схем представлена на рисунках 2, 3, 4, 5.

Таблиця 1. Фізичний розвиток підлітків і юнаків із порушеннями пубертату та контрольної групи, мешканців регіону йодного дефіциту (M±m)

	Вік (років)	(n)	Зріст (x ± m)	Нормоване відхилення в зрості (v)	Вага (x ± m)	Нормоване відхилення в вазі (h)	ІМ
Контрольна група (здорові)	12-14	10	163±1,2	0,4±0,03	50,4±1,8	0,6±0,02	3,1±0,2
	15-17	10	169±1,1	0,27±0,02	65,7±1,6	0,4±0,03	5,6±0,3
Первинний препубертатний гіпогонадізм P <sub>1</sub>	12-14	6	148±1,4 <0,001	-1,9±0,1 <0,001	36,8±2,0 <0,05	-2,0±0,1 <0,001	1,6±0,17 <0,001
	15-17	8	151±1,2 <0,001	-1,6±0,1 <0,001	43,6±2,0 <0,05	-1,8±0,1 <0,001	2,1±0,2 <0,001
Вторинний препубертатний гіпогонадізм P <sub>1</sub>	12-14	15	140±1,1 <0,05	-2,3±0,1 <0,001	36,4±1,4 <0,05	-2,0±0,2 <0,001	1,8±0,11 <0,001
	15-17	17	156±1,4 <0,05	-2,0±0,2 <0,001	43,9±1,7 <0,05	-2,2±0,3 <0,001	2,2±0,13 <0,001
Корелятивний гіпогонадізм P <sub>1</sub>	12-14	23	140±0,6 <0,001	-2,3±0,08 <0,001	36,8±0,6 <0,05	-2,0±0,09 <0,001	1,7±0,06 <0,001
	15-17	44	156±0,4 <0,001	-1,8±0,05 <0,001	42,8±0,8 <0,05	-2,3±0,04 <0,001	2,3±0,08 <0,001
Перинатально детермінований гіпогонадізм P <sub>1</sub>	12-14	22	141±1,0 <0,001	-2,2±0,04 <0,001	35,2±1,2 <0,05	-1,9±0,03 <0,001	1,9±0,007 <0,001
	15-17	19	153±1,2 <0,001	-2,5±0,2 <0,001	43,2±1,0 <0,05	-2,1±0,2 <0,001	2,0±0,17 <0,001
Функціональна недостатність пубертату P <sub>1</sub>	12-14	12	152±1,3 <0,001	-2,6±0,1 <0,001	48,2±0,9 <0,05	-1,3±0,2 <0,001	2,3±0,18 <0,001
	15-17	15	160±1,0 <0,001	-2,8±0,2 <0,001	44,0±1,0 <0,05	-1,5±0,1 <0,05	3,7±0,2 <0,001

Примітка: P<sub>1</sub> 12-14р., P<sub>2</sub> 15-17р. – достовірність показників між хворими і контрольною групою.



Рисунок 1. Алгоритм терапії порушень чоловічого пубертату за умов йодної недостатності

Динаміка зросту в сантиметрах у хворих вікової групи 12-14 років через кожен рік після лікування

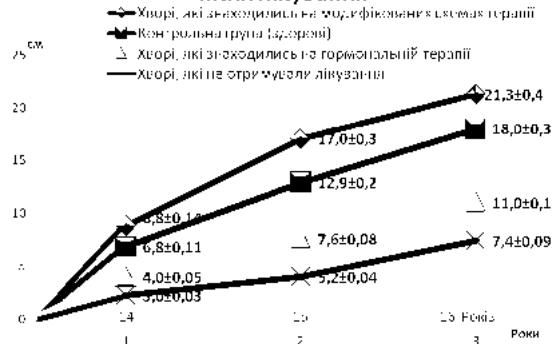


Рисунок 2

Динаміка зросту в сантиметрах у хворих вікової групи 15-17 років через кожен рік після лікування

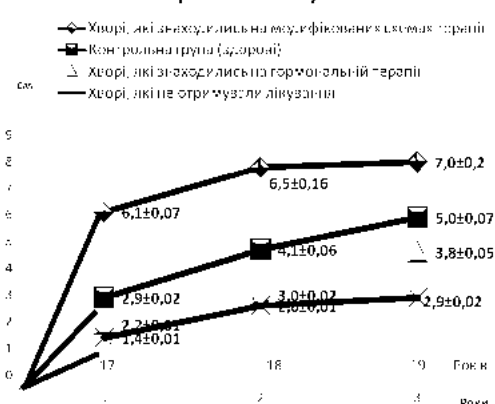


Рисунок 3

Динаміка індексу маскулінізації в балах у хворих вікової групи 12-14 років через кожен рік після лікування

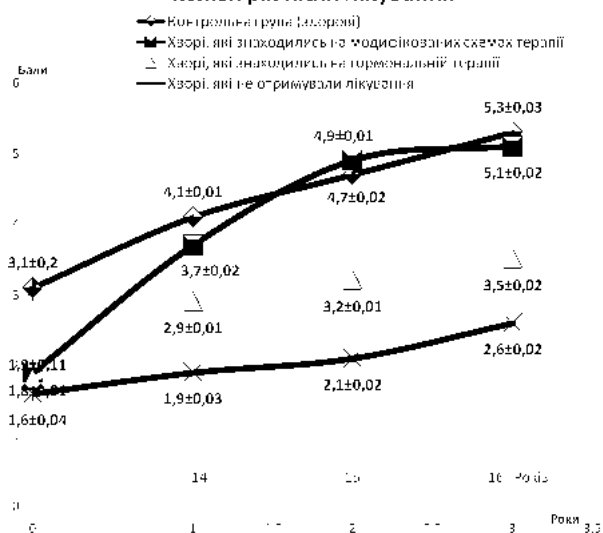


Рисунок 4

Динаміка індексу маскулінізації в балах у хворих вікової групи 15-17 років через кожен рік після лікування

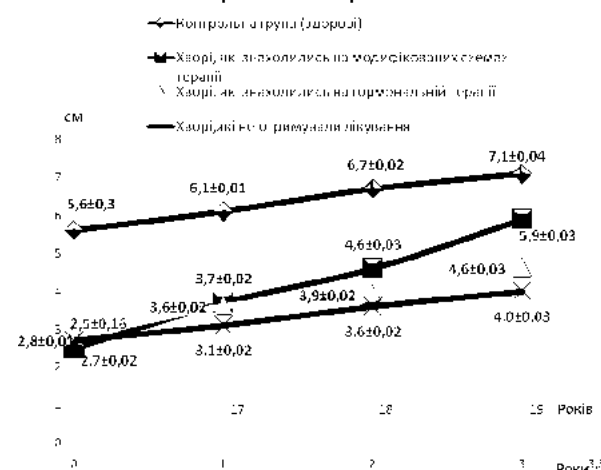


Рисунок 5

### ВИСНОВКИ

1. Нами засвідчена висока ефективність використання модифікованих схем, до складу яких входять препарати йоду і тиреоїдні гормони, при лікуванні підлітків і юнаків обох вікових груп хворих із порушеннями пубертату. У них відзначено значне збільшення величин параметрів фізичного розвитку та статевого дозрівання.

2. Отримані результати лікування показали, що у пролікованих нами хворих із порушеннями чоловічого пубертату за запропонованими МСТ вдалося досягти збільшення величин ІМ на 64,1%. Більш ефективними МСТ були у хворих корелятивним гіпогонадизмом, ІМ яких зріс на 92,5%, у хворих із перинатально детермінованим гіпогонадизмом – на 87,1%.

3. Кращими результатами лікування відзначалась група досліджуваних хворих у віці 12-14 років, тобто в препубертатний і пубертатний період. Більш тривалого лікування вимагала група підлітків (8,6%), яким розпочато лікування після 17 років.

### Література

1. Беникова Е.А., Большова Е.В., Боярская О.Я., Варга С.В., Дервянко Д.И., Златник А.А., Резников А.Г. Эффективность реабилитации боль-

ных с андроген-зависимыми нарушениями полового развития // Эндокринологический сб. 10 тв. / Ред. В.П. Комисаренко. Вып. 17. – К.: Здоров'я, 1986. – С. 62-68.

2. Бондаренко В.О. Мужской гипогонадизм: современные подходы к диагностике и терапии // Тези доповідей щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2006. – С. 18-28.

3. Горпинченко І.І., Бойко М.І. Застосування вітамінного препарату "Мульти-Табс" у чоловіків, хворих на неплідність // Лікарська справа. – 1995. – № 2. – С. 92-95.

4. Гурський А.Й., Філончук О.А., Худова І.Ф., Романишина Т.Г., Гуменик Л.В., Гурська В.А. Поширеність та особливості перебігу захворювань щитоподібної залози серед населення Рівненської області // Збірник наукових праць міжобласної науково-практичної конференції. "Стан та перспективи діагностичної служби в системі охорони здоров'я регіону". – Рівне, 2000. – С. 59-61.

5. Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского пубертатного гипогонадизма. Методические рекомендации. – Харьков, 2000. – 16 с.

6. Демченко А.Н., Черкасов И.А., Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: – Методические рекомендации. – Харьков, 1978. – 20 с.

7. Луцицкий С.В., Кобяков С.К., Безверха Т.П., Ковпан Н.О. Гипофизарно-тиреоидная система у юнаків, які в дошкільному віці піддавалися дії іонізуючого випромінювання // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 23.

8. Левчук Л.П. Прогнозирование эффективности общестимулирующей терапии при задержке полового развития у мальчиков // Тезисы докла-



дов научно-практической конференции "Актуальные проблемы детской и подростковой эндокринологии" (Харьков, 6-7 декабря 1995 г.). – Харьков, 1995. – С. 72.

9. Нетрадиционные методы диагностики и терапии / И.З. Самосюк, В.П. Лысенюк, Ю.П. Лиманский и др. – К.: Здоров'я, 1994. – С. 8-16.

10. Распространенность нарушений полового развития у мальчиков, учащихся общеобразовательных школ и СПТУ г. Харькова / Е.И. Плехова, Л.А. Стулий, Н.В. Филиппова и др // Тезисы докладов Второй Всесоюзной конференции педиатров-эндокринологов (Москва, 30-31 мая 1988 г.). – Москва, 1988. – С. 115.

11. Сильницкий П.А., Савченко О.Н., Лисс В.Л., Михайличенко В.В. Методы коррекции задержки полового развития при синдроме неправильного пубертата у мальчиков // Проблемы эндокринологии. – 1987. – № 3. – С. 9-12.

12. Физическое и половое развитие подростков г. Харькова / П.В. Комлик, Л.П. Булага, О.А. Немирова и др. // Охрана здоровья детей и подростков: Республиканский межведомственный сборник. – К.: Здоров'я, 1992. – Вып. 23. – С. 22-25.

13. Частота нарушений полового развития у школьников-подростков,

учащихся общеобразовательных школ и профессионально-технических училищ / Л.А. Стулий, Н.В. Филиппова, Л.П. Левчук и др. // Охрана здоровья детей и подростков: Республиканский межведомственный сборник. – К.:Здоров'я, 1991. – Вып. 22. – С. 80-82.

14. Чистяк О.А. Показатели гемодинамики у мальчиков-подростков с задержкой полового развития // Тезисы докладов Украинской научно-практической конференции "Теоретические и клинические вопросы детской кардиологии" (Харьков, 21-22 апреля 1993 г.). – Харьков, 1993. – С. 172-173.

15. Яроцкая Э.П. Рефлексометрия заболеваний внутренних органов. – Харьков: Дельта, 1994. – 160 с.

16. Opioidergic, dopaminergic and adrenergic regulation of LH secretion in prepubertal heifers / A. Honaramooz, R.K. Chandolia, A.P. Beard, N.C. Rawlings // J. Reprod. Fert. – 2000. – Vol. 119, № 2. – P. 207-215.

17. Pubertal stadiing in boys / F.M. Biro, A.W. Lucky, G.A. Huster, J.A. Morrison // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 127, № 1. – P. 100-102.

18. Serotonin in golden hamster tests: testicular levels, immunolocalization and role during sexual development and photoperiodic-recrudescence transition / M.B. Gonzalez-Calvar, M. Rubio et al. // Neuroendocrinology. – 1999. – Vol. 69, № 4. – P. 299-308.

Гриценко С.Й.

## ВПЛИВ ЕПРОСАРТАНУ ТА ФЕНОФІБРАТУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ДИСПЕРСІЮ ІНТЕРВАЛУ QT У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ ЕПРОСАРТАНУ ТА ФЕНОФІБРАТУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ДИСПЕРСІЮ ІНТЕРВАЛУ QT У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ – Обстежено 127 пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом, в яких вивчали особливості варіабельності серцевого ритму та зміни тривалості інтервалу QT. Виявлено зниження усіх часових показників варіабельності серцевого ритму на фоні загального вегетативного дисбалансу з перевагою гіперсимпатикотонії у всіх хворих незалежно від рівня урикемії. У пацієнтів із гіперурикемією спостерігали подовження коригованого інтервалу QT у 2,9 рази частіше, порівняно з хворими із нормоурикемією. На фоні тривалої терапії епросартаном та фенофібратом відмічено підвищення часових показників варіабельності серцевого ритму та зменшення гіперсимпатикотонії, а також нормалізацію процесів шлуночкової реполяризації у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, асоційованим з гіперурикемією.

ВЛИЯНИЕ ЕПРОСАРТАНА И ФЕНОФИБРАТА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ДИСПЕРСИЮ ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ ИЗ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ. Обследовано 127 пациентов с послеинфарктным кардиосклерозом, у которых изучали особенности вариабельности сердечного ритма и изменения длительности интервала QT. Обнаружено снижение всех часовых показателей вариабельности сердечного ритма на фоне общего вегетативного дисбаланса с преимуществом гиперсимпатикотонии у всех больных, независимо от уровня урикемии. У пациентов с гиперурикемией наблюдали удлинение корректируемого интервала QT в 2,9 раза чаще, сравнительно с больными из нормоурикемией. На фоне длительной терапии эпросартаном и фенофибратом отмечено повышение часовых показателей вариабельности сердечного ритма и уменьшение гиперсимпатикотонии, а также нормализация процессов желудочковой реполяризации у пациентов с послеинфарктным кардиосклерозом, ассоциированным из гиперурикемией.

INFLUENCE OF EPROSARTAN AND FENOFIBRATE ON HEART RATE VARIABILITY AND QT INTERVAL DISPERSION IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS ASSOCIATED WITH HYPERURICEMIA – The study included 127 patients with postinfarction cardiosclerosis. We studied the heart rate variability (HRV) and changes of duration of QT dispersion. Decreasing of time indexes of HRV against background of general vegetative disbalance with advantage of hypersympatheticotony in all patients was observed regardless of serum uric acid level. We found lengthening of corrected QT interval in 2,9 times more often in patients with hyperuricemia compared to patients with normouricemia. Therapy with eprosartan and fenofibrate has provided increasing of time indexes of HRV and diminishing of hypersympatheticotony as well as normalization of processes of ventricle repolarization in patients with postinfarction cardiosclerosis associated with hyperuricemia.

**Ключові слова:** післяінфарктний кардіосклероз, варіабельність серцевого ритму, дисперсія інтервалу QT.

**Ключевые слова:** послеинфарктный кардиосклероз, вариабельность сердечного ритма, дисперсия интервала QT.

**Key words:** postinfarction cardiosclerosis, heart rate variability, QT interval dispersion.

**ВСТУП** Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) є одним із найбільш цінних методів прогнозування виживання пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ). Результати дослідження UK-HEART і ATRAMI показують, що зміни параметрів ВСР (SDNN) і чутливості барорефлексу є незалежними прогностичними маркерами несприятливого прогнозу [7]. А саме низькі показники ВСР дозволяють передбачити підвищений ризик раптової смерті, при цьому є більш інформативними у порівнянні із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, шлуночковими аритміями високих градацій, пізніми потенціалами шлуночків, частотою серцевих скорочень (ЧСС) та дисперсією інтервалу QT [1,4,11]. Проте до цього часу не вирішено питання інтерпретації різних показників ВСР. До кінця не з'ясовано, яким саме показникам надавати перевагу при стратифікації ризику у хворих після перенесеного ІМ.

Важливим аспектом визначення ефективності лікування пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом та порушеннями ритму серця є оцінка процесів реполяризації шлуночків. Інтервал QT та його дисперсія є маркерами негетерогенної шлуночкової реполяризації і потенційними предикторами аритмій за механізмом re-entry. У багатьох дослідженнях показано, що з наростанням вираженості метаболічних порушень збільшується спектр чинників, які впливають на посилення гетерогенності реполяризації, досягаючи максимуму при поєднанні артеріальної гіпертензії і цукрового діабету [10].

Мета дослідження – оцінити вплив тривалої терапії епросартаном та фенофібратом на показники ВСР та дисперсію інтервалу QT у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом, асоційованим із гіперурикемією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 127 пацієнтів з ІХС, післяінфарктним кардіосклерозом. Вік хворих коливався від 39 до 79 років і становив у середньому (59,3±8,1) років. Серед обстежуваних хворих було 91 чоловіків та 36 жінок.

Діагноз ґрунтувався на підставі даних анамнезу (перенесеного раніше інфаркту міокарда), клініки, даних ЕКГ, включаючи ретроспективний аналіз, Ехо КС та відсутності біохімічних маркерів некрозу міокарда. Критеріями включення були наявність інфаркту міокарда в анамнезі, дисліпідемії та гіперурикемії, синусового ритму. Критерії виключення були наступні: гострий коронарний синдром протягом останніх 3-х місяців, важка ниркова і печінкова недостатність, загострення хронічних та наявність гострих запальних захворювань, вторинні артеріальні гіпертензії, гемодинамічно значні клапанні вади серця, серцева недостатність (СН) ІV ФК.

Усі пацієнти були рандомізовані у 4 групи, що отримували: І група (n = 30) загальноприйнятту терапію: нітрати, антиагреганти, ІАПФ або/і β-адреноблокатори, кордарон за показаннями та статини у середньотерапевтичних дозах, ІІ група (n=15) – замість ІАПФ призначали епросартан у дозі 600 - 800 мг на добу, ІІІ група (n=15) – замість статинів отримували мікронізований фенофібрат 200 мг на добу та ІV група (n=26) – комбінацію епросартану та фенофібрату. Контрольну групу (V) склали 40 хворих з ІХС та нормоурикемією.

Проведено холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) апаратом Кардіотехніка – 04 (Санкт-Петербург) протягом 24 годин. Придатними для аналізу вважали записи тривалістю не менше 19 годин. Серед параметрів ВСР оцінювали стандартний комплекс часових і спектральних показників.

Часові показники включали: SDANN (мс) - стандартне відхилення середніх значень інтервалів N-N, вирахованих по 5-хвилинних проміжках протягом всього запису; SDNN (мс) – стандартне середньоквадратичне відхилення; SDNNidx (мс) – середнє значення стандартних відхилень інтервалів N-N, вирахованих по 5-хвилинних проміжках протягом всього запису; RMSSD (мс) – середньоквадратичне значення різниці послідовних R-R; pNN 50 (%) – відсоток нормальних R-R з відхиленням від попереднього більше 50 мс.

Серед спектральних показників оцінювали: VLF – потужність спектру в діапазоні дуже низьких частот (0,003-0,04 Гц); LF – потужність спектру в діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц); HF – потужність спектру в діапазоні високих частот(0,15-0,4 Гц); nHF – відношення HF до суми LF і HF; LF/HF – співвідношення низькочастотної і високочастотної складової спектру.

Процеси реполяризації шлуночків оцінювали за наступними показниками. Коригований інтервал QT (QT-c) розраховували за формулою Базетта. Дисперсію інтервалу Q-T (dQ-T) визначали як різницю між найбільшим і найменшим значеннями інтервалу Q-T. Кориговану дисперсію

інтервалу Q-T (dQ-T) обчислювали за допомогою формули визначення dQ-T до коигованих інтервалів Q-T. Подовженим вважали інтервал Q-T при перевищуванні нормальної розрахункової величини на 0,03 с, або при значенні коригованого інтервалу Q-T більше 0,44 с.

Усі дослідження проводили до і в динаміці лікування (4 –24 тижні). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Різницю вважали достовірною при p < 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ВСР у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом із нормальним і підвищеним рівнем сечової кислоти показав суттєве зниження усіх часових показників, яке найбільше було виражене у хворих із порушенням пуринового обміну (табл. 1). Так у І групі SDNN був знижений на 40,2 %, у V – 20,3 %; SDANN – 24,4 % у І групі та 12,6 % у V групі. Виявлені зміни є свідченням глибокого вегетативного дисбалансу, зумовленого основним захворюванням в комплексі із метаболічними порушеннями. При проведенні порівняльного аналізу у І групі між пацієнтами, в яких в анамнезі був Q чи без-Q інфаркт міокарда виявлено, що при наявності великовогнищового ураження міокарда показники ВСР зменшуються ще в більшій мірі і стають критично низькими у пацієнтів, у яких сформувалась аневризма лівого шлуночка, ускладнена СН ІІБ – ІІІ ст.

При цьому відмітимо, що у багатьох дослідженнях виявлено велику прогностичну цінність визначення SDNN як незалежного предиктора високого ризику смерті. Відмінності стосуються лише роздільних точок параметрів ВСР, які у найбільшій мірі передбачають несприятливий прогноз. Так, наприклад у великому проспективному дослідженні UK-HEART було показано, що зниження SDNN менше 100 мс супроводжується збільшенням ризику смертності у 2,4 рази, а зниження SDNN менше 50 мс – у 9,4 рази [7]. У інших проспективних роботах визначальними значеннями SDNN, які незалежно передбачали прогноз, були 67, 108 і 65 мс [7,8]. У нашому дослідженні у пацієнтів І групи SDNN становив (84,37±4,91) мс, а серед хворих в анамнезі в яких був Q інфаркт міокарда – (63,8±3,6) мс, що прогностично за наведеними вище літературними даними є більш несприятливим у порівнянні із пацієнтами V групи, в яких цей показник становив (112,40±3,14) мс.

У 4 хворих І групи із СН ІІ Б ст. ІІІ ФК виявлено ригідний ритм. За даними багатьох авторів при ригідному ритмі зменшується у найбільшій мірі парасимпатичний контроль діяльності серця. У результаті знижується поріг фібриляції шлуночків особливо на фоні ішемії міокарда. Проте у цих 4 хворих при ХМ ЕКГ не зафіксовано пробіжок шлуночкової тахікардії, натомість виявлено парні монорморфні та поліморфні шлуночкові екстрасистоли від 2 до 5 епізодів на

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хворих із післяінфарктним кардіосклерозом за показниками варіабельності серцевого ритму

Показник	І група	V група	P <sub>1</sub>	І група в анамнезі Q ІМ	І група в анамнезі без Q ІМ	P <sub>2</sub>
SDNN, мс	84,37±4,91	112,40±3,14	<0,05	64,61±4,07	99,92±2,72	<0,05
pNN 50, %	9,33±1,35	15,70±0,95	<0,05	4,50±0,41	12,83±1,68	<0,05
RMSSD, мс	29,57±1,28	32,35±1,40	>0,05	24,83±0,49	36,33±1,79	<0,05
SDNNidx, мс	33,70±1,46	32,90±1,10	>0,05	29,67±1,72	39,75±1,26	<0,05
SDANN, мс	96,07±3,04	111,0±1,31	<0,05	56,56±3,07	84,50±3,88	<0,05
VLF	1146,82±35,41	1187,2±37,21	>0,05	1123,6±55,7	1115,12±49,21	>0,05
LF	575,81±27,92	545,2±28,11	>0,05	323,3±7,21	499,31±5,22	<0,05
HF	225,82±9,23	212,1±12,70	>0,05	224,2±13,5	234,83±13,74	>0,05
nHF, %	30,14±3,72	43,4±2,52	<0,05	29,3±3,11	39,31±3,23	<0,05
LF/HF	2,61±1,01	2,57±1,06	>0,05	1,43±0,72	2,12±0,71	>0,05

Примітки: P<sub>1</sub> – достовірна розбіжність між даними пацієнтів І та V груп;  
P<sub>2</sub> – достовірна розбіжність між даними І групи з Q інфарктом міокарда в анамнезі

добу. Різке переважання симпатичного відділу нервової системи над парасимпатичним визначає низьку ВСР особливо при СН, яку можна охарактеризувати як "монотонну тахікардію" з мінімальними коливаннями протягом доби [7].

У нашому дослідженні показано, що з погіршенням клінічного стану пацієнтів достовірно зростала середньодобова ЧСС, що безпосередньо свідчить про зростання симпатикотонії. Проте збільшення симпатико-адреналових впливів не реалізовувалось у підвищенні спектру LF, а навпаки супроводжувалось його зниженням. Зокрема серед пацієнтів I групи, в анамнезі яких був Q інфаркт міокарда та СН II А – II В III ФК, LF був найнижчим, відповідно і співвідношення LF/HF не зростало. У науковій літературі прийнято вважати спектр LF – кількісним маркером симпатичного тону [5,6,8,9]. Однак дослідження останніх років особливо ті, в яких проводилось пряме співставлення ВСР і варіабельності периферичного симпатичного нерва у пацієнтів із СН, поставили під сумнів це положення. Показано, що із прогресуванням СН, а відповідно із підвищенням активності симпатико-адреналової системи проходить зниження низькочастотної складової спектра ВСР, що в літературі отримало назву "парадокса LF" при СН [7].

На фоні стандартного лікування у пацієнтів I групи спостерігали достовірне зростання часових показників ВСР: SDNN на 6,2 %, pNN 50 на 21,8 %, SDNNidx – 10,8 %, SDANN - 11,2 % (p < 0,01). Проте приріст цих показників не переводив даних хворих у групу із сприятливим прогнозом. Адже основний показник SDNN продовжував залишатись на рівні менше 100 мс у 53,3 % пацієнтів і становив в середньому (90,0±5,0) мс.

Динаміка спектральних показників ВСР у цих пацієнтів під впливом стандартного лікування була менш позитивною. Протягом доби спостерігалось достовірне зростання високочастотного компонента ВСР HF на 1,7 %, nHF - на 5,6 % (p < 0,01). Низькочастотний показник LF зменшився на 4,3 %, VLF, який також відображає низькочастотну складову ВСР, знизився лише на 1,3 од. (p < 0,01). Вночі очікувалось зростання активності парасимпатичного відділу нерво-

вої системи. Проте у 9 (30,0 %) пацієнтів нічний приріст високочастотної складової ВСР був взагалі відсутній. У загальному по співвідношенні LF/HF можна судити про утримання гіперсимпатикотонії протягом доби – (2,4±1,2) у I групі до і після лікування (табл. 2).

Модифіковане лікування із включенням епросартану, антагоніста рецепторів ангіотензину II, який володіє додатковою симпатолітичною активністю за рахунок блокади пресинаптичних рецепторів норадренергічних нейронів симпатичної нервової системи, та фенофібрату – гіполіпідемічного засобу із багатьма позитивними плейотропними ефектами суттєво покращило динаміку часових та спектральних показників ВСР у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Так у II групі SDNN підвищився на 14,5 %, SDANN – на 11,9 %, SDNNidx – на 28,3 %, RMSDD і pNN 50 зменшилися незначно на 2,9 % і 5 % відповідно (p < 0,01). У III групі відмічено позитивну динаміку параметрів ВСР на рівні даних I групи, і вона була менш виражена у порівнянні із пацієнтами II і IV групи: SDNN зріс на 7,6 %, SDANN – на 4,3 %, SDNNidx – на 9,9 %, RMSDD – на 8,8 % і pNN 50 – на 2,5 % (p < 0,01). На фоні комбінованого лікування епросартаном та фенофібратом (IV група) виявлено найбільш суттєве підвищення SDNN - на 24,6 %, SDANN – на 14,2 %, SDNNidx – на 32,8 %, pNN 50 – на 36,8 % (p < 0,01).

Аналіз спектральних показників показав позитивну тенденцію нормалізації вегетативного балансу у обстежуваних пацієнтів. Так VLF і LF у II групі зменшилися на 21,8 % і 15,2 % відповідно, у III групі – 33,3 % і 12,8 %, у IV групі – 29,6 % і 23,2 %. HF і nHF – маркери парасимпатичного тону збільшилися у II групі на 9,4 % і 18,0 %, у III групі – 15,2 % і 16,5 %, у IV групі – 14,8 % і 8,1 % відповідно. По співвідношенню низькочастотної і високочастотної складової спектру можна судити про значне зниження гіперсимпатикотонії у пацієнтів на фоні модифікованого лікування особливо при застосуванні комбінованої терапії епросартаном та фенофібратом.

У 17 (56,7 %) обстежених пацієнтів I групи спостерігали подовження коригованого QT інтервалу більше 450 мс від

**Таблиця 2. Динаміка спектральних та часових показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом, асоційованим із гіперурикемією**

Показник		Величина показника (M±m) в групах			
		I група	II група	III група	IV група
SDNN, мс	1	84,374±4,91	82,80±6,75	84,73±6,67	81,31±5,34
	2	90,01±5,02**	94,60±6,77**	91,13±6,93**	101,31±4,6**
SDANN, мс	1	96,07±3,04	102,13±4,83	106,67±4,18	100,38±3,19
	2	108,23±2,61**	114,20±4,07**	111,33±3,79**	114,65±1,88**
SDNNidx, мс	1	33,70±1,46	35,33±2,08	37,20±2,84	34,38±1,55
	2	37,81±1,64**	45,27±2,92**	40,93±2,83**	45,65±1,99**
RMSSD, мс	1	29,57±1,28	27,27±1,08	25,13±1,21	29,77±1,25
	2	29,22±1,20**	26,53±1,14**	27,33±1,32	29,77±1,04
pNN 50, %	1	9,33±1,35	8,0±1,44	7,93±1,67	8,65±1,25
	2	11,93±1,62**	7,60±1,53**	8,07±1,63**	11,88±1,53**
VLF, мс <sup>2</sup>	1	1146,82±235,41	1059,47±130,71	1136,13±108,07	955,58±89,61
	2	1132,31±229,92**	828,40±107,7**	758,27±67,26*	672,73±57,86**
LF, мс <sup>2</sup>	1	575,81±67,92	414,27±74,23	406,20±62,99	501,54±75,94
	2	551,31±47,94**	351,47±63,04**	354,20±65,02	385,38±48,05**
HF, мс <sup>2</sup>	1	225,82±69,23	189,07±34,24	239,0±32,87	225,77±29,52
	2	229,73±38,44**	208,67±35,66**	281,87±39,12**	265,04±29,77**
NHF, %	1	30,14±3,72	24,07±3,54	36,53±6,80	28,38±3,67
	2	31,91±3,72**	29,40±4,16**	43,73±8,35**	30,92±3,46**
LF/HF	1	2,61±1,01	2,19±2,17	1,70±1,92	2,22±2,57
	2	2,42±1,20	1,68±1,77**	1,26±4,69**	1,45±1,61**

Примітки: 1, 2 – відповідно значення показників у хворих до та після лікування.  
2. Різниця показників достовірна порівняно із такими особами до лікування \*p < 0,05, \*\* p < 0,01

17 хв. (1 % часу) до 21 год. 57 хв. (94 % часу) моніторингування. З них у 11 (64,7 %) осіб в анамнезі був Q інфаркт міокарда. Ймовірно наявність рубцево-вогнищевих змін міокарда зумовлює більш глибокі порушення процесів шлуночкової реполяризації. Натомість у пацієнтів V групи, із нормальним рівнем сечової кислоти, подовження QT інтервалу виявлено лише у 19,5 % випадків. За даними ХМ ЕКГ у хворих із гіперурикемією середня тривалість QT за добу становила (400,3±3,6) мс, максимальна (431,4±5,6) мс, мінімальна (354,2±4,2) мс. Середня тривалість коригованого QT (QTc) – (427,9±3,8) мс, максимальна – (461,6±4,8) мс, мінімальна (393,2±3,1) мс. Дисперсія інтервалу QT в середньому становила (13,2±1,8) мс. При оцінці добових ритмів тривалості інтервалу QT виявлено, що в пасивний період його тривалість на 20, 8 мс більша, ніж в активний, а D(QT) на 10,0 мс. Достовірне збільшення дисперсії інтервалу QT вночі і у вранішні години можливо підвищує ризик виникнення раптової серцевої смерті у цей час у хворих із серцево-судинними захворюваннями.

Таким чином, на фоні проведеного лікування через 24 тижні Q-Tс зменшився на 12,3 % - у I групі, 21,1 % - у II групі, 15,4 % - у III групі та 27,5 % - у IV групі (p < 0,05). D(Q-T) зменшилася на 9,3 % - у I групі, 12,3 % - у II групі, 8,9 % - у III групі та 14,6 % - у IV групі (p < 0,05). У пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою спостерігали адекватний контроль АТ протягом доби за даними добового моніторингування. Проте не виявлено кореляції між рівнем зниження АТ на фоні терапії епросартаном та рівнем покращення QT дисперсії, що може свідчити про незалежність цих факторів (p > 0,05).

**ВИСНОВКИ** 1. У пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом спостерігається зниження усіх часових показників варіабельності серцевого ритму на фоні загального вегетативного дисбалансу з перевагою гіперсимпатикотонії. 2. У пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом асоційованим із гіперурикемією у 2,9 рази частіше реєструється подовження коригованого інтервалу QT та його дисперсії порівняно із хворими із нормоурикемією. 3. Комбінована терапія епросартаном та фенофібратом

забезпечує підвищення часових показників варіабельності серцевого ритму та зменшення гіперсимпатикотонії, а також сприяє нормалізації процесів шлуночкової реполяризації у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом асоційованим з гіперурикемією, що служить важливим чинником попередження раптової серцевої смерті.

#### Література

1. Abildstrom S.Z., Jensen B.T., Agner E. et al. BEAT Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction // J. Cardiovasc. Electrophysiology. – 2003. – Vol. 14. – P. 168-173.
2. Bilichick K., Fetics M., Djoukeng R. et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (CHF-STAT) // Am. J. Cardiol. – 2002. – № 90. – P. 24-28.
3. Galinier M. et al. Depresser LF power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2000. – № 21. – P. 475-482.
4. Monmeneu J.V., Chorro F., Bodi V. et al. Relationships between heart rate variability, functional capacity and left ventricular function following myocardial infarction: an evaluation after one week and six months // Clin. Cardiology. – 2001. – V. 24. – P. 313-320.
5. Амбулаторне моніторингування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання. Методичний посібник. – Київ. – 2004. – С. 17-20.
6. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.
7. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 4-11.
8. Григорьев З.Е., Олейник А.И., Авраменко Н.Ф. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма в клинической практике // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 1 (28). – С. 96-100.
9. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чебетарев Н.Д. Вариабельность ритма сердца при старении и патологии кардиореспираторной системы // Клиническая геронтология. – 2002. – № 9. – С. 16-23.
10. Сичов О.С., Пархоменко О.М., Спанчинцева О.А. Порушення реполяризації шлуночків серця: механізми виникнення, методи виявлення і клінічне значення (проект рекомендацій) // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 5 (додаток). – С. 37-55.
11. Черняга-Ройко У.П., Жаріков О.Й., Сорочівський М.С. Прогностичне значення показників варіабельності ритму серця у хворих на гострий інфаркт міокарда // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 6. – С. 25-30.

Корнага С.І.

### ФУНКЦІЇ ДИХАННЯ І КРОВООБИГУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ ХІМІОПРЕПАРАТАМИ І ПРЕДНІЗОЛОНОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ФУНКЦІЯ ДИХАННЯ І КРОВООБИГУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ ХІМІОПРЕПАРАТАМИ І ПРЕДНІЗОЛОНОМ – Лікування хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень туберкулостатиками і преднізолоном значно прискорює дезінтоксикацію, припинення бактеріовиділення і загоєння каверн, зменшує частоту побічних реакцій і покращує функцію легенево-серцевого апарату.

ФУНКЦИЯ ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХИМИОПРЕПАРАТАМИ И ПРЕДНИЗОЛОНОМ – Лечение больных с впервые диагностированным инфильтративным туберкулезом легких туберкулостатиками и преднизолоном значительно ускоряет дезинтоксикацию, прекращение бактериовыделения и заживление каверн, уменьшает частоту побочных реакций и улучшает функцию легочно-сердечного аппарата.

FUNCTIONS OF BREATHING AND BLOOD CIRCULATION IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS AT TREATMENT BY CHEMOTHERAPY AND PREDNIZOLONE – Treatment of the first diagnosed infiltrative lung tuberculosis patients with tuberculostatics and prednisolone considerably accelerates desintoxication, cessation of bacterial excretion and cavities healing, diminishes the frequency of by-reactions and improves the function of pulmonary-cardiac apparatus.

**Ключові слова:** інфільтративний туберкульоз легень, легенево-серцевий апарат, туберкулостатики, преднізолон.

**Ключевые слова:** инфильтративный туберкулез легких, легочно-сердечный аппарат, туберкулостатики, преднизолон.

**Key words:** infiltrative lung tuberculosis, pulmonary-cardiac apparatus, tuberculostatics, prednisolone.

**ВСТУП** Під час різноманітних стресових ситуацій в гіпоталамусі утворюється кортикотропін-релізінг-фактор, який стимулює секрецію адренкортикотропного гормону гіпофіза, що, в свою чергу, стимулює секрецію глюкокортикостероїдів корою надниркових залоз. Ці гормони сприяють пристосуванню організму до надзвичайних умов існування шляхом зміни активності різних ферментних систем та перебудови їх обмінних процесів [1]. У клініці, зокрема фтизіатрії, глюкокортикостероїди використовують, оскільки їм притаманна протизапальна, протиалергічна, антиоксидантна та імунодепресивна дії. Глюкокортикоїди пригнічують запальний процес, сповільнюють розвиток специфічних грануляцій і некрозу, а також запобігають формуванню виражених залишкових змін, прискорюють інактивацію гіста-

міну. Однак, на вже сформовану сполучну тканину глюкокортикостероїди не впливають [1, 2].

Загалом, гіпофізарно-наднирковій системі належить важлива роль в боротьбі організму з туберкульозною інфекцією, оскільки глюкокортикостероїди в значній мірі визначають перебіг туберкульозного процесу, тому використання преднізолону в клініці туберкульозу цілком виправдане. До того ж, відомо, що у переважній більшості хворих на туберкульоз молодого і середнього віку пригнічена андрогенна функція кори надниркових залоз і, передусім, глюкокортикостероїдна їх діяльність. Внаслідок застосування протизапальних глюкокортикостероїдів (преднізолону) у хворих на свіжовиявлений туберкульоз легень на фоні туберкулоstaticної терапії значно швидше ліквідується туберкульозна інтоксикація; покращується загальний стан, функція дихання; скоріше настає припинення бактеріовиділення і загоєння каверн, до того ж, при меншій кількості побічних реакцій від хіміопрепаратів [3].

Вплив поєданого застосування антимікобактеріальних препаратів з глюкокортикостероїдами на функцію зовнішнього дихання (ФЗД) і серцево-судинну систему, зокрема у віддаленому періоді після гормонотерапії, в літературі висвітлені недостатньо.

Метою дослідження було вивчити функціональний стан дихальної і серцево-судинної систем у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень при лікуванні хіміопрепаратами в поєднанні з преднізолоном.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено дослідження функціонального стану серцево-судинного апарату у 60 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень, яких поділили на дві групи по 30 осіб. Обидві групи пацієнтів були репрезентативними. Вік хворих першої групи – від 19 до 49, контрольної – від 18 до 48 років. Чоловіків було, відповідно, – 19 і 20, жінок – 11 і 10. Порожнини розпаду констатовані у 22 і 21, мікобактерії туберкульозу виділяли 25 і 23 хворих відповідно. Пацієнтів із супровідною патологією в дослідження не включали.

Хіміотерапію проводили згідно із сучасними стандартами ВООЗ. Хворим першої (основної) групи, через 2-3 тижні додатково застосовували преднізолон, через день, протягом двох місяців, в дозі 20 мг, вранці, оскільки максимальне

виділення глюкокортикостероїдів у кров спостерігається між 6 та 8 годинами ранку і поступово знижується протягом дня.

Усім хворим крім загальноклінічного дослідження проводили вивчення функції зовнішнього дихання і записували електрокардіограму. Дослідження проводили (основна група) до лікування преднізолоном, через 2 місяці після гормонотерапії та перед випискою (через 6-8 місяців) і в аналогічні строки – в контрольній групі. Цифровий матеріал дослідження піддавався статистичній обробці з вираженням показника достовірності.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У хворих основної групи преднізолонотерапія сприяла швидшій ліквідації інтоксикації (на 10 днів), нормалізації гемограми (на три тижні), швидшій ліквідації катаральних явищ (на 2-3 тижні), розсмоктуванню інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду з меншими залишковими змінами (на 5 тижнів). Все це позитивно впливало на функціональний стан апарату зовнішнього дихання і серцево-судинної системи, що наведено в наступних таблицях.

Як видно з таблиці 1, у хворих, у яких антимікобактеріальна терапія поєднувалася із застосуванням преднізолону, майже за всіма показниками пневмотахометрії відмічалось вірогідне покращання, порівняно з вихідними даними. Ці ж позитивні зрушення ФЗД були стабільними і навіть через 6-8 місяців лікування спостерігалось покращання повітромісткості легень, прохідності на всіх рівнях бронхіального дерева.

У пацієнтів контрольної групи через 2 місяці лікування констатовано також достовірне покращання більшості показників пневмотахометрії, це наведено в таблиці 2.

Однак, в подальшому, ці позитивні зміни ФЗД були нестійкими, а наприкінці стаціонарного лікування, тобто через 6-8 місяців, вірогідно погіршувалися.

Загалом, ефективність хіміотерапії в поєднанні з преднізолоном у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень характеризувалася більш вираженою позитивною клініко-рентгенологічною динамікою і значним стійким покращанням ФЗД.

Під впливом комбінованого лікування хіміопрепаратами і преднізолоном швидше наставало зникнення патологічної симптоматики зі сторони серцево-судинної систе-

**Таблиця 1. ФЗД у хворих на інфільтративний туберкульоз легень, у яких хіміотерапія поєднувалася із застосуванням преднізолону (основна група, n=30)**

Показники (% до належних величин)	Періодичність обстеження		
	до лікування преднізолоном	після закінчення преднізолонотерапії	перед випискою, через 6-8 місяців
ЖЄЛ	61,35 ± 1,80	74,05 ± 1,69*	74,11 ± 1,98*
ОФВ <sub>1</sub>	58,01 ± 2,12	67,45 ± 1,75*	71,06 ± 1,82*
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЄЛ	77,15 ± 2,10	81,50 ± 2,23	81,05 ± 2,08
МОШ <sub>25</sub>	46,51 ± 2,32	66,90 ± 2,56*	65,31 ± 2,41*
МОШ <sub>50</sub>	43,01 ± 2,25	58,88 ± 2,60*	58,02 ± 2,13*
МОШ <sub>75</sub>	49,02 ± 2,35	60,98 ± 2,75*	62,00 ± 2,69*

Примітка. \* – різниця достовірною, порівняно з показниками до лікування (P < 0,05).

**Таблиця 2. ФЗД у хворих на інфільтративний туберкульоз легень при лікуванні антимікобактеріальними препаратами (контрольна група, n=30)**

Показники (% до належних величин)	Періодичність обстеження		
	до лікування	через 2 місяці	перед випискою, через 6-8 місяців
ЖЄЛ	63,81 ± 2,41	73,66 ± 2,05*	66,25 ± 1,99
ОФВ <sub>1</sub>	62,88 ± 2,44	68,15 ± 2,56	67,95 ± 1,65
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЄЛ	76,00 ± 2,15	79,10 ± 2,43	74,25 ± 1,95
МОШ <sub>25</sub>	46,25 ± 2,20	57,99 ± 2,11*	54,91 ± 2,12*
МОШ <sub>50</sub>	44,73 ± 1,88	57,98 ± 2,00*	49,05 ± 1,99
МОШ <sub>75</sub>	45,00 ± 1,77	61,05 ± 1,80*	52,36 ± 1,65*

Примітка. \* – різниця достовірною, порівняно з показниками до лікування (P < 0,05).

ми, зокрема болю в ділянці серця та серцебиття, задишки і, зокрема, спостерігалось покращання показників гемодинаміки. Показники гемодинаміки у хворих основної та контрольної груп наведені в таблиці 3.

З таблиці 3 видно, що у хворих, в яких хіміотерапія поєднувалася з преднізолоном, вірогідно збільшувалися периферичний опір у великому колі кровообігу, систолічний артеріальний тиск і середній гемодинамічний тиск. Преднізолон підвищував тонус периферичних судин великого кола кровообігу, який, зазвичай, в результаті туберкульозної інтоксикації знижений. Ці зміни не утруднювали серцевої діяльності, так як знижувався одночасно хвилинний об'єм крові й це відбувалося за рахунок систолічного об'єму і сповільнення частоти серцевих скорочень. Подібні зміни слід вважати позитивними, адже вони сприяють поліпшенню кровообігу в прекапілярах і метаболізму в серцевому м'язі. Все це свідчить, що преднізолон прискорює позитивні гемодинамічні зрушення. Крім того, ця тенденція спостерігалася і на момент виписки пацієнтів, тобто через 6-8 місяців хіміотерапії. До

того ж, у осіб, яким проводилося лікування хіміопрепаратами і преднізолоном, вдвічі рідше спостерігались побічні реакції.

Зміни електрокардіограми у хворих основної і контрольної груп представлені в таблиці 4.

З таблиці 4 видно, що під впливом поєднаної терапії туберкулолітиками і преднізолоном відбувалось достовірне збільшення інтервалів Q-T і R-R, що зумовлено сповільненням частоти серцевих скорочень, внаслідок швидшої ліквідації туберкульозної інтоксикації у хворих основної групи, порівняно з особами контрольної групи. У пацієнтів основної групи спостерігалось більш виражене збільшення сумарного вольтажу  $R_1 + R_{II} + R_{III}$ ,  $T_1 + T_{II} + T_{III}$  і зменшення кількості хворих з депресією сегмента S-T<sub>V1</sub>, S-T<sub>V6</sub>. Це є доказом значного поліпшення метаболізму серцевого м'яза. Крім цього, у пацієнтів основної групи спостерігалось більш виражене зміщення електричної осі серця вліво після припинення курсу гормонотерапії і через 6-8 місяців лікування, що зумовлено швидшим розсмоктуванням інфільтративних змін

**Таблиця 3. Показники гемодинаміки у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень при лікуванні хіміопрепаратами і преднізолоном (А) та хіміопрепаратами (Б)**

Показники гемодинаміки		Періодичність обстеження		
		до лікування	після закінчення 2-місячного курсу преднізо-лонотерапії	через 6-8 місяців лікування
Частота пульсу за хвилину		А	82 ± 2,11	75 ± 1,89*
		Б	81 ± 1,99	78 ± 2,03
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	максимальний	А	116 ± 1,56	122 ± 1,82*
		Б	115 ± 1,82	118 ± 1,79
	мінімальний	А	68 ± 1,57	71 ± 1,71
		Б	69 ± 1,82	68 ± 1,66
Середній гемодинамічний тиск, мм рт. ст.		А	80 ± 1,41	86 ± 1,56*
		Б	79 ± 1,56	82 ± 1,27
Систолічний об'єм крові, мл		А	59 ± 1,94	66 ± 2,28*
		Б	57 ± 1,79	62 ± 2,30
Хвилинний об'єм крові, мл		А	4939 ± 193	4394 ± 189*
		Б	4988 ± 201	4690 ± 196
Периферичний опір в судинах см <sup>-5</sup> /с <sup>-1</sup>		А	1419 ± 66	1653 ± 72*
		Б	1455 ± 59	1595 ± 71

Примітка. \* – різниця достовірна, порівняно з показниками до лікування (P < 0,05).

**Таблиця 4. Електрокардіографічні показники у хворих на інфільтративний туберкульоз легень при поєднаному лікуванні туберкулолітиками і преднізолоном (А) та хіміопрепаратами (Б)**

Показники ЕКГ		Строки обстеження		
		до лікування	після закінчення курсу преднізо-лонотерапії	через 6-8 місяців хіміотерапії
Ширина інтервалів, в с	Q-T	А	0,350 ± 0,004	0,362 ± 0,005*
		Б	0,348 ± 0,005	0,351 ± 0,004
	R-R	А	0,751 ± 0,027	0,849 ± 0,026*
		Б	0,732 ± 0,030	0,798 ± 0,028
Амплітуда зубців, в мм	P <sub>I</sub>	А	0,68 ± 0,04	0,71 ± 0,05
		Б	0,70 ± 0,03	0,72 ± 0,06
	P <sub>III</sub>	А	0,59 ± 0,09	0,53 ± 0,14
		Б	0,58 ± 0,13	0,56 ± 0,09
	P <sub>avF</sub>	А	1,00 ± 0,08	0,82 ± 0,11
		Б	0,98 ± 0,10	0,89 ± 0,09
R <sub>I</sub> + R <sub>II</sub> + R <sub>III</sub>		А	23,02 ± 1,10	26,43 ± 1,24*
		Б	24,00 ± 1,22	25,67 ± 1,38
T <sub>I</sub> + T <sub>II</sub> + T <sub>III</sub>		А	6,75 ± 0,44	7,10 ± 0,48
		Б	6,81 ± 0,52	6,90 ± 0,39
Кут б в градусах		А	63 ± 2,81	53 ± 2,42*
		Б	62 ± 2,62	56 ± 3,01

Примітка. \* – різниця достовірна, порівняно з показниками до лікування (P < 0,05).

в легенях і загоєнням специфічного процесу з меншими залишковими змінами, порівняно з пацієнтами контрольної групи. Все це підтверджено результатами рентгенологічного дослідження.

Отже, при поєднанні туберкулостатичної терапії з преднізолоном у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень значно прискорюється дезінтоксикація, припинення бактеріовиділення і загоєння каверн, зменшується частота побічних реакцій і покращується функція легенево-серцевого апарату під час лікування і в більш віддаленому періоді.

**ВИСНОВКИ** 1. Поєднана терапія хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень туберкулостатиками і преднізолоном значно прискорює дезінток-

сикацію, припинення бактеріовиділення, загоєння каверн, а також зменшує частоту побічних реакцій.

2. Двомісячне застосування преднізолону на фоні хіміотерапії покращує функцію легенево-серцевого апарату в процесі лікування і в більш віддаленому періоді.

#### Література

1. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.
2. Ярешко А.Г. Роль глюкокортикоїдної імуносупресії в патогенезі туберкульозу // Матеріали II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 1998. – С. 175.
3. Корнага С.І. Функція зовнішнього дихання при хіміотерапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 22 с.

Олійник Я.В.

### ПОРУШЕННЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ПОРУШЕННЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ – В статті проаналізовано стан системи ПОЛ та системи антиоксидантного захисту у дітей, хворих на atopічний дерматит, до та після відповідної корекції антиоксидантом кверцетином.

НАРУШЕНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ – В статье проанализировано состояние системы ПОЛ и системы антиокислительной защиты у детей, больных atopическим дерматитом, до и после соответствующей коррекции антиоксидантом кверцетином.

DISTURBANCES OF LIPID PEROXIDATION AND THEIR CORRECTION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS – The condition of lipid peroxidation system and system of antioxidant defence in children with atopіc dermatitis before and after its correction with quercetin is analysed in the article.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, перекисне окислення ліпідів, кверцетин.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, перекисное окисление липидов, кверцетин.

**Key words:** atopіc dermatitis, lipid peroxidation, quercetin.

**ВСТУП** Atopічний дерматит (АД) – одна з найактуальніших проблем педіатрії. Це обумовлено значним поширенням цієї патології, тенденцією до збільшення кількості випадків АД, значною резистентністю до лікування. АД може призводити до обмеження соціальної, психологічної та фізичної активності хворих [1, 2, 3].

У практиці дитячого алерголога кожен третій пацієнт – хворий на АД. У загальній структурі алергологічної захворюваності питома частка цієї недуги становить від 1 до 75 % в різних країнах [4]. Поширеність АД серед дітей країн Європи та США складає 10–28 %. В лікуванні АД існує чимало невирішених питань. Зокрема, близько 50 % АД становлять торпідні, резистентні до лікування форми. Тривалість лікування загострення в такому випадку може перевищувати 12 місяців.

Відомо, що порушення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) є універсальним патологічним механізмом в патогенезі багатьох захворювань. Проте, у дітей, хворих на atopічний дерматит (АД) питання стану ПОЛ та системи антиоксидантного захисту вивчені недостатньо. Їх дослідження було метою даної роботи.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** Дослідження проводили на базі пульмонологічного відділення Тернопільської обласної комунальної дитячої клінічної лікарні протягом 2003 – 2007 років. Для клінічної характеристики обстежених хворих ко-

ристувалися X Міжнародною статистичною класифікацією хвороб.

Ступінь тяжкості перебігу захворювання оцінювали за шкалою SCORAD [5]. Було обстежено 144 дитини, хворих на atopічний дерматит середньої тяжкості. Дітей поділили за допомогою методу рандомізованого стратифікованого розподілу на чотири групи: першу, другу, третю та четверту, що відрізнялись залежно від лікування, яке згодом призначали. Дітей першої групи лікували за допомогою традиційної терапії. При цьому запалення коригували за допомогою стероїдів на пошкоджені ділянки, крім обличчя, інфекцію – використовуючи антибіотики, які застосовували місцево. Прурит лікували антигістамінними засобами, зволоженням шкіри, антибіотикотерапією. В другій групі, крім традиційного лікування, використовували гіпербаричну оксигенацію (4–5 сеансів через день при експозиції 30 хв, під тиском кисню 1,5 атм.). В третій традиційну терапію поєднували із застосуванням кверцетину, який призначали в дозі 0,4 мг/кг тричі на добу всередину у вигляді порошку. В четвертій групі поєднували традиційну терапію з лікуванням кверцетином та гіпербаричною оксигенацією у вищезазначених (як в другій та третій групах) дозах. Через два тижні після початку лікування традиційним та запропонованими методами аналізували його результати та повторно обстежували хворих.

Про стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [6], сульфгідрильних груп (Sh-груп) [7], рівнями церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові [8, 9], супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах [10] та активності каталази (КТ) [11].

В якості контролю орієнтувались на параметри гуморальної ланки імунної системи, перекисного окислення ліпідів, метаболізму сполучної тканини та ендотоксикозу в групі 30 здорових дітей віком від 0 до 12 років, які обстежувались в лікувально-діагностичному центрі Тернопільського державного медичного університету, де було встановлено відсутність в них будь-якої патології.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Статистичну обробку даних проводили шляхом вибірки за певними параметрами діапазонів досліджених величин. Використовували апарат середніх арифметичних величин, математичне сподівання, дисперсію та множинну кореляцію параметрів. Отримані

результати перевіряли шляхом зміни діапазонів вибірок з метою перевірки статистичних гіпотез. Достовірність різниці між порівнюваними величинами при нормальній вибірці встановлювали за критерієм Стьюдента. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм STATISTIKA 6,0 та Excel XP [12].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Інтенсивність ПОЛ у дітей, хворих на АД, достовірно значно вища, ніж у здорових дітей. Результати обстеження відображені в таблиці 1. Було встановлено, що показники, які характеризують ПОЛ та систему АОЗ, однакові в усіх досліджуваних групах дітей. Тому під час їх оцінки ми не використовували поділ хворих дітей на групи залежно від їх віку, як під час оцінки системи кисневого гомеостазу та імунної системи.

При порівняльній характеристиці основних показників системи ПОЛ – АОЗ виявили достовірні відмінності у дітей, хворих на АД (табл. 1).

Зокрема, в них виявлено зростання концентрацій МДА, як кінцевого продукту вільнорадикального окислення, в 3,36 раза ( $P<0,001$ ). Активність СОД у хворих дітей зменшувалась в 1,65 раза ( $P<0,001$ ), а церулоплазміну – зростала в 2,73 раза ( $P<0,001$ ). Активність каталази у хворих дітей зростала в 3,5 раза ( $P<0,001$ ). Співвідношення МДА/СОД у дітей, хворих на АД, зросло в 5,75 раза ( $P<0,001$ ).

Концентрація МДА в сироватці крові прямопропорційно залежить від величини  $VO_2$ . Можна стверджувати, що між цими величинами існує чітка достовірна кореляційна залежність (коефіцієнт кореляції 0,63).

Традиційне лікування не викликало достовірних змін ПОЛ, проте призводило до тенденції щодо її зменшення. Так, рівень МДА в сироватці крові зменшився в 1,15 раза, ЦП – в 1,1 раза, каталази – в 1,21 раза, вміст SH груп – в 1,06 раза.

Ця тенденція ще більше посилювалась приєднанням до традиційної терапії кверцетину. Порівняно з вихідними показниками отримали зменшення МДА в 1,34 раза

( $P<0,05$ ), ЦП – в 1,21 раза, каталази – в 1,32 раза, SH груп – в 1,14 раза.

Достовірні зміни показників ПОЛ отримали на фоні комбінації традиційної терапії з гіпербаричною оксигенацією та гіпербаричною оксигенацією з кверцетином. В останньому випадку зміни були найбільш вираженими. Так, на фоні комбінації традиційного лікування з ГБО отримали зменшення рівнів МДА в 1,62 раза ( $P<0,001$ ), ЦП – в 1,37 раза ( $P<0,001$ ), каталази – в 1,53 раза ( $P<0,001$ ), SH груп – в 1,17 раза. У випадку доповнення ГБО кверцетином ці показники зменшувались відповідно в 2,1 ( $P<0,001$ ), 2,2 ( $P<0,001$ ), 1,88 ( $P<0,001$ ) та 1,25 раза ( $P<0,05$ ).

Щодо активності СОД, то всі види терапії викликали тенденцію до її зростання, яка на фоні комбінації традиційного лікування з гіпербаричною оксигенацією та кверцетином мала достовірний характер ( $P<0,05$ ). Проте в жодній підгрупі після лікування активність СОД не досягла значень здорових дітей –  $68,02\pm 1,33$  ум.од./мл ер. ( $P<0,001$ ).

Рівень SH-груп на фоні лікування мав виражену тенденцію до нормалізації, що особливо чітко проявлялось в групах, де застосовувалась гіпербарична оксигенація. При цьому в групі де застосовували комбінацію традиційного лікування з гіпербаричною оксигенацією та кверцетином ці процеси мали характер достовірних (зменшення в 1,22 раза ( $P<0,05$ ) та не відрізнялись від таких у здорових дітей ( $60,5$  нмоль/л у здорових дітей проти  $62,4$  нмоль/л на фоні лікування). Всі види лікування дітей, хворих на АД, викликали нормалізацію активності каталази. Проте цей процес мав достовірний характер тільки в групах, де використовувалась гіпербарична оксигенація (зменшення в 1,53 та 1,91 раза ( $P<0,001$  в обох випадках) відповідно на фоні комбінації традиційної терапії з гіпербаричною оксигенацією та гіпербаричною оксигенацією з кверцетином). Проте, навіть на фоні найбільшого зниження, а саме в групі, де традиційна терапія комбінувалась з ГБО та кверцетином, активність каталази була в 1,9 раза ( $P<0,001$ ) вищою від такої у здорових дітей (табл. 2).

Таблиця 1. Перекисне окислення ліпідів та система антиоксидантного захисту у дітей, хворих на АД

Досліджуваний показник в сироватці крові	Здорові діти	Діти, хворі на АД
МДА, мкмоль/л	$2,80\pm 0,09$	$9,34\pm 0,51^*$
СОД, ум. од./1 мл ер.	$68,02\pm 1,33$	$41,04\pm 1,64^*$
ЦП, мг/л	$198,60\pm 2,31$	$540,1\pm 12,6^*$
SH-групи, нмоль/л	$60,51\pm 1,13$	$75,2\pm 3,1$
Каталаза, %	$17,48\pm 2,87$	$61,2\pm 4,1^*$
МДА/СОД	$0,04\pm 0,01$	$0,23\pm 0,01^*$
ЦП/СОД	$2,9\pm 0,2$	$13,2\pm 0,5^*$

Примітка. \* –  $P<0,001$  відносно відповідного показника у здорових дітей.

Таблиця 2. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей, хворих на atopічний дерматит до та після лікування

Показник	До лікування	Традиційне лікування	Гіпербарична оксигенація	Кверцетин	Гіпербарична оксигенація, кверцетин
МДА, ммоль/л	$9,34\pm 0,51$	$8,12\pm 0,32$	$5,76\pm 0,22^* **$	$6,33\pm 0,26$	$4,03\pm 0,22^* **$
ЦП, мг/л	$540,1\pm 12,6$	$496,2\pm 9,4$	$395,3\pm 9,9^*$	$443,1\pm 11,2$	$285,1\pm 10,7^* **$
Каталаза, %	$61,2\pm 4,1$	$50,9\pm 2,6$	$40,0\pm 1,9$	$46,9\pm 2,2$	$32,4\pm 1,3^* **$
SH-групи, нмоль	$75,2\pm 3,1$	$71,4\pm 2,9$	$64,4\pm 3,2$	$66,2\pm 2,2$	$62,4\pm 1,1$
СОД, ум.од./мл ер.	$41,04\pm 1,64$	$45,31\pm 1,22$	$52,00\pm 2,24$	$47,93\pm 0,97$	$54,42\pm 2,12$
МДА/СОД	$0,23\pm 0,01$	$0,18\pm 0,01$	$0,11\pm 0,01$	$0,14\pm 0,01$	$0,07\pm 0,01$
ЦП/СОД	$13,2\pm 0,5$	$10,9\pm 0,4$	$7,6\pm 0,3$	$9,2\pm 0,3$	$5,3\pm 0,2$
Індекс SCORAD	$58,6\pm 2,2$	$29,3\pm 3,4^*$	$17,2\pm 2,1^* **$	$23,1\pm 1,1^* **$	$14,0\pm 0,5^* **$

Примітки: \* –  $P<0,001$  по відношенню до вихідних даних; \*\* –  $P<0,001$  по відношенню до традиційного лікування.



Коефіцієнт взаємодії оксидантно-антиоксидантної системи захисту достовірно ( $P < 0,001$ ) зменшився у всіх підгрупах за рахунок зниження рівня МДА і підвищення СОД. Він становив  $0,18 \pm 0,01$  на фоні традиційної терапії,  $0,11 \pm 0,01$  на фоні комбінації традиційного лікування з ГБО,  $0,14 \pm 0,001$  після традиційної терапії з кверцетином та  $0,07$  – на фоні традиційної терапії з ГБО та кверцетином. Проте, слід нагадати, що цей показник у здорових осіб становив  $0,04 \pm 0,005$ . Таким чином, співвідношення МДА і СОД лише наближалось до норми здорових дітей.

Особливості перебігу та результат будь-якого запального процесу головним чином пов'язані зі станом цитоплазматичних мембран. Одним із факторів, що порушує мембранні структури різних тканин та органів є інтенсифікація процесів ПОЛ. Вільнорадикальне окислення ненасичених жирних кислот має пряме відношення як до нормальної життєдіяльності клітин, так і до виникнення, перебігу, наслідків багатьох патологічних станів. Вільні радикали відіграють ключову роль, як посередники патологічного процесу, при широкому спектрі хвороб різних органів і систем. Серед них супероксидний аніон  $O_2^-$ , а також його похідні  $HO_2$ ,  $OH$ ,  $H_2O_2$ , які здатні атакувати практично всі органічні сполуки [13]. Окрім продуктів відновлення кисню, до його активних форм належать продукти ПОЛ [14]. Одним із джерел утворення активних метаболітів кисню є клітини крові [15].

При фізіологічних станах рівень ПОЛ підтримується завдяки рівновазі системи анти- та прооксидантів. АОСЗ складається із ферментативної (СОД, каталаза, глутатіонредуктаза, глутатіон-пероксидаза, церулоплазмін) і неферментативної (вітамін Е, глутатіон, аскорбінова кислота, холестерин, фосфоліпіди, селен) ланок [16]. Має місце взаємодія токоферолів, тіолових сполук, стероїдних гормонів із металами змінної валентності, вільними радикалами.

Таким чином, встановлено значне підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації у дітей, хворих на АД, яке проявлялось, зростанням концентрації МДА в крові, як кінцевого продукту вільнорадикального окислення, при одночасному підвищенні активності антиоксидантної системи. Порушення системи антиоксидантного захисту у дітей, хворих на АД, проявлялось зростанням активності КТ та ЦП при зниженні активності СОД.

При дослідженні рівня СОД в еритроцитах було встановлено, що у дітей, хворих на АД, до лікування він був однозначно зниженим у 1,3 – 1,4 рази, порівняно з контролем. Достовірної різниці вмісту СОД між групами хворих дітей не виявлено, показники активності коливалися в межах від  $42,24 \pm 1,64$  ум.од./мл ер. до  $46,80 \pm 1,61$  ум.од./мл ер. Зниження СОД у обстежуваних дітей, очевидно, зумовлене інгібуванням ферменту зі сторони перекисів вільних радикалів, що вивільнюються в кров внаслідок вищезазначених ланок патогенезу АД. Важливим, на нашу думку, є факт, що в еритроцитах СОД гальмує процес окислення гемоглобіну у метгемоглобін, і, таким чином, попереджує розвиток інактивуючої гемічної гіпоксії.

У загальному можна говорити про пригнічення внутрішньоклітинної ланки АОСЗ у обстежуваних дітей, оскільки нормальна або незначно підвищена активність каталази не компенсувала значного зниження активності СОД. Високий вміст МДА у обстежуваних відповідав низьким показникам СОД, що свідчить про відносний дефіцит антиоксидантів. Отримані результати свідчать про пригнічення внутрішньоклітинної ланки АОСЗ, що можна пояснити нездатністю системи продукції СОД до адаптації на гіперпродукцію вільних радикалів.

Встановлено, що коефіцієнт відношення МДА до СОД був підвищеним, порівняно зі здоровими дітьми. Високий вміст МДА у обстежуваних відповідав низьким показникам СОД. Порушення співвідношень МДА/СОД та ЦП/СОД в сторону підвищення свідчить про наявність дисбалансу

у функціонуванні внутрішнього та позаклітинного компоненту АОСЗ, а також останньої з процесами ПОЛ. Наявність тривалої активності процесів ліпопероксидації та порушення у функціонуванні АОСЗ можуть призводити до швидкої дезорганізації структурно-функціональної системи мембран, інгібування виведення через біомембрани продуктів обміну, і, тим самим, сприяти тривалому рецидивуючому перебігу АД.

При дослідженні активності каталази виявлено достовірне підвищення її порівняно з контролем. Це свідчить, що цей фрагмент АОСЗ знаходиться у стані підвищеної готовності, зумовленої інтенсивною активністю процесів ліпопероксидації. Хоча активність каталази у обстежуваних дітей підвищена, проте цього недостатньо для інактивувачі МДА, вміст якої у крові дітей із АД значно підвищений, порівняно із контролем.

ЦП, поряд із цілим рядом інших функцій виконує роль основного антиоксиданта крові. ЦП, як ферментативний антиоксидант, інактивує вільні радикали, особливо ті, що знаходяться в міжклітинній рідині, а, отже, недоступні для СОД та каталази. Більшість авторів відмічають його підвищення при запальних захворюваннях [17]. Вміст ЦП, реактанта гострої фази, а, крім того, і сироваткового антиоксиданту був підвищеним у дітей усіх груп. Виявлено закономірність в динаміці коливання кількості ЦП у сироватці крові та активності СОД. Максимальне зростання ЦП відмічено у пацієнтів віком від 0 до 3 років:  $395,09 \pm 8,64$  мг/л, що перевищує показники здорових дітей у 2 рази. Гіперцерулоплазмінемія сприяє підвищенню рівня сироваткової міді, а, отже, зниженню її вмісту в еритроцитах. Еритроцитарна мідь сприяє окисленню двовалентного заліза у тривалентне, яке переноситься у клітини, що синтезують гемоглобін. Таким чином, гіперцерулоплазмінемія сприяє відносному розвитку інактивуючої гемічної гіпоксії, що і спостерігалось у обстежених дітей, хворих на АД. Підвищений рівень ЦП відповідає зростанню показника МДА і вказує на високу адаптаційну здатність позаклітинної ланки АОСЗ на активацію процесів ПОЛ. Враховуючи наявність позитивної динаміки перекисоутворення при застосуванні комплексної терапії, можна думати про покращення активності антиоксидантної системи захисту. Після лікування виявлено зменшення активності ЦП та каталази у сироватці крові. Проте, навіть після лікування ці показники залишалися достовірно вищими, порівняно із показниками здорових дітей,  $P < 0,001$ . З іншої сторони, підвищення ЦП свідчить про зниження міді еритроцитів, наслідком чого є переваження організму двовалентним залізом, яке, перебуваючи у формі, не зв'язаній з трансферрином, каталізує процес утворення перекисів ліпідів [18]. Підвищений рівень ЦП відповідає зростанню показника МДА і вказує на високу адаптаційну здатність позаклітинної ланки АОСЗ на активацію процесів ПОЛ. Крім того, значне підвищення рівня ЦП можна пояснити його реакцією як типового запального білка.

Рівень Sh-груп білків слід вважати основним показником стану антиоксидантної системи [19]. Речовини, багаті сульфгідрильними групами, здатні запобігати пошкоджувальній дії продуктів перекисного окислення на клітинні мембрани. Sh-групи білків розглядаються останнім часом як критерії "метаболічної втоми". Sh-групи можуть утворювати із вільними радикалами молекулярні комплекси, котрі пізніше виводяться із організму. Тобто, сульфгідрильним групам притаманна антиокислювальна здатність. Визначивши вміст Sh-груп у крові виявили їх підвищення у всіх підгрупах, порівняно із показниками контрольної групи. Вивільнення сульфгідрильних груп є результатом дії МДА на біологічні мембрани і ще раз підтверджує важливу роль сульфгідрильних груп білків плазми крові у інактивувачі вільних радикалів [20].

**ВИСНОВКИ.** 1. У дітей, хворих на atopічний дерма-

тит, виявлено достовірне зростання рівнів ПОЛ та підвищення активності системи антиоксидантного захисту.

2. Застосування гіпербаричної оксигенації та кверцетину приводить до зниження рівнів ПОЛ та нормалізації системи антиоксидантного захисту.

#### Література

1. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. – М.: БУК, лтд, 1998. – 299 с.
2. Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) // Study Group. – Bethesda. – 2002. – 56 р.
3. Островський І.М., Платіца Л.Ю., Чересло І. А. та ін. Здоров'я дітей і батьків: розповсюдженість алергозів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – №4. – С. 134.
4. Brehler R., Hildebrand A., Luger T. Recent developments in the treatment of atopic exzema // Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 36, № 6. – P. 983-998.
5. Severity scoring of atopic dermatitis: SCORAD Index. Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186. – P. 23-31.
6. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. – М, 1977. – 189 с.
7. Стальная И.Д., Герашвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина. – 1987. – С. 66–68.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь. – 1982. – 311 с.
9. Церулоплазмин в плазме крови по Равину // Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А.А.Покровского. – М.: Медицина, 1969. – С. 450–452.
10. Чевари С., Чаба И., Сеней И. Роль супероксиддисмутазы в окисли-

тельных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

11. Метод определения активности каталазы / М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г. Майорова, В.Е.Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 19.

12. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учебн. пособие. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.

13. Кубишкін А.В. Взаємодія і регуляція процесів протеолізу і вільнорадикального окислення при запальних захворюваннях / Автореф. дис...канд.мед.наук. – Київ. – 1994. – 41 с.

14. Козачок М.М. Антиоксиданти ниркового походження // Лікарська справа. – 1999. – № 1. – С. 6–11.

15. Клевко В.А., Мухин В.Х., Козлов А.В. Показатели перекисного окисления и токоферола крови у здоровых детей // Педиатрия. – 1999. – № 3. – С. 110–112.

16. Меншикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи совр. биологии. – 1990. – № 4. – С. 442–455.

17. Тимочко М.Ф., Алексевич Я.И., Кобылинская Л.И. О роли свободных радикалов в регуляции кислородного гомеостаза при регионарной гипоксии // Материалы международного симпозиума "Кислород и свободные радикалы". – Гродно, 1996. – С. 27–28.

18. Парамонова И.В., Кириленко Н.П. Липидный состав стромы эритроцитов и его динамика в процессе лечения // Гематология и трансфузиология. – 1992. – № 11–12. – С. 42–44.

19. Плужников М.С., Иванов Б.С., Жуманкулов М.С. Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов // Вестник оториноларингологии. – 1991. – № 3. – С. 88–91.

20. Жданов Г.Г., Нечаев В.Н., Недель М.Л. Свободнорадикальные процессы, гипоксия и применение антиоксидантов // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С.39–42.

Ільницька Л.І.

### КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ЗРУШЕННЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ У ПІДЛІТКІВ В УМОВАХ ХІМІООЗОНОТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ЗРУШЕННЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ У ПІДЛІТКІВ В УМОВАХ ХІМІООЗОНОТЕРАПІЇ – Запропоновано поєднане використання стандартизованої хіміотерапії і внутрішньовенного введення озону при туберкульозі легень у підлітків, ускладненому бактеріовиділенням та деструктивними змінами (48 хворих). В контрольній групі (30 хворих) з аналогічними формами туберкульозу лікування проводилося тільки хіміопрепаратами.

Отримані дані засвідчують, що запропонований спосіб позитивно вплинув на ефективність лікування даної категорії пацієнтів, що супроводжувалося скороченням термінів припинення бактеріовиділення, заживлення деструктивних і розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, ліквідації симптомів інтоксикації, а також нормалізації біохімічних показників.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ ХИМИООЗОНОТЕРАПИИ – Предложено сочетанное использование стандартизированной химиотерапии и внутривенного введения озона при туберкулезе легких у подростков, осложненного наличием бактериовыделения и деструктивных изменений (48 больных). В контрольной группе (30 больных) с аналогичными формами туберкулеза лечение проводилось только химиопрепаратами.

Полученные результаты свидетельствуют, что предложенный способ положительно влиял на эффективность лечения данной категории пациентов, которое сопровождалось сокращением темпов прекращения бактериовыделения, заживления деструктивных и рассасывания очагово-инфильтративных изменений, ликвидации симптомов интоксикации, а также нормализацией биохимических показателей.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES AT TUBERCULOSIS IN TEENAGERS UNDER CONDITIONS OF CHEMOOZONETHERAPY – Combined use of standard antimycobacterial therapy and endovascular injection of ozone in treatment of pulmonary tuberculosis complicated by secretion of mycobacteria and destructive changes (48 patients) was proposed. In control group (30 patients) with similar forms of tuberculosis only antimycobacterial drugs were used for therapy. According to our results suggested way of treatment was effective: the shortening of time of cessation of mycobacterial secretion, healing of destructive, resolution of nodular, infiltrative changes, elimination of intoxication symptoms, and normalization of biochemical indices.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, підлітки, озон, хіміотерапія.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, подростки, озон, химиотерапия.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, teenagers, ozone, chemotherapy.

**ВСТУП** Використання озону в комплексній терапії туберкульозу і неспецифічних захворювань легень зумовлене цілим рядом фармакологічних властивостей, притаманних озонкисневим сполукам. Механізм терапевтичного впливу озону ґрунтується на інактивації збудника туберкульозного та неспецифічного запалення шляхом руйнації оболонки збудника, втрати його патогенності, інгібіції процесів синтезу білкових компонентів [1]. Крім цього, при озонотерапії спостерігається активація фагоцитозу, системи інтерлейкінів та нормалізація окремих ланок клітинного і гуморального імунітету [2, 5, 7]. Одним із провідних біологічних ефектів озону є оптимізація метаболічних процесів в організмі через нормалізацію балансу рівня перекисного окислення ліпідів та про- і антиоксидантної систем сприяння синтезу арахідонової кислоти і простагландинів, які знижують тканинну гіпоксію та корегують електролітний баланс [4, 8, 9].

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ** Під спостереженням перебували 78 підлітків, хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, у яких спостерігалися: інфільтративна форма – у 30 (38,5 %), дисемінована – у 22 (28,2 %), вогнищева – у 12 (15,4 %) та фіброзно-кавернозна – у 14 (19,0 %) хворих.

Підлітки були поділені на дві групи, рівноцінні за клініко-рентгенологічними ознаками. Контрольну групу склали 30 хворих, яким проводилася стандартизована інтенсивна хіміотерапія з одночасним використанням 4-5 протитуберкульозних препаратів. В основній групі спосте-

рігалися 48 пацієнтів, у яких аналогічне протитуберкульозне лікування поєднувалося з внутрішньовенним введенням озону за запропонованою методикою. Оцінку отриманих результатів проводили після завершення інтенсивної фази хіміотерапії на основі клініко-рентгенологічних, мікробіологічних, загально-лабораторних і біохімічних критеріїв до та через 3 місяці лікування.

Лікування за запропонованим способом проводилося наступним чином. На фоні протитуберкульозних препаратів здійснювалось внутрішньовенне введення фізіологічного розчину хлориду натрію, насиченого озонкисневою сумішшю з вихідною мінімальною концентрацією озону 2 мг/л. При наступних введеннях концентрацію озону щоденно підвищували на 2 мг/л і доводили до максимального рівня - 12 мг/л, яку зберігали до кінця інтенсивної фази хіміотерапії.

Число внутрішньовенних введень озонованого фізіологічного розчину від 20 до 30 процедур: перші 5 інфузій проводили щоденно, потім – в інтермітуючому режимі. Для озонування фізіологічного розчину використовували апарат "Озон УМ-80", озоновану суміш з мінімальною концентрацією на виході з озонатора 2 мг/л пропускали протягом 10 хв. зі швидкістю потоку 0,5 л/хв. через фізіологічний розчин в об'ємі 200 мл. Процес озонування і застосування суміші проводили ex tempore зі швидкістю 100 – 120 крапель на хвилину.

Біохімічні методи обстеження передбачали визначення ферменту сукцинатдегідрогенази (СДГ) та його спектра, а також загальної протеолітичної активності (ПА) сироватки крові, які проводили за методикою К.Н.Веремеєнко, Л.М.Погорелової [3]. Для визначення кількості  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ ( $\alpha_1$ -ІП) у сироватці крові використана методика М.І.Рейдермана [11].

Визначення рівня гаптоглобіну (Hr) у сироватці крові було проведено риваноловим методом за З.Я.Прохуровскою, Б.Л.Мовшович [10]. Рівень трансферину вивчали за методикою визначення комплексу трансферин-залізоамініевого цитрату фотометрично. Кількість церулоплазміну оцінювали за модифікованим методом N.A.Rawlin [6].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Отримані результати інтенсивної фази (3 міс.) хіміотерапії засвідчили вірогідні переваги поєднаного варіанту лікування над стандартизованою схемою. Поєднане застосування внутрішньовенної озонотерапії та антимікробіальних препаратів вірогідно сприяло підвищенню ефективності лікування, порівняно з хворими, які отримували тільки протитуберкульозні препарати за аналогічний проміжок часу. Так, припинення бактеріовиділення натупило у 33 (68,7 %) хворих основної та у 15 (50,0 %) – контрольної групи ( $P < 0,05$ ), заживлення деструкцій – у 28 (58,3 %) та у 7 (23,3 %) відповідно ( $P < 0,05$ ), розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін – у 39 (81,2 %) та у 14 (46,6 %) відповідно ( $P < 0,05$ ), а ліквідація симптомів туберкульозної інтоксикації – у 44 (91,6 %) та у 23 (7,6 %) пацієнтів відповідно ( $P < 0,05$ ).

Дослідження динаміки показників сукцинатдегідрогенази (СДГ) та її ізоферментного спектра в сироватці крові при інтенсивній фазі стандартизованої хіміотерапії (контрольна група) та запропонованому способі лікування (основна група) вказували на вірогідне зниження активності ферменту як в контрольній (902,1±92,3 нМоль/л/хв), так і в основній (951,1±92,0 нМоль/л/хв) групах. Проведене лікування сприяло зростанню активності СДГ до 1188±82,6 нМоль/л/хв в результаті стандартизованої хіміотерапії і до 1303±72,2 нМоль/л/хв при її поєднанні в внутрішньовенним введенням озону, в той час як при нормі цей показник дорівнював 1429±90,9 нМоль/л/хв, ( $P < 0,05$ ).

Ізоферментний спектр СДГ (СДГ<sub>1</sub>, СДГ<sub>2</sub>, СДГ<sub>3</sub>, СДГ<sub>4</sub>) також зазнав суттєвих змін, які характеризувалися вірогідним зниженням їхнього вмісту у пацієнтів, що знаходились тільки на стандартизованій хіміотерапії, в той час як у

хворих, які отримували внутрішньовенне введення озону в поєднанні з інтенсивною фазою стандартизованого хіміотерапевтичного лікування рівень ізоферментного профілю СДГ наближався до норми.

Дослідження активності системи протеїназ, особливо її головного інгібітора  $\alpha_1$ -ІП, виявило тенденцію до збільшення її смності після проведеного лікування, що призвело до зростання коефіцієнта співвідношення  $\alpha_1$ -ІП/ПА серед хворих обох груп і, відповідно, вказувало на суттєвий терапевтичний ефект внутрішньовенної озонотерапії в поєднанні зі стандартизованим прийомом хіміопрепаратів (основна група) по відношенню до пацієнтів контрольної групи. Коефіцієнт співвідношення в основній та контрольній групах в процесі лікування зріс з 14,7 до 21,6 та з 16,1 до 17,4 відповідно ( $P < 0,05$ ).

Рівень показників "гострої фази" запалення (ЦП, Тф) вірогідно зменшувався як в контрольній, так і в основній групах пацієнтів, в той же час найбільш результативним виявився вміст гаптоглобіну (Hr), який при запропонованому способі лікування знизився з 1,55±0,11 г/л до 1,24±0,09 г/л ( $P < 0,05$ ), тобто наблизився до норми (1,12±0,03 г/л), в той час як в контрольній групі цей показник залишався високим (1,75±0,21 г/л).

Таким чином, на основі отриманих клініко-рентгенологічних, мікробіологічних та біохімічних даних доведена висока ефективність застосування внутрішньовенного введення озону на етапі інтенсивної фази хіміотерапії. Запропонований спосіб лікування є доцільним та перспективним для втілення в стаціонарних та амбулаторних умовах медичних закладів фтизіопульмонологічного профілю.

#### ВИСНОВКИ.

1. Використання внутрішньовенної озонотерапії на етапі інтенсивної фази (3 міс) стандартизованої хіміотерапії при деструктивному туберкульозі легень з бактеріовиділенням у підлітків сприяє підвищенню ефективності стаціонарного етапу лікування, яке полягає в припиненні бактеріовиділення (68,7 % проти 50,0 %), заживленні деструктивних (58,3 % проти 23,3 %) і розсмоктуванні вогнищево-інфільтративних (81,2 % проти 46,6 %) змін та ліквідації симптомів інтоксикації (91,6 % проти 7,6 %). Застосований метод добре переноситься пацієнтами, не дає побічних токсикоалергічних ефектів і може використовуватися як в умовах спеціалізованого стаціонару, так і на амбулаторному етапі реабілітації для лікування поширених форм туберкульозу, ускладнених деструктивними змінами, бактеріовиділенням і наявністю супутніх хронічних неспецифічних захворювань легень.

2. Характер біохімічних зрушень вказував на більш виражений нормалізуючий ефект внутрішньовенної озонотерапії в поєднанні з стандартизованим прийомом хіміопрепаратів на етапі інтенсивної фази лікування, при якому найбільш інформативними виявилися рівень загальної протеолітичної активності (ПА),  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ ( $\alpha_1$ -ІП) та гаптоглобіну (Hr).

#### Література

1. *Алехина С.П., Щербатюк Т.Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. – Саратов, 2004. – 278 с.
2. *Белянин И.И., Маринова Л.П., Шмелев Е.И.* Изменение устойчивости к изониазиду и рифампицину полирезистентного штамма микобактерий туберкулеза после обработки раствором озона // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 46-48.
3. *Веремеєнко К.Н.* Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. – Киев, 1971. – 215 с.
4. *Ефременко Ю.Р.* Состояние системы протеолиза в условиях окислительных воздействий на организм. Автореф. дис.... канд. биол. наук. – Н.Новгород. – 2001. – 20 с.
5. *Змызгова А.В., Максимов В.А.* Клинические аспекты озонотерапии. – Москва. – 2003. – 210 с.
6. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Определение церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина // Клиническая биохимия. – Минск. – 1971. – 220 с.

7. Костроміна В.П., Речкіна Л.А., Деркач Е.В., Белогорцева О.И. Туберкулез у дітей // Doctor. – 2002. – № 4. – С. 41 – 43.  
8. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Руководство по озонотерапии. – Н.Новгород. – 2005. – 272 с.

9. Миненков А.А., Сидоров О.П. Перспективы лечения ХОЗЛ (от редакции) // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 9 (5). – С.3-5.  
10. Проховская З.Я., Мовшович Б.Л. Методика и диагностическое значение определения гаптоглобина // Лаб.дело. – 1972. – № 6. – С.333-335.

**Победьонна Г.П., Будовська Л.О., Солоня О.Г.  
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ РІЗНИХ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ**

Луганський державний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ РІЗНИХ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ – У статті аналізуються показники клітинного і гуморального імунітету у хворих на бронхіальну астму залежно від ступеня тяжкості хвороби.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИМУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ – В статье анализируются показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести болезни.

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF VARIOUS SEVERITY DEGREE – The indices of cellular and humoral immunity in the patients with bronchial asthma of various severity degree are considered in article.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, імунний статус.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, иммунный статус.

**Key words:** bronchial asthma, immune status.

**ВСТУП** Концепція бронхіальної астми (БА) базується на її трактуванні як хронічного запального процесу слизової дихальних шляхів різної етіології, до якого залучені імунні та неімунні механізми [5, 7]. Відповідь організму на антигенний вплив визначається імунною системою, основна ланка якої включає взаємодію декількох типів клітин, і серед них – Т- і В-лімфоцитів [8]. Проявляється відповідь розвитком клітинних і гуморальних реакцій, проте розподіл їх на клітинні та гуморальні достатньо умовний, тому що імунна відповідь – це єдиний процес, що включає різні клітинні елементи залежно від виду антигену, із обов'язковою участю специфічних антитіл та інших гуморальних факторів – медіатори, цитокіни, імуноглобуліни, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) тощо. [9]. Порушення імунного балансу відображаються у дефектах клітинного, гуморального і неспецифічного імунітету, що дозволяє розглядати їх сукупність як вторинний імунодефіцитний стан [2]. Вираженість імунного дисбалансу корелювала зі ступенем тяжкості захворювання, віком хворих та віком початку захворювання, особливостями терапії. У дітей, навіть в період ремісії, досягнутої на тлі базисної терапії, зберігалися Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів за типом відносної гіпосупресії, помірна активація В-ланки імунітету, підвищення рівня ЦІК [1]. Дисбаланс субпопуляційної структури Т-лімфоцитів при БА супроводжувався стимуляцією В-лімфоцитів, поєднаною з дисімунноглобулінемією, що характеризувалось зниженням рівнів IgA, IgM та підвищенням IgG, відзначено зростання загальних ЦІК, найвище у хворих на тяжку БА [3, 10]. Проте дані про стан імунної системи у хворих на БА досить суперечливі. Так, при визначенні стану імунної та інтерферонові систем у хворих на БА, навпаки, було виявлено напруження в системі клітинного імунітету [6], або у період загострення не відзначалось змін у продукції імуноглобулінів при різних етіологічних формах БА [4].

Таким чином, існуючі розбіжності у поглядах на стан імунної системи у хворих на БА потребують їх ретельного уточнення.

**Мета роботи** – визначення особливостей показників

клітинного і гуморального імунітету у хворих на БА різних ступенів тяжкості.

Дослідження виконувалось згідно із основним планом науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи „Клініко-патогенетична характеристика захворювань внутрішніх органів, їх корекція” (№ держ. реєстрації 0104U002193).

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Під спостереженням перебували 174 хворих на БА, із них 65 – із легким перебігом захворювання, 70 – із середньотяжким (I група) і 39 – із тяжким (II група). Всі обстежені перебували під диспансерним наглядом у Луганському алергологічному центрі. Діагноз БА був підтверджений даними клініко-біохімічного, інструментального (спірографічного, фібробронхоскопічного, ехокардіоскопічного) та алергологічного обстежень відповідно до рекомендацій Наказу МОЗ України № 499 від 29.10.2003 р. Імунологічне дослідження в крові кількості Т-, В-лімфоцитів виконувалось в тесті з моноклональними антитілами класів CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+ (Ortho Diagnostic Systems Inc., USA) за методикою Фролова В.М. (1989); імуноглобулінів класів А, М, G – згідно з Manchinі G. (1965). Оцінка рівня IgE проводилася за допомогою імуноферментного аналізу із тест-системою ТОВ “Полігност” (Росія, м. Санкт-Петербург). Дослідження вмісту ЦІК у сироватці крові проводили за методом Digeon M. et. al. (1977). Аналіз фракційного складу ЦІК здійснювався за методом Фролова В.М. и соавт. (1986). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У хворих із легким перебігом БА у період загострення зміни в клітинній ланці імунітету проявлялись зменшенням вмісту тотальних Т-лімфоцитів (CD3+): абсолютне число клітин було знижено, в середньому, на 7,8 % і становило (1,08 ± 0,08) г/л, відносний вміст – на 4,9 % і дорівнював (65,77 ± 1,57) %. Абсолютний вміст CD4+-клітин у хворих із легким перебігом захворювання не змінювався, а CD8+ – був зменшений, в середньому, на 20,0 % порівняно з показниками здорових осіб, тобто у цих хворих, очевидно, формувалась відносно супресорний варіант імунної недостатності. Відсутності змін фракції CD4+ міг сприяти перерозподіл Т-хелперів (Th) із переважанням пулу Th2-клітин, який визначає імунну відповідь при БА (Чернушенко К.Ф., 2003). Наслідком цього було збільшення індексу імунорегуляції у цих хворих, в середньому, на 31,5 % (P<0,05). Загострення БА у осіб із її легким перебігом супроводжувалось тенденцією до збільшення в крові абсолютного (в середньому, на 15,9 %) і відносного вмісту CD22+-лімфоцитів (на 7,9 %), що збігалось з підвищеним рівнем IgE, який перевищував референтну норму, в середньому, у 1,9 раза і досягав (182,0 ± 29,3) МО/мл.

Вміст у сироватці крові IgA, М, G у пацієнтів із легким перебігом БА не виявляв достовірних відхилень, хоча і відзначалася тенденція до збільшення всіх цих показників,

що, ймовірно, було наслідком збільшення функціональної активності В-лімфоцитів.

Вміст ЦІК у пацієнтів із легким перебігом БА у період загострення не відрізнявся від показників здорових осіб, але всі їх фракції мали тенденцію до збільшення. У хворих I групи до початку лікування абсолютний вміст CD3+–клітин був меншим, ніж у здорових осіб і становив  $(1,09 \pm 0,05)$  г/л, причому зниження CD8+ переважало над зниженням CD4+. Так, показник CD8+ знижувався у 1,3, а CD4+ – у 1,2 раза від рівня здорових осіб. За рахунок зниження CD4+ та CD8+ показник CD4+/CD8+ був вищим за рівень у здорових осіб, у середньому, на 11,0 %. Загострення БА у хворих цієї групи характеризувалось збільшенням абсолютної і відносної кількості ( $P < 0,05$ ) CD22+–лімфоцитів, відповідно, до  $(0,56 \pm 0,03)$  г/л і  $(32,70 \pm 2,30)$  %. IgE дорівнював  $(229,5 \pm 60,3)$  МО/мл та IgG –  $(14,7 \pm 0,8)$  г/л, що було вищим ( $P < 0,05$ ) за референтну норму і свідчило про функціональне напруження В-лімфоцитів, яке забезпечувало вираженість системної імунної відповіді на запальну реакцію в організмі хворих та зростання ступеня тяжкості захворювання зі збільшенням зсувів у показниках гуморального та клітинного імунітету. Загальний вміст ЦІК у пацієнтів I групи в період загострення досягав  $(3,24 \pm 0,19)$  г/л і перевищував референтну норму у 1,7 раза, переважно, внаслідок збільшення кількості середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій. Вказані фракції ЦІК були підвищеними у 23 (65,7 %) хворих майже вдвічі. Ці хворі мали полівалентну пилкову та побутову алергію, поєднання із алергічним ринітом або дерматитом і у період загострення потребували додавання до базисної терапії курсового лікування малими дозами пероральних глюкокортикостероїдних препаратів.

У хворих II групи на початку лікування абсолютна кількість CD3+, CD4+ і CD8+ була нижчою за референтну норму, у середньому, відповідно, у 1,6, 1,9 і 1,7 раза ( $P < 0,05$ ), при цьому імунорегуляторний індекс дорівнював референтній нормі. Абсолютний рівень CD22+ у цих хворих був найвищим і досягав  $(0,77 \pm 0,02)$  г/л. У них же відзначався найвищий показник загальних ЦІК  $(3,45 \pm 0,17)$  г/л за рахунок середньо- та дрібномолекулярної фракцій, що, можливо, могло сприяти формуванню імунотоксичного компонента патогенезу захворювання і потребувало призначення хворим тривалих курсів пероральних глюкокортикостероїдних препаратів. У хворих II групи спостерігався підвищений показник IgG – у 1,4 раза, який теж, очевидно, підтримувала значна функціональна активність CD22+, при несуттєвих змінах IgA та IgM. Цей факт може свідчити про наявність дисбалансу гуморальної ланки імунної системи у хворих на БА в період загострення. Рівень IgE у хворих II групи був найвищим, суттєво перевищував аналогічний показник у здорових осіб і становив  $(258,3 \pm 29,5)$  МО/мл.

Таким чином, у хворих на БА у період загострення із зростанням ступеня тяжкості хвороби набувала виразності Т-лімфопенія зі зниженням кількості CD3+, CD4+ і CD8+–клітин, і формувалася відносно супресорний варіант вто-

ринного імунodefіциту. У всіх пацієнтів спостерігалось підвищення CD22+–клітин. Зміни гуморальної ланки системи імунітету у хворих із БА характеризувались підвищенням рівня IgG із зростанням ступеня тяжкості хвороби при незмінних показниках IgA та IgM, що також може бути свідченням її дисбалансу. У всіх хворих відзначалось зростання рівня ЦІК за рахунок середньо- та дрібномолекулярної фракцій, виражене тим більше, чим вищим був ступінь тяжкості хвороби.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на бронхіальну астму із легким перебігом відзначались незначні зміни системи імунітету, які характеризувались тенденцією до зменшення вмісту CD3+, CD8+, CD22+ та вірогідним збільшенням рівня IgE.

2. У хворих із середньотяжким та тяжким перебігом бронхіальної астми зміни клітинного імунітету характеризувались формуванням вторинної імунної недостатності переважно за рахунок супресорної ланки, дисбалансом гуморальної ланки імунітету та підвищенням рівня ЦІК за рахунок середньо- та дрібномолекулярної фракцій. Всі зміни системи імунітету набували виразності із збільшенням ступеня тяжкості хвороби.

У подальших дослідженнях буде проведений аналіз продукції деяких цитокінів, що секретуються імунокомпетентними клітинами та мають суттєвий вплив на активність хронічної запальної реакції у трахеобронхіальному дереві хворих.

#### Література

1. Большот Ю.К., Алифанова С.В. Прогнозування ефективності імуноабілітаційної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт // *Врачебная практика.* – 2005. – № 3. – С. 72-79.
2. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 300-307.
3. Клініко-імунологічні критерії оцінки ефективності лікування бронхіальної астми інгаляційними кортикостероїдами / О.П. Костик, І.Г. Ільницький, М.І. Сахелашвілі та ін. // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2003. – № 2. – С. 80.
4. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов у больных бронхиальной астмой разного возраста / Л.В. Рябова, Т.В. Гаврик, С.И. Комар и др. // *Пульмонология.* – 2004. – № 1. – С. 109-111.
5. Пыцкий В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний // *Аллергология и иммунология.* – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 98-105.
6. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных бронхиальной астмой / О.В. Артемьева, А.И. Когновицкая, Т.М. Юрина и др. // *Клин. медицина.* – 2001. – № 10. – С. 21-23.
7. Феценко Ю.И. Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2000. – № 2 (додаток). – С. 19-24.
8. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2003. – № 2. – С. 94-96.
9. Чернушенко К.Ф. Имунопатогенез бронхиальной астмы // *Нова медицина.* – 2003. – № 1(6). – С. 18-21.
10. Юлдашева И.А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой // *Иммунология.* – 2002. – № 2. – С. 107-109.

Лисенко Г. І., Ситюк Т. О.

**ЗМІНИ КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ДО ТА ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ "АРБІДОЛ"**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

ЗМІНИ КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ДО ТА ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ "АРБІДОЛ" – В статті наведені результати дослідження клітинного і гуморального імунітету у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) в стадії загострення захворювання до і після комплексної медикаментозної терапії з використанням препарату "Арбідол". Виявлені характерні імунної недостатності у хворих з ХОЗЛ I-II ступенів тяжкості. Визначені основні ефекти впливу імуномодуючого препарату "Арбідол" на клітинний і гуморальний імунітет у даної категорії хворих.

ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА АРБИДОЛ – В статье приведены результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стадии обострения заболевания до и после комплексной медикаментозной терапии с использованием препарата Арбидол. Выявлены характерные признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с ХОБЛ I-II степени тяжести. Определены основные эффекты влияния иммуномодулирующего препарата "Арбидол" на клеточный и гуморальный иммунитет у данной категории больных.

CHANGES OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BEFORE AND AFTER COMPLEX TREATMENT COURSE WITH ARBIDOL – This review represents the results of investigation of cellular and humoral immunity in stage of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in exacerbation before and after complex treatment course with Arbidol. The basic signs of secondary immune insufficiency in patients with COPD have been determined. General influence of Arbidol on cellular and humoral immunity in this group of patients has been described.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ХОЗЛ, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, "Арбідол".

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, "Арбидол".

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), immune system, cellular immunity, humoral immunity, "Arbidol".

**ВСТУП** Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) залишаються однією з найбільш важливих та складних медико-соціальних проблем в усіх країнах світу. Це зумовлено, насамперед, їх значним поширенням, досить високими показниками смертності та інвалідності, а також суттєвими економічними витратами, що несе суспільство.

Експерти Всесвітнього банку і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозують стійку тенденцію до зростання поширеності ХОЗЛ і вихід її на перше місце серед захворювань органів дихання і на п'яте місце серед всіх захворювань до 2020 року. За останні два десятиріччя смертність внаслідок ХОЗЛ подвоюється кожні 5 років. В Україні захворювання дихальної системи є однією з найпоширеніших причин тимчасової втрати працездатності. Рівень первинної інвалідизації дорослого і працездатного населення унаслідок хвороб органів дихання за останні 5 років складав 18-20 на 10 тис населення і є порівняний з таким при гіпертонічній хворобі, а у структурі первинної інвалідності переважають інваліди II групи, тобто при першому ж звертанні до МСЕК хворих визнають стійку непрацездатними. У найближчі роки, на жаль, прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ в Україні [1,2,3,6].

На сьогодні не викликає сумніву той факт, що стан імунологічної реактивності значною мірою визначає перебіг та закінчення багатьох захворювань. З імунобіологічних позицій стан здоров'я сучасної людини та людства в цілому

характеризується двома особливостями: зниженням імунологічної реактивності населення в цілому та, як наслідок цього, підвищенням рівня гострих та хронічних захворювань, пов'язаних з впливом патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. В наш час наявність хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі багатьма авторами розглядається як клінічний прояв вторинної імунної недостатності. Вторинні, або набуті імунодефіцитні стани, розвиваються під впливом різних негативних факторів (радіація, куріння, вплив різних хімічних речовин, бактеріальна інтоксикація, прийом імуносупресорів тощо). Доведено, що до основних патогенетичних факторів розвитку захворювань бронхолегеневої системи належать порушення функції системи місцевого бронхопультмонального захисту та системи імунітету. Важливе значення в збільшенні частоти загострень ХОЗЛ та прогресуванні захворювання має порушення клітинного та гуморального імунітету.

За визначенням, прийнятим у 2004 р. Робочою групою спеціалістів США та Європи із захворювань легень, загострення ХОЗЛ – це відносно тривале, не менше 24 годин, погіршення стану хворого, що за тяжкістю виходить за межі нормальної добової варіабельності симптомів, характеризується гострим початком та потребує змін схеми звичайної терапії. Найбільша смертність та ускладнення перебігу ХОЗЛ пов'язані саме із загостреннями.

У відсотковому вираженні інфекційні причини загострення ХОЗЛ складають 50%, на інші 50% припадають неінфекційні. При цьому 70% загострень інфекційного характеру є бактеріальноасоційованими з різноманітними патогенами. Вірусна етіологія загострення трахеобронхіальної інфекції складає 30% (віруси грипу, парагрипу, риновіруси тощо). Загальновідомо, що вірусно-бактеріальні асоціації сприяють бронхіальній обструкції та обумовлюють виділення медіаторів, що стимулюють секрецію муцину; комплексу медіаторів запалення, що призводять до спазму та набряку слизової оболонки бронхів; субстанцій, що руйнують війчастий епітелій та порушують рух війок, викликаючи їх дискінезію, що, в свою чергу, посилює обструкцію дихальних шляхів [4, 5,10].

Сучасний рівень знань не дозволяє говорити про повне вилікування хворих на ХОЗЛ, але потрібно досягати ефективного лікування, і тим самим попереджувати прогресування захворювання. В зв'язку з цим проблема пошуку оптимальних ефективних методів та засобів імунопрофілактики залишається актуальною. В пульмонологічних клініках останніми роками достатньо широко використовують імуномодуючі препарати та методи, що здатні впливати на імунну систему.

Враховуючи вищезазначене, доцільним видається застосування в комплексній терапії хворих на ХОЗЛ противірусних препаратів та імуномодуляторів. До високоефективних противірусних препаратів нового покоління належать "Арбідол", який має не тільки прямию противірусну дію, але й інтерфероніндукуючі властивості, імуномодулюючий ефект та антиоксидантну активність. Препарат має пролонгований захисний ефект.

Індуктори інтерферону (ІФН) належать до нового покоління лікарських засобів, що сприяють утворенню в організмі людини власних (ендогенних) ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$ , ІФН- $\gamma$ . Утворення ендogenous ІФН є більш фізіологічним процесом, ніж постійне введення великих доз ІФН, які швидко виводяться з організму та пригнічують утворення аутологічних ІФН за принципом негативного зворотного зв'язку. Індуктори

ІФН, на відміну від екзогенних препаратів рекомбінантних ІФН, не призводять до утворення в організмі пацієнта антитіл до ІФН, вони слабкоалергенні, а найголовніше – викликають пролонговану продукцію ендogenous ІФН в фізіологічних дозах, достатніх для досягнення терапевтичних і профілактичних ефектів. Крім того, індуктори інтерферонів стимулюють нейтрофіли периферичної крові, збільшуючи їх протизапальний потенціал і можливість генерації активних форм кисню, що підвищує бактерицидні властивості крові. Це особливо важливо при значно поширених змішаних (вірусно-бактеріальних) інфекціях [7, 8, 9, 11].

Метою дослідження є визначення особливостей клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ I-II ступенів тяжкості до та після комплексного медикаментозного лікування з використанням імуномодельюючого препарату "Арбідол".

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** В дослідженні брали участь 117 хворих на ХОЗЛ, які перебували на диспансерному обліку в консультативній поліклініці Київської обласної клінічної лікарні (КОКЛ), звернулись за консультативною допомогою на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та проходили курс стаціонарного лікування в торакопульмональному центрі КОКЛ з приводу загострення ХОЗЛ.

Всім пацієнтам діагноз ХОЗЛ був підтверджений даними анамнезу, клінічної картини, рентгенологічними і функціональними методами діагностики. Із дослідження виключались хворі з наявністю в анамнезі тяжкої супутньої патології. Від усіх хворих була отримана інформована згода на участь у даному дослідженні.

Серед обстежених хворих було 28 жінок та 89 чоловіків у віці від 40 до 60 років. Пацієнти були поділені на 2 групи: 1 групу склали 48 хворих, яким не призначали "Арбідол" (1А – 24 пацієнти із ХОЗЛ I стадії, 1Б – 24 пацієнти ХОЗЛ II стадії), 2 групу – 69 хворих, в комплексній терапії яких застосовували "Арбідол" (2А – 34 пацієнти із ХОЗЛ I стадії, 2Б – 35 пацієнтів із ХОЗЛ II стадії). За вихідними клінічними, демографічними і функціональними показниками сформовані групи порівняння практично не відрізнялись між собою.

В комплексному лікуванні хворих обох груп застосовували бронхолітичну терапію: при I стадії ХОЗЛ – іпратропію бромід або комбівент; при II – комбінований бронхолітик беродуал, а окрема група хворих II стадії додатково отримувала ще будесонід форте в дозі 600 мкг на добу в інгаляціях. Всім хворим у зв'язку з загостренням ХОЗЛ та/або виникненням ускладнень грипу/ГРВІ призначалась антибактеріальна терапія (цефтріаксон 1,0 x 2р/добу) та ериспал в дозі 80 мг двічі на добу. "Арбідол" призначали в режимі 100 мг двічі на добу протягом 10 діб за 30 хвилин до вживання їжі.

Імунологічне обстеження хворих проводилось перед застосуванням комплексних медикаментозних засобів та на 14 день лікування і включало в себе кількісну оцінку різних субпопуляцій лімфоцитів непрямым імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл виробництва ЗАТ "Сорбент-Сервіс" (Москва), на проточному цитофлюориметрі "Becton Dickinson" (США).

Імуноглобуліни (Ig A, Ig M, Ig G) сироватки крові визначали методом простої радіальної імунодифузії в гелі за Manchinі в пропису Чернушенко Е.Ф., Когосовой Л. С. (1978 р.) за допомогою стандартних антиімуноглобулінових сироваток з комерційного набору фірми "ИмБио", м. Нижній Новгород, Росія.

Фагоцитарну активність досліджували в тесті НСТ за ступенем відновлення лейкоцитами НСТ-реактиву (Гордієнко С. А., 1986 р.). Рівень циркулюючих імунних комплексів в крові визначали за методикою (Нашкова, 1984 р.) за допомогою 3,75% поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000.

Статистична обробка результатів була проведена за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc. та програми BIOM, створеної в Кам'янець-Подільському університеті в 1997 р.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати імунологічного дослідження клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ I- II ст. тяжкості в період загострення захворювання обох груп дослідження представлено в таблиці 1.

До застосування комплексного медикаментозного лікування в усіх групах хворих на ХОЗЛ в період загострення відмічено підвищення кількості лейкоцитів, порівняно з контрольною групою, що залежало від ступеня тяжкості захворювання. Більш виражене підвищення рівня лейкоцитів спостерігалось у хворих на ХОЗЛ II ст. тяжкості в період загострення хвороби ( $9,79 \pm 0,68/л$ ,  $p < 0,05$ ). Після проведеного курсу медикаментозного лікування в усіх групах дослідження відмічена нормалізація показників лейкоцитозу.

До лікування вміст лімфоцитів в обох групах дослідження був дещо знижений у хворих на ХОЗЛ I ст. тяжкості ( $26,03 \pm 0,97\%$ ,  $p < 0,05$ ) та значно знижений при II ст. тяжкості захворювання ( $21,44 \pm 0,76\%$ ,  $p < 0,01$ ) відносно групи контролю ( $31,4 \pm 1,37\%$ ). Можна припустити, що це пов'язано з ранньою фазою загострення захворювання, для якої характерний абсолютний та відносний нейтрофіліоз, на тлі якого спостерігається лише абсолютний лімфоцитоз. Після проведеного лікування з використанням "Арбідолу" в 2-й групі дослідження достовірно збільшилась загальна кількість лімфоцитів у хворих із I-II ст. ХОЗЛ ( $30,9 \pm 1,31\%$ ,  $26,22 \pm 0,92\%$  відповідно,  $p < 0,05$ ) відносно 1-ї групи ( $26,86 \pm 1,21\%$ ,  $23,93 \pm 1,92\%$  відповідно).

При первинному обстеженні виявлено, що у хворих із ХОЗЛ II ст. в обох досліджуваних групах має місце більш виражене зниження загальної популяції Т-лімфоцитів ( $52,16 \pm 1,73\%$ ,  $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи ( $57,4 \pm 2,13\%$ ) та хворих із ХОЗЛ I ст. тяжкості ( $55,39 \pm 2,0\%$ ). Після курсу лікування виявлено достовірне збільшення загальної кількості лімфоцитів у хворих із I-II ст. ХОЗЛ в 2-й групі дослідження ( $30,9 \pm 1,31\%$ ,  $26,22 \pm 0,92\%$  відповідно,  $p < 0,05$ ) відносно 1-ї групи ( $26,86 \pm 1,21\%$ ,  $23,93 \pm 1,92\%$  відповідно).

На початку виконання роботи визначене зниження рівня Т-хелперів та підвищення рівня Т-супресорів у даній категорії хворих. Відмічено значне зниження Т-хелперів у хворих з II ст. тяжкості ( $22,14 \pm 0,73\%$ ,  $p < 0,01$ ) відносно хворих з I ст. ХОЗЛ ( $23,0 \pm 0,76\%$ ,  $p < 0,05$ ) та групи контролю ( $34,8 \pm 0,62\%$ ). Рівень Т-супресорів також корелював з тяжкістю захворювання. Визначено достовірне збільшення їх кількості при ХОЗЛ II ст. ( $28,48 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) та ХОЗЛ I ст. ( $25,38 \pm 1,09\%$ ,  $p < 0,05$ ) відносно групи контролю ( $21,13 \pm 1,02\%$ ). Враховуючи кількісні зміни CD4+, CD8+ при захворюванні на ХОЗЛ, імунорегуляторний індекс був також зниженим, особливо у хворих з II ст. тяжкості ( $0,8 \pm 0,04$ ). Проаналізовано вміст клітин в стані апоптозу в крові хворих на ХОЗЛ до лікування. Визначено достовірне підвищення рівнів CD95+ у хворих з більш тяжким перебігом захворювання ( $23,77 \pm 2,27\%$ ,  $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою ( $15,12 \pm 0,7\%$ ). Це підтверджує наявність апоптичних процесів в лімфоцитах, і може пояснити розвиток лімфопенії та зменшення рівнів CD3+ й CD4+ лімфоцитів. Після лікування з використанням препарату "Арбідол" відбулось достовірне підвищення рівня CD3+ лімфоцитів (ХОЗЛ I ст. –  $58,33 \pm 2,16\%$ , ХОЗЛ II ст. –  $56,81 \pm 2,20\%$ ,  $p < 0,05$ ) в межах 2-ї групи експерименту. Статистично значимих змін рівнів клітин CD4+ та CD8+ на момент обстеження не відбулось, хоча позитивна динаміка до нормалізації цих показників в групах хворих, що приймали "Арбідол", під час обстеження мала місце. Рівень клітин, що знаходяться в стані апоптозу (CD95+лімфоцитів),

Таблиця 1. Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ I-II ступенів тяжкості на початку та через 14 днів після комплексного медикаментозного лікування з використанням препарату "Арбідол"

Показники	I група 48 хворих				II група 69 хворих				Група контролю
	Початок лікування		14 день лікування		Початок лікування		14 день лікування		
	ХОЗЛ I ст	ХОЗЛ II ст	ХОЗЛ I ст	ХОЗЛ II ст	ХОЗЛ I ст	ХОЗЛ II ст	ХОЗЛ I ст	ХОЗЛ II ст	
Лейкоцити (4-8*10 <sup>9</sup> /л)	8,56±0,53	9,34±0,82	6,01±0,31*	7,81±0,48*	8,21±0,41	9,79±0,88	5,94±0,31*	6,37±0,31*	5,6±0,34
Лімфоцити (30-36 %)	25,93±0,96	22,71±0,82	26,86±1,21	23,93±1,92	26,03±0,97	21,44±0,76	30,9±1,31*#	26,23±0,92*#	31,4±1,37
CD 3+ (56-65%)	55,39±2,0	52,16±1,73	55,61±1,94	53,07±1,84	55,67±2,0	52,68±1,75	58,33±2,16*	56,81±2,20*	57,4±2,14
CD4+ (25-35%)	23,48±0,84	22,14±0,73	24,92±0,81	24,39±0,8	23,0±0,76	22,41±0,74	25,36±0,92	24,69±0,82	33,8±0,62
CD 8+ (22-26%)	24,49±1,08	27,84±1,32	23,5±0,78	26,31±0,6	25,38±0,09	28,48±1,5	23,96±0,8	26,18±1,03	22,13±1,02
CD16+ (17-20%)	13,2±0,79	12,3±0,76	14,3±0,38	12,62±0,36	13,58±0,83	13,06±0,79	16,82±0,58*#	16,04±0,47*#	17,4±0,61
CD 20+ (8-10%)	8,29±0,54	7,91±0,51	9,36±0,72	8,69±0,56	8,65±0,39	7,26±0,43	11,83±0,74*#	9,41±0,62	9,7±0,79
ІРІ (1,2-1,4)	0,95±0,07	0,79±0,05	1,1±0,074	0,98±0,06	0,9±0,062	0,78±0,05	1,07±0,07	0,94±0,07	1,57±0,08
CD 95+	17,36±1,1	23,18±2,16	16,41±1,82	22,06±2,04	17,96±1,2	23,77±2,27	16,52±1,73	21,97±1,31	15,12±0,07
CD 25+	10,92±1,19	15,82±1,5	10,26±0,63	14,63±1,42	11,77±1,17	14,01±1,4	11,08±0,52	13,66±0,57	10,3±0,05
Фагоцитарна активність, %	46,95 ± 2,12	45,21 ± 2,18	47,65 ± 2,12	45,98 ± 2,17	47,15 ± 2,14	45,63 ± 2,174	54,9 ± 1,87*#	52,77 ± 2,09*#	59,2 ± 1,12
Спонтанний НС Т-тест, у.о.	274,98 ± 16,86	296,72 ± 14,46	269,65 ± 16,48	282,41 ± 14,47	273,45 ± 16,63	294,25 ± 14,52	260,78 ± 16,54	284,12 ± 14,48	241,9 ± 15,82
Індукований НТС-тест у.о.	52,05 ± 2,01	48,96 ± 2,12	52,11 ± 2,02	48,86 ± 2,12	52,48 ± 2,13	48,26 ± 2,1	54,28 ± 2,14	50,64 ± 2,12	64,4 ± 2,69
Фагоцитарне число, м/кл	1,91 ± 0,08	1,82 ± 0,07	2,06 ± 0,11	1,97 ± 0,078	1,94 ± 0,082	1,86 ± 0,07	2,78 ± 0,14*#	2,54 ± 0,134*#	3,36 ± 1,09
Ig A, г/л	1,12 ± 0,07	1,04 ± 0,05	1,12 ± 0,072	1,078 ± 0,06	1,14 ± 0,06	1,08 ± 0,054	1,18 ± 0,066	1,11 ± 0,062	1,76 ± 0,03
Ig M, г/л	1,71 ± 0,19	2,19 ± 0,12	1,64 ± 0,18	2,03 ± 0,114	1,69 ± 0,18	2,23 ± 0,14	1,58 ± 0,174	2,09 ± 0,134	1,55 ± 0,52
Ig G, г/л	13,22 ± 0,48	16,37 ± 0,52	13,10 ± 0,48	16,32 ± 0,519	13,86 ± 0,47	15,53 ± 0,513	13,28 ± 0,46	14,42 ± 0,487	12,92 ± 1,12
ЦІК	171,95 ± 9,17	217,55 ± 10,89	146,3 ± 8,19*	174,6 ± 8,68*	164,2 ± 8,86	212,8 ± 10,2	132,8 ± 7,79*	170,8 ± 8,56*	92,2 ± 6,49

Примітка: \* p<0,05, \*\* p<0,01 –достовірні різниці показників в межах однієї групи; # p<0,05, ## p<0,01 –достовірні різниці між групами дослідження.

зменшився в 2-й групі дослідження після комплексного лікування, але достовірних змін ці показники на час обстеження не досягли.

Відмічено також дефіцит НК-клітин (CD16+) у хворих на ХОЗЛ I-II ст. тяжкості в обох групах порівняно із групою контролю (17,4±0,61%) при первинному імунологічному дослідженні. Відомо, що НК-клітини виконують важливу роль в регуляції запального процесу і є головними захисниками організму від мікроорганізмів на стадії ранньої імунної відповіді. Дефіцит НК-клітин призводить до розвитку гострих респіраторних інфекцій та хронізації інфекційно-запальних процесів різної локалізації. Більш виражений дефіцит натуральних кілерів корелював з тяжкістю захворювання (I ст. ХОЗЛ–13,2±0,79%, p<0,05, II ст. ХОЗЛ–12,3±0,76%, p<0,01). Після проведеного лікування достовірно підвищився показник рівня НК-клітин (CD16+) у хворих в 2-й групі дослідження з ХОЗЛ I ст. (16,82±0,58%, p<0,05) та ХОЗЛ II ст. (16,04±0,47%, p<0,05) відносно 1-ї групи дослідження.

Також відмічено значне підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у даних хворих в період

загострення, що відповідало ступеню тяжкості захворювання (ХОЗЛ I ст. – 171,95±9,17 у.о., ХОЗЛ II ст. – 217,55±9,89 у.о., p<0,01) порівняно з групою контролю (92,2±6,49 у.о.). На даний термін обстеження в обох групах дослідження після медикаментозного лікування визначено достовірне зменшення рівнів ЦІК.

Дослідження процесів активації лімфоцитів відносно збудників загострення захворювання ми проводили визначенням рівня експресії на лімфоцитах рецептора до інтерлейкіну-2 шляхом підрахунку CD25+лімфоцитів. Визначено збільшення відносної та абсолютної кількості CD25+лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ II ст. тяжкості (14,63±1,42%, 296,3±18,42 мм<sup>3</sup> відповідно, p<0,05), порівняно з ХОЗЛ I ст. тяжкості (11,92±1,19%, 213,18±19,62 мм<sup>3</sup> відповідно) та групою контролю (10,3±0,05%, 209,4±20,78 мм<sup>3</sup> відповідно). Отже, проведеними дослідженнями встановлено, що, незважаючи на наявність імуносупресії, на фоні якої розвивається загострення захворювання, відбувається активація імунної системи, про що свідчить збільшення відносної та абсолютної кількості CD25+лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ II ст. тяжкості. В той же час в групі з легкою



формою захворювання не було виявлено достовірного зростання CD25+лімфоцитів, що вказує на те, що при цій формі захворювання загострення може проходити без суттєвої активації системного імунітету. В період стихання загострення після комплексного лікування хворих з даною патологією органів дихання рівень клітин в обох досліджуваних групах, що експресують на лімфоцитах рецептор до інтерлейкіну-2 (CD25+лімфоцитів), зменшився, але достовірних змін ці показники на час обстеження не досягли.

Під час проведеного дослідження виявлені значні зміни гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ I-II ст. тяжкості.

Вміст В-лімфоцитів був достовірно знижений на початку дослідження у хворих на ХОЗЛ II ст. тяжкості ( $7,26 \pm 0,43\%$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно із групою контролю ( $9,7 \pm 0,79\%$ ), тоді як у пацієнтів з ХОЗЛ I ст. спостерігалась лише тенденція до зниження даного показника. Відмічено підвищення рівня В-лімфоцитів (CD20+) у хворих на ХОЗЛ I ст., що приймали "Арбідол" ( $12,83 \pm 0,74\%$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічною групою, що отримувала базисне лікування. У хворих з ХОЗЛ II ст. також спостерігалась позитивна динаміка, але достовірності змін показників В-лімфоцитів на даний термін обстеження не виявлено.

Паралельно в обох групах на початку дослідження відзначено порушення процесів антитілоутворення: достовірне зниження вмісту сироваткового Ig A у хворих на ХОЗЛ I-II ступеня тяжкості ( $1,12 \pm 0,07$  г/л,  $p < 0,05$ ;  $1,04 \pm 0,05$  г/л,  $p < 0,01$  відповідно), порівняно з групою контролю ( $1,76 \pm 0,03$  г/л), та підвищення рівнів IgM і IgG, що можна пов'язати з загостренням хронічного процесу в бронхолегеневій системі та значною тривалістю захворювання. Рівні IgM та IgG корелювали з тяжкістю захворювання і були достовірно підвищені у хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості ( $2,89 \pm 0,12$  г/л,  $16,37 \pm 0,52$  г/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Під час проведеного обстеження наприкінці лікування рівні основних класів імуноглобулінів достовірно не змінилися в обох групах дослідження, хоча відмічалась тенденція до зниження рівнів Ig M й IgG та незначного підвищення IgA.

Дослідження стану фагоцитозу в обох групах при первинному обстеженні показало достовірне підвищення показників спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів в НСТ-тесті (ХОЗЛ I ст. –  $274,98 \pm 6,86$  у.о.,  $p < 0,05$ , ХОЗЛ II ст. –  $296,74 \pm 4,46$  у.о.,  $p < 0,01$ ) по відношенню до групи контролю ( $241,9 \pm 5,82$  у.о.) та зниження індукованої (зимозаном) фагоцитарної активності у даних хворих відповідно до ступеня тяжкості ХОЗЛ ( $52,05 \pm 2,01\%$ ,  $p < 0,05$ ;  $48,96 \pm 2,12\%$ ,  $p < 0,01$ ) порівняно з групою контролю ( $64,4 \pm 2,69\%$ ). Рівні спонтанної та індукованої активності лейкоцитів в НСТ-тесті в 2-й групі дослідження після лікування з використанням препарату "Арбідол" мали позитивну динаміку до нормалізації показників, але достовірних змін на час обстеження не досягли.

Відмічено зниження фагоцитарної активності в обох групах до початку лікування (ХОЗЛ I ст. –  $47,15 \pm 2,14\%$ ,  $p < 0,05$ , ХОЗЛ II ст. –  $45,21 \pm 2,18\%$ ,  $p < 0,01$ ) по відношенню до групи контролю ( $59,2 \pm 1,12\%$ ) та фагоцитарного числа в даних групах дослідження (ХОЗЛ I ст. –  $1,91 \pm 0,08$  м/кл; ХОЗЛ II ст. –  $1,82 \pm 0,07$  м/кл,  $p < 0,05$ ) порівняно із контрольною групою ( $3,36 \pm 0,9$  м/кл). При повторному імунологічному обстеженні після лікування підвищились показники фагоцитарної активності в 2-й групі дослідження (ХОЗЛ I ст. –  $54,9 \pm 1,87\%$ , ХОЗЛ II ст. –  $52,77 \pm 2,09\%$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно з 1-ю групою (ХОЗЛ I ст. –  $47,65 \pm 2,12\%$ , ХОЗЛ II ст. –  $45,98 \pm 2,17\%$ ,  $p > 0,05$ ) та відбулось достовірне підвищення фагоцитарного числа у хворих на ХОЗЛ I-II ст. тяжкості, що приймали "Арбідол" ( $2,78 \pm 0,14$  м/кл,

$2,54 \pm 0,134$  м/кл відповідно,  $p < 0,05$ ) порівняно з 1-ю групою дослідження ( $2,06 \pm 0,11$  м/кл,  $1,97 \pm 0,078$  м/кл відповідно,  $p > 0,05$ ). Таким чином, проведенні нами дослідження підтвердили стимулюючу дію "Арбідолу" на фагоцитарну ланку імунітету, що забезпечує підвищення стійкості макроорганізму.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведені імунологічні дослідження доводять, що препарат "Арбідол" має імуномодулюючі властивості, підвищуючи загальну кількість Т-лімфоцитів та сприяє нормалізації Т-хелперів у пацієнтів з ХОЗЛ I-II ступенів тяжкості, що мають початково знижені показники CD3+ й CD4 +клітин.

2. Важливою властивістю препарату "Арбідол" є його стимулюючий вплив на фагоцитоз. В проведених нами дослідженнях підтверджений його стимулюючий вплив на фагоцитарну ланку імунітету, а саме він підвищує фагоцитарну активність макрофагів та фагоцитарне число, що забезпечує підвищення стійкості макроорганізму у зовнішньому середовищі.

3. Вміст NK-клітин (CD16+) достовірно підвищився після прийому "Арбідолу" у хворих на ХОЗЛ I-II ступенів тяжкості, що, в свою чергу, сприяє профілактиці розвитку гострих респіраторних інфекцій та хронізації інфекційно-запальних процесів різної локалізації.

4. Використання "Арбідолу" не призводило до суттєвих змін рівня Т-супресорних клітин, що підтверджує думку ряду дослідників про те, що стимулююча активність "Арбідолу" не пов'язана з функцією цієї фракції лімфоцитів.

5. Під час проведеного дослідження не встановлено впливу препарату "Арбідол" на рівні основних класів імуноглобулінів, хоча після комплексного медикаментозного лікування з його використанням, в обох групах експерименту була відмічена тенденція до зниження рівнів IgM й IgG та незначного підвищення IgA.

6. Застосування в комплексному медикаментозному лікуванні імуномодельючого препарату "Арбідол" у хворих із ХОЗЛ I-II ступенів тяжкості в період загострення захворювання сприяло більш швидкій нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету у даних хворих.

#### Література

1. Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журнал. -2002.- №1.- С. 5-9.
2. Фещенко Ю. И. Хроничні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонолог. журнал. -1997.- №1.- С. 5-9.
3. Перцева Т. О., Паніна С. С., Концур В. М. Медико - соціальні аспекти інвалідності при хронічному обструктивному бронхіті // Укр. пульмонолог. журнал. -2004.- №4.- С. 12-14.
4. Чернушенко Е. Ф., Фещенко Ю. И., Круглова И. Ф. Варианты нарушения иммунного статуса у больных хроническим бронхитом // Укр. пульмонолог. журнал. -2000.- №1.- С. 12-15.
5. Овчаренко С. И. Хронические обструктивные болезни легких (современные концепции и перспективные направления) // Терапевтический архив. -1996.- №8.- С.86-88.
6. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горюченко. - К.: Морион, 2001- 79 с.
7. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. Чучалина А. Г., - М.: Бино, 1989 - 184 с.
8. Чернушенко Е.Ф. Варианты нарушения иммунного статуса // Укр. пульмонолог. журнал. - 2000.- № 1 (27).- с.12-15.
9. Казмирчук В., Мальцев Д. Интерпретация данных иммунограммы при выявлении иммунозависимой патологии // Журнал Doctor.- 2006. - №6.-С. 12-17.
10. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., Wedzicha J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 148. – P. 258-362.
11. Repine J.E. et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. Vol. 156. – P. 341-357.

Колбасина Л.П., Сатаєва Т.П., Зоря Л.Ю.  
**СТАН ЦЕНТРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ СТРЕС-РЕАЛІЗУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ**

Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського

СТАН ЦЕНТРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ СТРЕС-РЕАЛІЗУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПРИ ВИКОРИСТОВУВАННІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ – У роботі дана оцінка стану рівня стресових гормонів гіпофізарно-надниркової осі у дітей, які довго та часто хворіють із явищами дизадаптації. Використаний комплексний засіб корекції процесів адаптації на санаторно-курортному етапі лікування.

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ – В работе дана оценка stanu состояния уровня стрессовых гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси у детей, длительно и часто болеющих, с явлениями дизадаптации. Применен комплексный метод коррекции процессов адаптации на санаторно-курортном этапе лечения.

STATE MAIN HORMONAL COMPONENTS STRESS-IMPLEMENTING SYSTEM CHILDREN, STAYING ON RESORT TREATMENT IN LATER PERIOD WITH APPLICATION COMPLEX THERAPY ON THEM – Level stress hormones produced pituitary and suprarenal glands children who often suffer from long-term diseases along with symptoms disadaptation, is evaluated in this article. Complex method correction processes adaptation has been applied in terms resort treatment.

**Ключові слова:** адаптація, стрес, кортизол, адренкортикотропний гормон.

**Ключевые слова:** адаптация, стресс, кортизол, адренкортикотропный гормон.

**Key words:** adaptation, stress, stress hormones.

Реакції організму на зміни навколишнього середовища якісно різні і можуть коливатися від фізіологічних до патологічних. Важливою задачею в оптимізації адаптаційних процесів є розробка і застосування методів і способів підвищення неспецифічної і специфічної резистентності організму, його адаптаційних можливостей. З цією метою використовуються методи електро- і світлолікування [1, 3], різні медикаментозні і рослинні препарати-адаптогени [2, 5, 6].

На думку провідних фахівців, що займаються проблемами медичної реабілітації [1, 4, 5], більшість фізичних чинників впливає на центральну гемодинаміку, периферичний судинний тиск, вегетативну регуляцію, а також ендокринні механізми, що виконують важливу роль в розвитку адаптаційних, пристосувально-захисних реакцій організму.

Гомеостаз і адаптація – взаємозалежні процеси, які доповнюють один одного. Тому актуальне вивчення адаптаційних реакцій, що розвиваються у пацієнтів, які одержу-

ють санаторно-курортне лікування. Скорочення термінів цих реакцій для досягнення максимального ефекту терапії в умовах курорту є дуже перспективними.

У дітей, які тривало і часто хворіють, що прибули на санаторно-курортне лікування в здравниці Криму, існують особливості адаптаційних процесів, пов'язаних із зміною кліматичних поясів. Відомо, що із зміною кліматичних поясів необхідне пристосування організму до нового теплового і ультрафіолетового режиму, чим більше виражена контрастність між кліматичними умовами місця перебування, тим більше навантаження припадає на фізіологічні системи.

Мета даної статті – виявлення ефективності проведеного раніше санаторно-курортного лікування.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Об'єктом нашого повторного дослідження були діти, які прибули на санаторно-курортний етап реабілітації, 50 чоловік у віці від 7 до 14 років, яким в минулому році проводили комплексну корекцію процесів дизадаптації за допомогою традиційних, медикаментозних і фізіотерапевтичних методів корекції. Співвідношення хлопчиків і дівчаток було 1:1.

У анамнезі у даної групи дітей було наголошено на значному зменшенні числа рецидивів захворювань назофарингеальної ділянки порівняно з минулим роком. Приведені в таблиці 1 дані по захворюваності за минулий і поточний роки узято з супровідної медичної документації.

Контрольну групу в нашому дослідженні склали здорові діти (25 чоловік). В даній групі розподіл за статтю і віком був наступний: дівчаток – 11 (44 %), хлопчиків – 14 (56 %).

Оцінка стану організму на момент повторного прибуття в санаторій проводилась з урахуванням визначення провідних показників стресу і дизадаптації – рівня кортизолу і АКТГ в сироватці крові методом ІФА.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При аналізі центральних гормональних компонентів (кортизолу і АКТГ) у дітей, які тривало і часто хворіють, на момент прибуття на санаторно-курортний етап лікування в 2006 році виявлений значний гормональний дисбаланс. Так, зміст кортизолу був на 16,2 % нижче за контрольні показники ( $P1 < 0,05$ ), а рівень АКТГ складав на 28,5 % ( $P1 < 0,01$ ) вище за контроль. В 2007 році ці показники склали 11,49% і 16,7% відповідно (таблиця 2, рис. 1).

Таблиця 1. Назо-фарингеальна патологія у дітей із дизадаптацією

Патологія	Кількість загальних випадків загострень за рік в групі (n=50)	
	2006 рік	2007 рік
Алергічна ринусопатія	13	10
Хронічний тонзиліт	9	5
Хронічний ринофарингіт	5	2
Аденіт	6	4
Вазомоторний риніт	4	2
Поліноз	6	3

Таблиця 2. Показники центральних і периферичних гормональних компонентів стрес-реалізуючої системи у дітей, які тривало і часто хворіють, на санаторно курортному етапі лікування

Показник	2006 рік	2007 рік	Контроль
Кортизол (нмоль/л)	239,34±18,20 $P1 < 0,05$	256,40±1,36 $P1 < 0,05$	285,43±21,30
АКТГ (ПГ/мл)	52,88±11,88	49,34±2,44	41,12±11,65
	$P1 < 0,01$	$P1 < 0,01$	

$P1$  – достовірність відносно контролю.

Як видно з вищезгаданих даних, порівняно з попереднім роком, повторне прибуття на етап санаторно-курортного лікування супроводжувалося значним поліпшенням адаптаційних можливостей дитячого організму.

Проте ці показники істотно відрізнялися від норми, що зумовило необхідність проведення комплексної коригуючої терапії, спрямованої на усунення початкових явищ ди-

задаптації. Терапія проводилася за розробленою нами схемою з використанням традиційних, фізіотерапевтичних і медикаментозних методів корекції.

Динаміку нормалізації центральних і периферичних гормональних компонентів стрес-реалізуючої системи, а також загальних ліпідів можна прослідкувати за таблицею 3, малюнком 2. Оскільки на момент прибуття вже на-

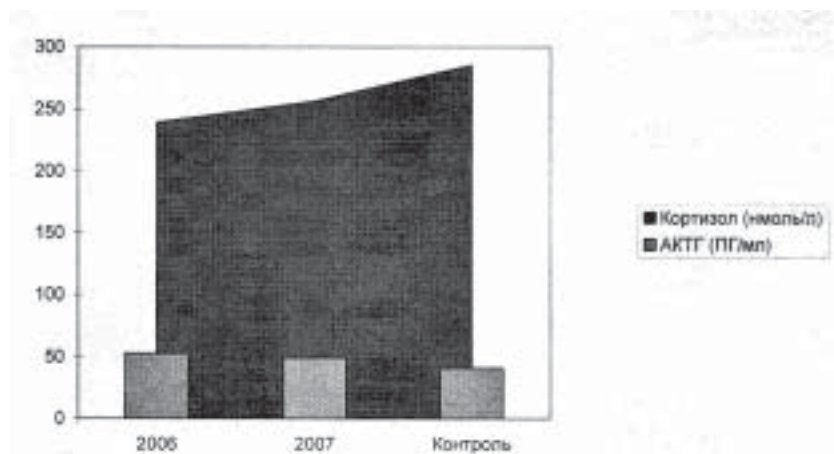


Рисунок 1. Порівняльні показники центральних і периферичних гормональних компонентів стрес-реалізуючої системи

Таблиця 3. Показники центральних гормональних компонентів стрес-реалізуючої системи у дітей, які тривало і часто хворіють, при використанні комплексних методів корекції

Показник	Терміни спостереження (доба)				
	На момент надходження в санаторій	3-я	7-а	12-а	14-а
Кортизол (нмоль/л)	256,34 ± 1,36 P <sub>1</sub> < 0,05	270,81 ± 16,87 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> > 0,05 P <sub>3</sub> > 0,05	278,55 ± 20,40 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05 P <sub>3</sub> < 0,05	281,71 ± 20,87 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05 P <sub>3</sub> > 0,05	284,51 ± 22,2 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05 P <sub>3</sub> > 0,05
АКТГ (ПГ/мл)	49,34 ± 2,44 P <sub>1</sub> < 0,01	43,36 ± 1,52 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> > 0,05 P <sub>3</sub> > 0,05	42,65 ± 10,67 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05 P <sub>3</sub> > 0,05	41,27 ± 11,37 P <sub>1</sub> < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05 P <sub>3</sub> < 0,05	41,12 ± 1,21 P <sub>1</sub> > 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05 P <sub>3</sub> > 0,05
Контроль (здорові)	Кортизол = 285,43 ± 21,30 АКТГ = 41,12 ± 11,65				

P<sub>1</sub> – достовірність відносно контролю.  
P<sub>2</sub> – достовірність відносно показника на момент надходження в санаторій.  
P<sub>3</sub> – міжгрупові відмінності.

мітилася тенденція до автоадаптації, ми припустили, що повна адаптація настане раніше, ніж в аналогічній групі минулого року, тому ми змістили терміни дослідження до раніших.

Таким чином, при порівнянні показників за 2006 і 2007 роки можна зробити висновок, що при першому прибутті в санаторій при вживанні комплексної коригуючої терапії адаптація наставала до 5-ї доби, наступного року, при повторному вживанні комплексної терапії, ці процеси нормалізувалися вже до 3-ї доби, причому ці показники, на відміну від минулого року, мали достовірний характер. Отже, навіть однакратна коригуюча терапія чинить виражений стимулюючий ефект на дитячий організм.

Об'єктивно діти групи, що вивчається, в поточному році на момент прибуття характеризувалися вищими показниками здоров'я, ніж у минулому. Крім зниження захворюваності, у обстежуваних також спостерігали наголошувалося підвищення показників фізичного розвитку, а також поліпшення успішності і адаптації до школи у вересні. Більшість

дітей відчувала себе добре. Вони легко переносили рекреаційний режим, мали хороший апетит і міцний сон, швидко адаптувалися до фізичного навантаження. Лише у невеличкій частині виникли явища алергічного риніту і полінозу, які купірувалися на 3-4-й день після проведення комплексної коригуючої терапії.

**Література**

1. Баевский Р.М., Берсеньева А.П. Адаптационные потенциал системы кровообращения и вопросы донозологической диагностики // Проблемы адаптации детского и взрослого организма в норме и патологии. – Москва: АН СРСР, ИГМИ. – 1990. – С. 25-34.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1995. – 223 с.
3. Дедович Н.Г. Адаптационные возможности, как критерии оценки состояния здоровья детей. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения // Труды КГМУ им. С.И. Георгиевского. – 2004. – Т. 140, Ч. III. – С. 49-53.
4. Дичев Т.Г., Тарасов К.Е. Проблема адаптации и здоровье человека. – М.: Медицина, 1996. – 127 с.

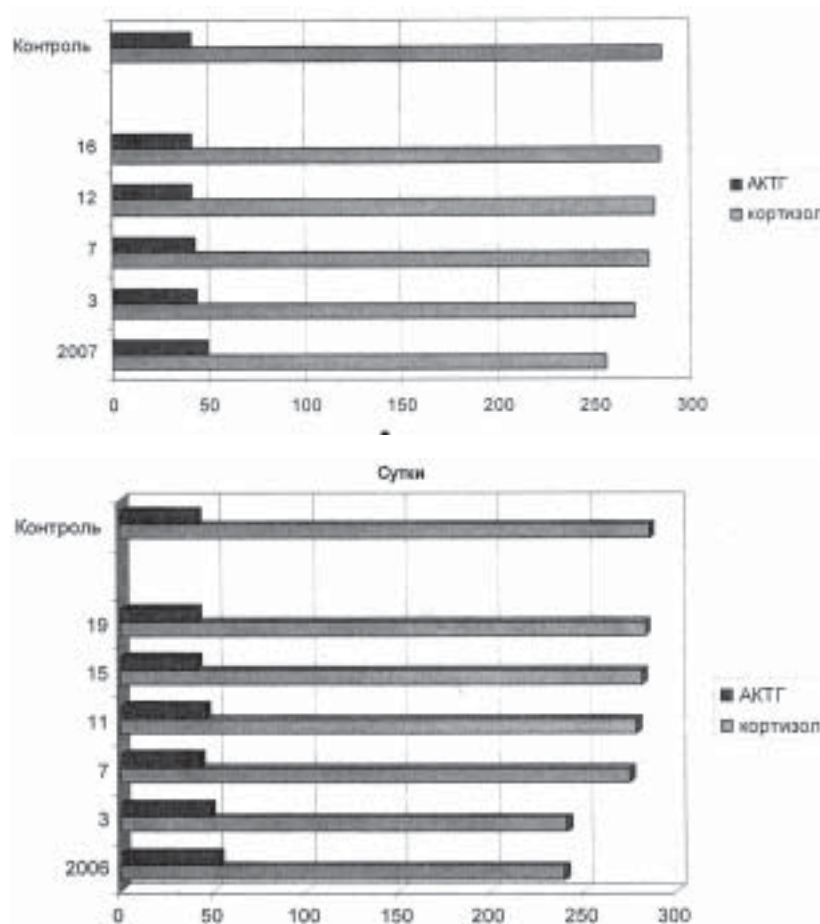


Рисунок 2. Порівняльні показники центральних гормональних компонентів стрес-реалізуючої системи у дітей, які тривало і часто хворіють, при використанні комплексних методів корекції.

5. Соболева Е.М., Каладзе Н.Н. Состояние основных эндокринных компонентов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем у детей с бронхиальной астмой в районах радионуклидного загрязнения // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – № 4. – С. 50.

6. Соболева Е.М., Каладзе Н.Н. Показатели вегетативного гомеостаза и гормонального статуса в оценке состояния стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем у детей с бронхиальной астмой // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 65-68.

ХІРУРГІЯ

Мальована І.В.

ВПЛИВ ГНІЙНИХ СЕРЕДНІХ ОТИТІВ НА ОБМІН СПОЛУЧНОТКАНИННИХ ЕЛЕМЕНТІВ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ ГНІЙНИХ СЕРЕДНІХ ОТИТІВ НА ОБМІН СПОЛУЧНОТКАНИННИХ ЕЛЕМЕНТІВ – На базі ЛОР-відділення ТОККЛ та лікувально-діагностичного центру Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського обстежено 103 пацієнти з ГГСО та ХГСО, причому ГГСО діагностовано у 51 хворого, ХГСО – у 52 пацієнтів. З метою вивчення інтенсивності обміну речовин у кістковій тканині визначались рівні ОП в крові у пацієнтів із ГГСО та при загостренні ХГСО.

ВЛИЯНИЕ ГНОЙНЫХ СРЕДНИХ ОТИТОВ НА ОБМЕН СОЕДИНИТЕЛЬ-НОТКАНЕВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ – На базе ЛОР-отделения ТОККЛ и лечебно-диагностического центра Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского обследовано 103 пациента с ГГСО и ХГСО, причем ОГСО диагностирован у 51 больного, ХГСО – у 52 пациентов. С целью изучения интенсивности обмена веществ в костной ткани определялись уровни ОП в крови у пациентов с ОГСО и при обострении ХГСО.

INFLUENCE OF PURULENT OTITIS MEDIA ON THE EXCHANGE OF CONNECTIVE TISSUE ELEMENTS – On the basis of Ternopil Regional Clinical communal Hospital and medical diagnostic center of Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky were examined 103 patients with acute purulent otitis media and chronic purulent otitis media, thus acute otitis was diagnosed in 51 patients, chronic one – at 52 patients. With the purpose to study the intensity of metabolism in bone tissue were determined the OP levels in blood of patients with acute and purulent otitis media.

**ВСТУП** Запальні процеси середнього вуха – досить поширена патологія. Незважаючи на численні наукові дослідження стосовно запалень середнього вуха, багато питань цієї патології до теперішнього часу є невирішеними чи недостатньо вирішеними, зокрема, вивчення метаболічних порушень і розробки методів їх корекції у цієї категорії пацієнтів.

Пошуків механізмів порушення кісткової щільності при ЛОР-патології в доступній літературі немає. Передумовою для таких досліджень є результати експерименту, які виявили, що початковий рівень інтоксикації є потужним стимулятором обміну речовин, в тому числі і в кістковій тканині [2, 6, 7 – 9]. Про те, як впливає на стан метаболізму кісткової тканини інтоксикація, яка супроводжує не тільки гострий, але і хронічний процес, переконливих повідомлень вкрай мало. З цих позицій ми прагнули довести, що гострий та ХГСО, які передусім викликають інтоксикацію

організму, а, поряд з цим, і порушення метаболічних процесів, впливають на інтенсивність остеогенезу у таких хворих.

Метою нашої роботи було підвищення ефективності діагностики і лікування гнійних середніх отитів, що перебігають на фоні остеопенії, шляхом визначення найбільш інформативних клініко-лабораторних та інструментальних методів діагностики захворювання, а також вдосконалення методів патогенетичної, структурно-модифікуючої терапії з використанням остеопротекторного препарату – кальцеміну.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** На базі ЛОР-відділення ТОККЛ та лікувально-діагностичного центру Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського обстежено 103 пацієнти з ГГСО та ХГСО, причому ГГСО діагностовано у 51 хворого, ХГСО – у 52 пацієнтів.

Процеси остеосинтезу в кістковій тканині тісно пов'язані з активністю метаболізму сполучнотканинних елементів, а саме грубоволокнистих білків, які разом із мінеральними речовинами формують щільність кісткової тканини.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** З метою вивчення інтенсивності обміну речовин у кістковій тканині визначались рівні ОП в крові у пацієнтів із ГГСО та при загостренні ХГСО.

Встановлено, що максимально високий рівень ОП в крові характерний для загострень ХГСО, при ГГСО він нижчий. При загостренні запального процесу у вусі виявлено підвищення ОП в крові відносно контрольної групи у 2 рази. Вищий рівень ОП визначався і у пацієнтів із ГГСО, порівняно із здоровими. Високий рівень ОП в період загострення запального процесу свідчить не лише про високу активність колагенових структур, але і про розпад сполучнотканинних елементів при ХГСО. Тому, на нашу думку, ОП демонструє не лише глибину запальних змін, але і ступінь перебування кісткового каркасу.

Наявність хронічного вогнища інфекції, що викликає загальну інтоксикацію організму, може слугувати фактором дестабілізації обміну речовин, в тому числі і мінераль-

Таблиця 1. Вміст ОП в крові у пацієнтів із отитами (M ± m)

Показник	ГГСО (n = 50)	ХГСО (n = 45)	Контроль (n = 40)
ОП, мкмоль/л	43,86 ± 2,91*	57,13 ± 2,82*	29,70 ± 2,12

Примітка: \* – p < 0,001 порівняно із контролем.

Таблиця 2. Вміст кальцію, фосфору, магнію, загального білка та лужної фосфатази у сироватці крові пацієнтів із отитами

Показник	Гострий гнійний середній отит (n = 51)	Хронічний гнійний середній отит (n = 52)	Контроль (n = 40)
Загальний білок, г/л	73,92 ± 1,33	70,82 ± 1,52	76,41 ± 8,42
Кальцій, ммоль/л	2,28 ± 0,04	2,17 ± 0,05*	2,31 ± 0,03
Фосфор, ммоль/л	1,54 ± 0,08	1,47 ± 0,06	1,62 ± 0,02
Магній, ммоль/л	0,85 ± 0,08	0,77 ± 0,07*	0,87 ± 0,03
Лужна фосфатаза, нмоль/(с-л)	4418,00 ± 263,81*	4541,65 ± 217,78*	6000,00 ± 0,03

Примітка: \* – p < 0,001, порівняно із контролем.

них. Тому, вбачалось доцільним дослідити стан мінерального обміну з позиції наявної патології, особливостей її перебігу, тривалості захворювання.

Серед мікроелементів найбільш суттєвий вплив на кісткову тканину мають кальцій, фосфор та магній. Кальцій та фосфор взаємодоповнюють один одного у побудові мінеральної основи кісткової тканини. Привернуло увагу незначне зниження кальцію в сироватці крові пацієнтів із ХГСО.

У ході проведеного дослідження не було виявлено змін рівня фосфору у пацієнтів, незалежно від форми отиту. Крім того, не було виявлено фізіологічного співвідношення 2 : 1 між вмістом кальцію та фосфору.

Як надлишок, так і недостача магнію призводить до зменшення всмоктування кальцію в кишечнику. Недостатня кількість Mg зменшує біодоступність Ca, сприяючи тим самим гіпокальціємії. У обстежених привертає увагу зниження рівня Mg в сироватці крові у пацієнтів із ХГСО, порівняно із ГГСО та здоровими людьми.

ЛФ є біохімічним маркером кісткового метаболізму і вказує на інтенсивність обмінних процесів у кістковій тканині. При гострому і хронічному гнійному середньому отиті спостерігається зниження вмісту ЛФ порівняно із нормою (при гострому –  $(4418,00 \pm 263,81)$  нмоль/(с·л), при хронічному гнійному середньому отиті –  $(4541,65 \pm 217,78)$  нмоль/(с·л),  $p < 0,001$ ). Дані, наведені іншими дослідниками, щодо особливостей мінерального обміну у пацієнтів із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини, стверджують, що зниження рівня ЛФ свідчить про структурно-функціональні порушення остеобластів.

**ВИСНОВКИ** Порушення мінерального обміну, що були виявлені у пацієнтів, показали зниження рівнів кальцію,

магнію у пацієнтів із хронічним гнійним середнім отитом та зниження рівня ЛФ у обох групах досліджуваних. Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що діагностовані порушення мінерального обміну можуть супроводжуватись порушенням процесів остеогенезу у пацієнтів із хронічним гнійним середнім отитом.

#### Література

1. Андрейчин Ю.М., Клименко С.І. Мікробіологічна характеристика гострих гнійних отитів // Актуальні проблеми мікробіології, епідеміології, паразитології та профілактики інфекційних хвороб. Матеріали 7-го з'їзду Українського наук. товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного. – Київ-Вінниця, 1996. – С. 229-230.
2. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізми виникнення, методи ідентифікації // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13.
3. Биофизическая стимуляция остеогенеза / Березовський В.А., Литовка І.Г., Чака Е.Г. и др. // Проблемы остеологии. – 1999. – Т. 2, № 2. – С. 12-15.
4. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини / Поворозник В.В., Малишкіна С.В., Горіхова Л.Д., Сторожук Л.М. // Проблеми остеології. – 2000. – Т.3, № 1. – С. 4-13.
5. Горленко О.М., Попадинець В.В. Кальцій-фосфорний гомеостаз та деякі функціональні аспекти стану організму // Проблеми остеології. – 2001. – Т.4, №3. – С.63.
6. Дедух Н.В. Значение кальция и витамина D<sub>3</sub> в метаболизме костной ткани // Проблеми остеології. – 2002. – № 2-3. – С. 45-48.
7. Диагностика системного остеопороза / Зацепин С.Т., Радионова С.С., Ягодовский В.О., Замяжжина О.Г., Рахманов А.С., Новиков В.Е., Фурцева Л.Н. // Ортопедия, травматология, протезирование. – 1998. – № 1. – С. 60-64.
8. Дубоссарська Ю.О. Диагностика стану кісткової тканини у жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 1. – С. 19-21.
9. Епідеміологія, діагностика і лікування остеопорозу / Поворозник В.В., Гайко Г.В., Євтушенко О.О., Шевченко Н.С. // Український медичний часопис. – 1999. – № 2/10. – С. 110-117.

## АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Струк В. Ф.

## КОНЦЕНТРАЦІЯ Б-ТУМОРНЕКРОТИЧНОГО ФАКТОРА У СИРОВАТЦІ КРОВІ ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ГЕПАТИТОМ G

Івано-Франківський державний медичний університет

КОНЦЕНТРАЦІЯ  $\alpha$ -ТУМОРНЕКРОТИЧНОГО ФАКТОРУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ГЕПАТИТОМ G – Визначено концентрацію б-туморнекротичного фактору у сироватці крові вагітних інфікованих гепатитом G з ускладненим перебігом вагітності та фізіологічним перебігом вагітності. Виявлено, що концентрація  $\alpha$ -туморнекротичного фактору у сироватці крові вагітних хворюючих гепатитом G з ускладненим перебігом вагітності достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від такої у вагітних без ускладненого перебігу вагітності. Концентрація  $\alpha$ -туморнекротичного фактору у сироватці крові вагітних з гепатитом G може бути маркером ускладненого перебігу вагітності.

КОНЦЕНТРАЦІЯ  $\alpha$ -ТУМОРНЕКРОТИЧЕСКОГО ФАКТОРА У СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ИНФИЦИРОВАННЫХ ГЕПАТИТОМ G – Определено концентрацию  $\alpha$ -туморнекротического фактора в сыворотке крови беременных инфицированных гепатитом G с осложненным течением беременности и физиологическим течением беременности. Обнаружено, что концентрация  $\alpha$ -туморнекротического фактора в сыворотке крови беременных болеющих гепатитом G с осложненным течением беременности достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от такой у беременных без осложненного течения беременности. Концентрация  $\alpha$ -туморнекротического фактора в сыворотке крови беременных с гепатитом G может быть маркером осложненного течения беременности.

CONCENTRATION OF  $\alpha$ -TUMOR NECROTIC FACTOR IN BLOOD SERUM OF PREGNANT WOMEN INFECTED BY HEPATITIS G – It was determined the concentration of  $\alpha$ -tumor necrotic factor of blood serum in pregnant women infected by hepatitis G with complicated course of pregnancy and physiological course of pregnancy. It was revealed that the concentration of  $\alpha$ -tumor necrotic factor in blood serum in pregnant women suffering from hepatitis G with complicated course of pregnancy and reliably ( $p < 0,05$ ) differs from such in pregnant women without complicated course of pregnancy. The concentration of  $\alpha$ -tumor necrotic factor in blood serum in pregnant women with hepatitis G can be the marker of complicated course of pregnancy.

**Ключові слова:** гепатит G, вагітність,  $\alpha$ -туморнекротичний фактор.

**Ключевые слова:** гепатит G, беременность,  $\alpha$ -туморнекротический фактор.

**Key words:** hepatitis G, pregnancy,  $\alpha$ -tumor necrotic factor.

**ВСТУП** Гепатити є важливою проблемою охорони здоров'я у всьому світі, що пов'язано зі збільшенням захворюваності і частим розвитком несприятливих наслідків – хронічного персистуючого і активного гепатитів, цирозу і раку печінки. На сьогоднішній день розрізняють 6 основних типів вірусу гепатиту: A, B, C, D, E і G. Вірус кожного типу має різне клінічне значення для вагітної жінки і плода. Гепатит A не призводить до хронічної персистенції інфекції, перинатальна передача його спостерігається надзвичайно рідко. Гепатит B передається від інфікованих матерів, але обов'язкова вакцинація новонароджених значно знизил ризик неонатальної інфекції. Гепатит D зазвичай є супровідною інфекцією гепатиту B, імунопрофілактика проти гепатиту B ефективна і проти гепатиту D. Вірус гепатиту C передається парентеральним шляхом, є основним вірусом, який викликає хронічне пошкодження печінки. Перинатальна трансмісія гепатиту C звичайно спостерігається у жінок, які мають високі титри HCV-РНК, або у жінок з супровідною ВІЛ-інфекцією. На превеликий жаль, сьогодні не існує імунопрофілактики гепатиту C. Вірус гепатиту G був виділений недавно, часто зустрічається з гепатитом C. Його клінічне значення до кінця не встановлено. Гепатит E передається так само, як і гепатит A, перинатальна трансмісія спостерігається рідко, але у матері зах-

ворювання перебігає з вираженими клінічними проявами [1-3].

Вірус гепатиту G був ідентифікований зовсім недавно і являє собою РНК-вмісний вірус родини Flaviviridae. Він є менш вірулентним, ніж вірус гепатиту C. У людини викликає гостру і персистуючу інфекцію. Вірусна РНК діагностується у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції. Гепатит G часто діагностується у поєднанні з гепатитом B, гепатитом C і ВІЛ-інфекцією. Можливе хронічне носійство, описані випадки перинатальної трансмісії вірусу. Так, у дослідженні 9 вагітних з гепатитом G (віремія була підтверджена методом полімеразної ланцюгової реакції) вертикальна передача вірусу була діагностована у 3 з них, причому 2 пацієнтки були інфіковані ВІЛ і одна – вірусом гепатиту C [5, 6]. Прогноз у таких новонароджених до кінця не з'ясований [3].

Цитокіни являють собою велику родину біологічно активних пептидів з гормоноподібною дією, які забезпечують взаємозв'язок клітин імунної, кровотворної, нервової і ендокринної систем. Однією із найважливіших функцій системи цитокінів є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної і нервової систем у розвитку реакції запалення. Серед найінформативніших маркерів інфекційного процесу необхідно назвати б-туморнекротичний фактор. Також ми хотіли звернути увагу на те, що  $\alpha$ -туморнекротичний фактор має протівірусну дію. Багато в чому він дублює дію інтерлейкіну-1. Фактор некрозу пухлин може бути як важливим медіатором захисної реакції організму на різні види інфекцій, так і білком, що має згубні для організму властивості. Ефект дії  $\alpha$ -туморнекротичного фактора подібний до ефекту при застосуванні в цілому хороших ліків, які можуть виявлятися шкідливими при передозуванні або неправильній тимчасовій терапії [3].

Враховуючи все вищенаведене, ми вирішили визначити концентрацію  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних, інфікованих гепатитом G і вирішити, чи існують відмінності цієї концентрації у вагітних з ускладненим та фізіологічним перебігом вагітності.

**Мета дослідження** – визначити концентрацію  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних, інфікованих гепатитом G, з ускладненим та фізіологічним перебігом вагітності.

Дослідження мало характер проспективного, рандомізованого.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Ми обстежено 35 вагітних з гепатитом G, які були поділені на дві групи. Першу групу (основну) склали 23 вагітних з ускладненим перебігом вагітності, а другу групу (контрольну) – 12 вагітних, у яких вагітність перебігала без ускладнень. Середній вік вагітних у 1-ій групі був  $24,74 \pm 2,94$  року, а у 2-ій групі –  $23,25 \pm 2,49$  років. Середня кількість вагітностей на одну жінку у 1-ій групі склала  $2,39 \pm 1,03$ , у 2-ій –  $2,67 \pm 0,65$  та, відповідно, середня кількість пологів –  $1,82 \pm 0,72$  і  $1,75 \pm 0,62$ . У 1-ій групі відмічені наступні ускладнення вагітності та пологів: мимовільні викидні – 4 (17,39%), загроза викидня – 12 (52,17%), викидень, що не відбувся – 1 (4,35%), передчасні пологи – 2 (8,7%), багатоводдя – 2 (8,7%), передчасний розрив навколоплодових оболонок – 6 (26,09%), хронічна плацентарна недостатність – 13 (56,52%), передле-

жання плаценти – 1 (4,35%), низьке прикріплення плаценти – 4 (17,39%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 1 (4,35%), плацентит (гістологічно) – 15 (65,22%), народження дитини з малою масою – 13 (56,52%).

Критерії діагнозу гепатиту G: клініко-анамнестичні дані та виявлення вірусу гепатиту G за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та антитіл класу G до вірусу за допомогою імуноферментного аналізу. Для виявлення РНК вірусу гепатиту G методом зворотної транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції ми використали вітчизняну тест-систему «DIA-AmpliSens HGV». Для виявлення антитіл класу G до вірусу гепатиту G ми використали набори «Вектоген G-IgG» для імуноферментного аналізу (НВФ «Вектор-Бест», Росія).

Критерієм дослідження є концентрація  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних, який визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів « $\alpha$ -ФНО-ИФА-БЕСТ» виробництва НВФ «Вектор-Бест» (Росія). Набір реагентів « $\alpha$ -ФНО-ИФА-БЕСТ» є комплектом, основним реагентом якого є моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини б, сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшета. Діапа-

зон вимірюваних концентрацій 0–250 пг/мл, чутливість аналізу – 2 пг/мл. Набір призначений для кількісного визначення людського  $\alpha$ -фактора некрозу пухлини в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах.

Визначення антитіл класу G до вірусу гепатиту G та концентрації  $\alpha$ -туморнекротичного фактора проводили на імуноферментному аналізаторі «StatFax».

Фактори зовнішнього середовища, особливості захворювання або хворої не досліджувалися.

Перевірка гіпотези про взаємозв'язок між концентрацією  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові та ускладненим перебігом вагітності у жінок з гепатитом G проводилася за допомогою двовибіркового критерію Уїлкоксона з використанням таблиць Excel [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Нами проведено визначення концентрації  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові у 35 вагітних з гепатитом G за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів « $\alpha$ -ФНО-ИФА-БЕСТ» виробництва НВФ «Вектор-Бест» (Росія) на апараті «StatFax» у I, II і III триместрах вагітності. Одержані дані про концентрацію  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних та їх статистичну обробку наведені у табл. 1.

Таблиця 1.

Двовибірковий критерій Уїлкоксона			
Результати дослідження			
Контрольна група (n=12), пг/мл	Основна група (n=23), пг/мл		
21,3	25,4	N1=	12
7,9	52	N2=	23
15,5	24,9	Q=	0,05
18,1	20,5	$W_{крит.н.} =$	159
17,3	22,7	$W_{спост.} =$	108, 5
6,5	21,4	$W_{крит.в.} =$	273
6,8	18,6		
21,5	19,3		
3,3	22,9		
2,6	12,7		
7,9	22,2		
1,7	22,4		
	21,3		
	19,9		
	24,1		
	23,2		
	15,1		
	14,5		
	11,9		
	27,1		
	23,2		
	31,7		
	26,5		
	17,3		
	33,4		
NO NORM	NO NORM		

За допомогою функції NORMSAMP\_1 перевірили результати (по кожній групі окремо) на відповідність їх нормальному розподілу. Як бачимо з табл. 1, закон розподілу параметрів вибірки відмінний від нормального у контрольній групі, що дозволило нам використати двовибірковий медіанний критерій Уїлкоксона. За допомогою таблиць Excel ми вираховували  $W_{спост.} = 108, 5$ , нижнє ( $W_{крит.н.} = 159$ ) і верхнє ( $W_{крит.в.} = 273$ ) критичне значення статистики W, використовуючи функції, призначені для користувача. На основі вищенаведених розрахунків можемо відкинути гіпотезу про рівність середніх величин вибірок на рівні значимості  $Q = 0,05$ , оскільки  $W_{спост.} = 108,5$  менше  $W_{крит.н.} = 159$ . Отже, концентрація лактоферину у сироватці крові у жінок

основної групи достовірно, на рівні значимості  $Q = 0,05$ , відрізняється від жінок контрольної групи.

Таким чином, концентрація  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові у вагітних з гепатитом G та ускладненим перебігом вагітності достовірно відрізняється від її концентрації у вагітних з гепатитом G без ускладненого перебігу вагітності. Окрім того, необхідно відмітити, що ця різниця відмічається до появи клінічних ознак ускладнень вагітності, тобто зміна концентрації  $\alpha$ -туморнекротичного фактора може слугити прогностичною ознакою ускладненого перебігу вагітності у жінок з гепатитом G.

Перспективним, на нашу думку, є встановлення «нормальних» концентрацій  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у



сироватці крові вагітних з гепатитом G, у яких ускладненнь вагітності не відмічалось.

**ВИСНОВКИ** 1. Концентрація  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних, хворих на гепатит G з ускладненим перебігом вагітності достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від такої у вагітних без ускладненого перебігу вагітності.

2. Концентрація  $\alpha$ -туморнекротичного фактора у сироватці крові вагітних з гепатитом G може бути маркером ускладненого перебігу вагітності.

**Література**

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH – інфекції: Прак-

тич. посіб. / За ред. З. М. Дубоссарської, А. Я. Сенчука. – К.: Мета, 2003. – 134 с.

2. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. проф. В. К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 640 с.

3. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. Макарова О. В., Алешкина В. А., Савченко Т. Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.

4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

5. Feucht H., Zollner B., Polywka S. et al. Vertical transmission of hepatitis G // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 615-616.

6. Bourlet T., Berthelot P., Grattard F., Genin C. et al. Detection of GB virus C/ hepatitis G virus in semen and saliva of HIV type-1 infected men // Clinical Microbiology & Infection. – 2002. – Vol. 6(8). – P. 352-357.

Польова С.П., Крупенна Ю.В., Сливка В.І.

**ЛАПАРОСКОПІЯ – СУЧАСНИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ, ІНФІКОВАНИХ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

Буковинський державний медичний університет

ЛАПАРОСКОПІЯ – СУЧАСНИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ, ІНФІКОВАНИХ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ – У даній статті наведений досвід діагностики та лікування гінекологічної патології, викликані мікобактеріями туберкульозу методом лапароскопії. Виявлено тісний взаємозв'язок між тяжкістю туберкульозного захворювання та візуалізацією морфофункціональних змін репродуктивної системи дівчаток-підлітків, інфікованих МБТ.

ЛАПАРОСКОПІЯ – СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА – В статье приведен опыт диагностики и лечения гинекологической патологии, вызванной микобактериями туберкулеза методом лапароскопии. Выявлена тесная взаимосвязь между тяжестью туберкулезного заболевания и визуализацией морфофункциональных изменений репродуктивной системы девочек-подростков, инфицированных МБТ.

LAPOSCOPY IS THE MODERN METHOD OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GYNAECOLOGICAL PATHOLOGY IN GIRLS- ADOLESCENTS INFECTED BY TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA – The experience of diagnostics and treatment of gynaecological pathology caused by tuberculosis mycobacteria by means of laparoscopy has been presented in the article. The closed link between disease severity and visualization of morpho-functional changes of reproductive system in girls-adolescents infected by tuberculosis mycobacteria has been established.

**Ключові слова:** лапароскопія, туберкульоз, репродуктивне здоров'я, дівчатка-підлітки.

**Ключевые слова:** лапароскопия, туберкулез, репродуктивное здоровье, девочки-подростки.

**Key words:** laparoscopy, tuberculosis, reproductive health, adolescents.

**ВСТУП** У сучасній гінекологічній практиці широко застосовується лапароскопія для діагностики та хірургічної корекції патології репродуктивної системи жінок, в тому числі дівчат-підлітків [1, 2]. Частка туберкульозу серед дівчаток-підлітків значно зросла в умовах епідемії туберкульозу в Україні, що позначилося на їх репродуктивному здоров'ї. Діагностична лапароскопія дає можливість візуальної оцінки патології органів малого таза і черевної порожнини, зумовленої ураженням туберкульозу, з наступною біопсією, імуногістологічним та бактеріологічним дослідженням матеріалу тощо [3, 4].

**Мета дослідження** – підвищити ефективність діагностики та лікування патології репродуктивної функції дівчаток пубертатного віку, інфікованих мікобактеріями туберкульозу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведена діагностична та оперативна лапароскопія у 25 дівчаток-підлітків у комплексному обстеженні їх на туберкульоз. Біопсійний матері-

ал досліджували імуногістологічним та бактеріологічним методами. Використані загальноклінічні, імунологічні, гормональні методи дослідження. Діагностична проба Манту з 2 ТО та ультразвукове і спеціальне гінекологічне обстеження проводилося усім пацієнткам. Діагностична лапароскопія проведена за показаннями.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведено поглиблений аналіз захворюваності на туберкульоз у 40 дівчаток-підлітків, яким здійснили комплексне обстеження та лікування в обласному протитуберкульозному диспансері м. Чернівці за період 2005-2007 років. Виявлено різке зростання захворюваності на туберкульоз серед дівчаток пубертатного віку та збільшення частоти ураження репродуктивної системи. У 19 осіб діагностовано позитивний віраж туберкулінової проби Манту. Серед обстежених дівчаток-підлітків, інфікованих МБТ та контактних із хворими на туберкульоз, найчастіше зустрічалися запальні захворювання статевих органів – у 42 %, відхилення у формуванні репродуктивної системи: порушення менструального циклу – у 35 %, затримка статевого розвитку – у 13 %, аномалії розвитку статевих органів – у 8 %. У 15 дівчат проведена діагностична лапароскопія, під час якої виявлено: у п'яти кісти і кістоми яєчника, у чотирьох діагностовано аномалії розвитку статевих органів (із них – два випадки синдром Рокитанського-Кюстнера), у двох – дермоїдні кісти яєчника та один випадок гемато-сальпінксу, який поєднувався зі спайковим процесом малого таза (рис. 1).

Виявлені візуальні зміни під час лапароскопії: у шести гіперемія та набряк маткових труб, незначні серозно-фібринозні нашарування, нечіткий судинний малюнок, у двох виявлено спайковий процес II-III ступенів між трубами, яєчниками та маткою. Спостерігалася схильність до ексудативних процесів у статевих органах у вигляді запальних змін в поєднанні із запаленням очеревини малого таза. Діагноз туберкульозного ураження у 12 статевих органів осіб підтверджено через 2-3 місяці після лапароскопії за допомогою імуногістологічного та бактеріологічного дослідження. Проводилася відповідна корекція лікування. Всі випадки супроводжувалися покращанням стану після проведення лапароскопії у 93 % випадків, що проявлялося швидкою ремісією туберкульозного процесу, покращанням клінічного перебігу захворювання та зменшенням термінів лікування. Зазначені зміни спостерігалися вже в перший місяць після оперативного втручання у більшості опера-

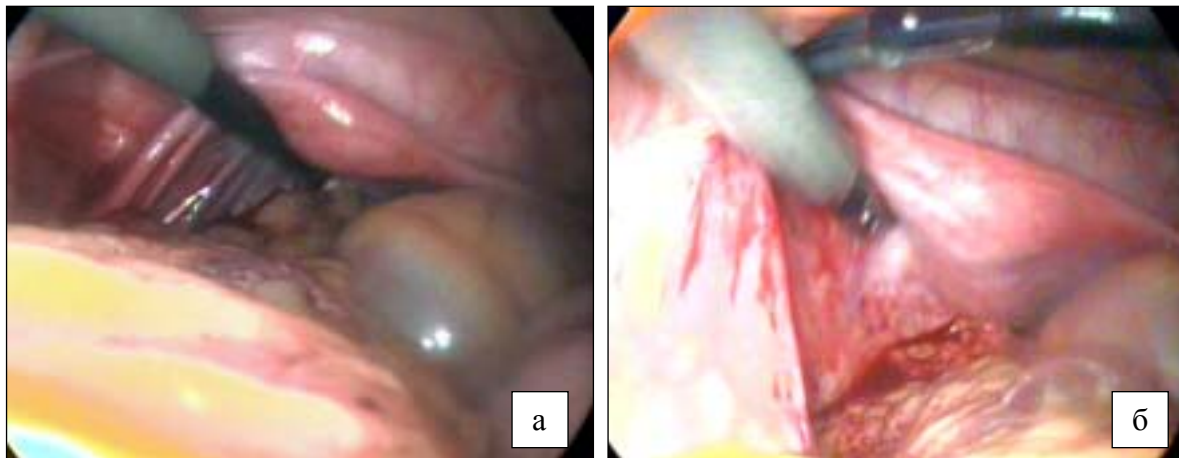


Рис 1. Аномалії розвитку статевих органів у дівчинки, інфікованої мікобактеріями туберкульозу: а) матковий тяж; б) агенезія гонад.

них молодих пацієнок, були прогностично сприятливими в лікуванні туберкульозного процесу серед дівчаток-підлітків, інфікованих МБТ, з ураженням репродуктивної системи.

Лапароскопічна діагностика дала змогу швидко виявити патологічні зміни стану репродуктивної системи дівчаток-підлітків, інфікованих МБТ. Оперативні втручання супроводжувалися мінімальною травматизацією без післяопераційних ускладнень. Після проведених втручань значно зменшилися терміни лікування та реабілітації, що є значущим показником профілактики захворювань у підлітковій гінекології.

**ВИСНОВКИ** 1. Застосування ендоскопії підвищує рівень діагностики захворювань репродуктивної системи та супутньої патології у дівчаток-підлітків.

2. Лапароскопія дозволяє покращити результати діагностики та лікування патології репродуктивної системи у дівчаток пубертатного віку, інфікованих МБТ.

3. У підлітковій гінекології метод лапароскопії є найбільш оптимальним за найменшим рівнем оперативного втручання та післяопераційних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень – ендоскопічна діагностика порушень репродуктивної системи у дівчаток-підлітків, інфікованих МБТ, у поєднанні з імунологічними і гормональними методами є високоефективною щодо профілактики туберкульозного ураження геніталій і потребує подальшого удосконалення в період епідемії туберкульозу.

#### Література

1. Жученко О.Г., Степанова Т.В., Гулуа И.Р. Генитальный туберкулез и его хирургическое лечение // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 9. – С. 53-56.
2. Крупенна Ю.В., Шкробанець І.Д., Польова С.П. Порушення становлення репродуктивної системи у дівчаток-підлітків, інфікованих мікобактеріями туберкульозу // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 50-51.
3. Польова С.П. Діагностична лапароскопія в комплексному обстеженні пацієнок, хворих на туберкульоз геніталій // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 3. – С. 120-121.
4. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. – № 3. – С. 3-11.

Гінчицька Л.В.

### ГОРМОНОЗАМІСНІ ПРЕПАРАТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПОСТОВАРІОЕКТОМІЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Івано-Франківський державний медичний університет

ГОРМОНОЗАМІСНІ ПРЕПАРАТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПОСТОВАРІОЕКТОМІЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ - Отримані результати підтверджують високу ефективність комплексного лікування постменопаузального остеопорозу з використанням ГЗТ, зокрема клімодієну, в поєднанні з препаратами кальцію та вітаміну D<sub>3</sub>-нікомед. При цьому збільшується як щільність, так і еластичність кісткової тканини, за рахунок чого підвищується міцність кістки. Отримані нами результати не узгоджуються з думкою клініцистів, які визнають можливість лікування остеопорозу протягом 3-6 місяців та співпадають з рекомендаціями більшості авторів про доцільність комплексної терапії тривалістю не менше 1 року.

ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКОГО ОСТЕОПОРОЗА - Полученные результаты подтверждают высокую эффективность комплексного лечения постменопаузального остеопороза с использованием ГЗТ, в частности климодиена, в сочетании с препаратами кальция и витамина D<sub>3</sub>-ныкомед. При этом увеличивается как плотность, так и эластичность костной ткани, за счет чего повышается прочность кости. Полученные нами результаты не

согласовываются с мнением клиницистов, которые признают возможность лечения остеопороза на протяжении 3-6 месяцев и совпадают с рекомендациями большинства авторов о целесообразности комплексной терапии длительностью не меньше 1 года.

HORMONE-SUBSTITUTING PREPARATIONS IN COMPLEX TREATMENT OF POSTOVARIOECTOMIC OSTEOPOROSIS - The results obtained confirm high efficiency of complex treatment of postmenopausal osteoporosis with the use of hormone-substituting preparations in complex treatment, in particular climodien, in combination with preparations of calcium and vitamin D<sub>3</sub>-nycomed. It is thus multiplied both a closeness and elasticity of bone fabric what durability of bone tissue. The results obtained do not coincide with opinion of doctors which acknowledge possibility of treatment of osteoporosis during 3-6 months and coincide with recommendations of most authors concerning the expediency of complex therapy with duration not less than 1 year.

**Ключові слова:** менопауза, остеопороз, гормонозамісна терапія.

**Ключевые слова:** менопауза, остеопороз, гормонозаместительная терапия.

**Key words:** menopause, osteoporosis, hormone-substituted preparations therapy.

**ВСТУП** В останні роки серед захворювань, які викликають передчасну інвалідизацію, все більшого поширення набуває первинний остеопороз [2, 3, 4]. Незважаючи на значну кількість вітчизняних та зарубіжних досліджень щодо особливостей перебігу перименопаузального періоду, термінів виникнення та механізмів розвитку клімактеричних ускладнень, в тому числі остеопорозу [2, 3], на сьогодні залишаються невивченими особливості розвитку остеопенії та остеопорозу у жінок залежно від етіології менопаузи (фізіологічна чи індукована) та від обсягу гінекологічної операції. До кінця нез'ясовані фактори ризику остеопенічного синдрому при хірургічній етіології менопаузи та при фізіологічному її перебігу [4]. В практичній медицині взагалі відсутні чіткі рекомендації щодо профілактики та лікування остеопорозу та остеопенії залежно від типу менопаузи та тривалості постменопаузального періоду [1,7]. Залишається дискусійним питання відносно вибору виду, шляху введення, терміну початку та тривалості застосування замісної гормональної терапії при лікуванні даної патології [1,5,7].

Все вищезазначене обумовило доцільність виконання даної роботи та визначило її **актуальність**.

Мета роботи: дослідити ефективність застосування комбінованого методу лікування постменопаузального остеопорозу на основі вивчення особливостей ендокринного статусу, трофічних порушень та структурно-функціонального стану кісткової тканини у жінок 40-50 років з фізіологічною та хірургічною менопаузою.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В умовах тривалого рандомізованого дослідження обстежено 35 жінок віком від 40 до 50 років з фізіологічною менопаузою (контрольна група) та 80 пацієнток того ж віку з хірургічною менопаузою (основна група), з них 36 жінок в постменопаузі до 2 років та 44 – від 2 до 5 років. Враховуючи, що деякі жінки були обстежені декілька разів в різні фази клімактеричного періоду, загальна кількість обстежень була вищою, ніж кількість жінок.

Визначення статевих стероїдних гормонів проводили за загальноприйнятою методикою фірми «Хема-Medica Co».

Середній вік пацієнток з фізіологічною менопаузою склав  $47,4 \pm 0,7$  року, ІМТ -  $29,1 \pm 0,4$ ; зріст -  $162 \pm 0,5$  см; маса тіла -  $77,0 \pm 1,1$  кг. Середній вік пацієнток з хірургічною менопаузою становив  $42,5 \pm 1,1$  років, ІМТ -  $27,8 \pm 0,7$ ; зріст -  $162 \pm 0,6$  см; маса тіла -  $74,5 \pm 1,1$  кг.

В ході клініко-параклінічної оцінки обстежених жінок проаналізована структура всіх досліджених груп з урахуванням соціальних, екологічних та медико-біологічних факторів з метою виявлення чинників ризику постменопаузального остеопорозу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Отримані дані свідчать про те, що факторами ризику виникнення остеопенічного синдрому, особливо при хірургічній менопаузі, є оперативне втручання в пізньому репродуктивному періоді (до 45 років), куріння, відсутність пологів в анамнезі та наявність порушень менструального циклу, зокрема гіперменструального синдрому в репродуктивному віці. Отримані дані були використані при складанні анкети для розробки методу прогнозування.

В результаті вивчення гормонального дзеркала у жінок як при фізіологічній, так і при хірургічній менопаузі, виявлено більш високі рівні статевих стероїдних та нижчі рівні гонадотропних гормонів у жінок віком 50 років. При цьому навіть у більш молодих жінок (до 45 років) з хірургічною менопаузою виявляються дещо нижчі рівні естрадіолу і прогестерону та дещо вищі рівні лактогенного і фолікулоstimулюючого гормонів, порівняно з показниками відповідної вікової категорії жінок з фізіологічною менопаузою. При аналізі залежності ендокринного статусу від тривалості по-

стменопаузального періоду при хірургічній менопаузі виявлено більш раннє (вже в постменопаузі до 2 років) зниження концентрацій статевих стероїдних гормонів і підвищення рівня гонадотропних, ніж у фізіологічній менопаузі. Із збільшенням тривалості постменопаузального періоду при природній менопаузі мало місце подальше поступове зниження концентрацій гормонів яєчників та підвищення рівнів ЛГ і ФСГ, в той час як при хірургічній менопаузі відбувається лише подальше підвищення вмісту гонадотропних гормонів.

При цьому в період від 2 до 5 років постменопаузи показники вмісту гормонів яєчників в обох досліджених групах вже не різнились, в той час як рівні гонадотропних гормонів у жінок після гістероваріоектомії були вищими, ніж у жінок з фізіологічною менопаузою протягом всього постменопаузального періоду. Виходячи з цього, виявлену вікову різницю вмісту статевих стероїдних гормонів у даної категорії жінок можна пояснити не стільки віком, скільки збільшенням у старших вікових категоріях кількості жінок з більшою тривалістю менопаузи.

Порушення гормонального гомеостазу є причиною розвитку у частини жінок нейровегетативних, психоемоційних та обмінно-ендокринних порушень [2, 4].

При дослідженні стану трофічних процесів виявлено ранній розвиток атрофічних процесів при хірургічній менопаузі. Так, в основній групі жінок вже в період перших двох років спостерігається значно більша загальна частка пацієнток з атрофічним типом мазка, а також середній показник частки парабазальних клітин та значно нижчі - поверхневих клітин, індексів каріопікнозу, еозинофілії та «індексу вагінального здоров'я», ніж у жінок контрольної групи. Порівняно з КГ у жінок II групи в період від 2 до 5 років постменопаузального періоду кількість парабазальних клітин та ступінь атрофії слизової оболонки піхви продовжувала збільшуватися, що вказує на більш глибокі атрофічні зміни слизової оболонки. В подальшому кольпоцитологічні показники вже істотно не змінювалися і суттєво не різнилися у пацієнток обох груп.

При аналізі змін кісткової тканини виявлено, що у жінок I групи стан кісткової тканини більше залежить від тривалості менопаузального періоду, ніж від віку жінки, а при хірургічній менопаузі - однаково залежить і від віку, і від тривалості.

Встановлено, що незалежно від групи обстеження має місце зниження еластичності та щільності кісткової тканини, що проявляється в зниженні T- і Z-показників при денситометрії. При цьому показники у прооперованих жінок відповідного віку були нижчими, ніж при фізіологічному припиненні менархе.

Отримані нами дані співпадають з дослідженнями інших авторів, які вказують на наявність в менопаузі змін процесів ремоделювання кісткової тканини в сторону зростання активності резорбції кістки і як результат - зниження її маси та порушення мікроструктури [2, 3].

Враховуючи виявлені нами результати, що свідчать про ранній розвиток остеопенічного синдрому при хірургічній менопаузі, а також дані літератури про вплив естрогенів на стан КТ та результати наших попередніх досліджень, що вказують на дисбаланс в ендокринній системі у таких жінок [4], в якості препарату для лікування і профілактики остеопенічного синдрому ми обрали клімодієн в комплексі з препаратом Ca-D<sub>3</sub>-нікомед [патент на корисну модель № 22273 від 25.04.2007].

Відомо, що клімодієн має слабоандрогенну та анаболічну дію, тим самим сприяє покращенню стану трофіки слизових оболонок, стимулює остеогенез, діючи на остеобласти, спричиняє антирезорбтивну дію, виявляє модулюючий ефект на кальцієвий гомеостаз та підвищує реабсорбцію Ca в шлунково-кишковому тракті [6].

Апробація способу лікування остеопенічного синдрому

проведена у 46 жінок основної групи, які приймали клімодієн у дозі 1 мг на добу протягом 6-ти місяців на фоні препаратів кальцію та вітаміну D<sub>3</sub>. Групу порівняння склали 30 пацієнок з фізіологічною менопаузою тривалістю більше 2 років з остеопенією та остеопорозом, яким призначали лише кальцимін.

В результаті проведених досліджень виявлено, що при проведенні комплексного лікування із застосуванням ГЗТ на тлі препаратів кальцію та вітаміну D клінічна симптоматика зникає вже через 3 місяці лікування, в той час як покращення трофічних процесів та структурно-функціонального стану кісткової тканини відбувається лише після 6 місяців, а деяких показників – після 1 року терапії.

В результаті застосування комплексного лікування протягом 3 місяців зменшувався середній ранговий індекс болю, порівняно з даними до лікування (табл. 1), в той час як в групі порівняння зниження середнього рангового індексу болю відбувалося лише через 6 місяців терапії. Через 6 місяців лікування за нашою схемою середній індекс числа обраних дескрипторів за Мак-Гільовським опитувальником становив 6,37±0,24 проти 17,85±0,98 до лікування (P<0,05), в той час як в групі порівняння даний показник істотно змінюється лише після 9-12 місяців лікування. За цей же період часу у жінок основної групи спостерігається відсутність больового синдрому за показниками методу Мак-Гілловського, відсутня негативна динаміка індексу вагінального здоров'я та денситометричних показників стану кісткової тканини, яке мало місце за умов відсутності ГЗТ вже в ранньому післяопераційному періоді, тобто через 6 місяців після операції.

Через один рік після початку комплексної терапії середні значення індексу вагінального здоров'я збільшуються в 2,2 раза, чого не спостерігається в групі порівняння (табл. 2).

Це свідчить про значне покращення стану слизової оболонки піхви в процесі лікування із застосуванням ГЗТ, тобто про активізацію трофічних процесів.

Отримані дані свідчать про те, що своєчасне призначення замісної гормональної терапії жінкам після овариоектомії запобігає ранньому розвитку трофічних та метаболічних постменопаузальних розладів, зокрема сприяє збереженню еластичності, щільності і міцності кісткової тканини, тобто попереджує розвиток постменопаузального остеопорозу і таких тяжких його потенційних ускладнень, як переломи кісток.

Проведення лікувально-профілактичних заходів одразу ж після операції дає можливість не тільки в перспективі уникнути постменопаузального остеопорозу, а й запобігти розвитку больового синдрому як раннього клінічного прояву остеопенії, який значно погіршує загальний стан жінок і в свою чергу негативно впливає на нейро-ендокринну регуляцію та поглиблює метаболічні порушення.

При проведенні порівняльної оцінки клінічної ефективності описаних методів лікування методом обчислення інтегрального показника патології виявлено, що загальна клінічна ефективність застосування ЗГТ в комплексі з препаратами кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> з метою лікування постменопаузального остеопорозу майже в 3 рази (K=2,94) перевищує таку при терапії лише препаратами кальцію та вітаміну D<sub>3</sub>.

При аналізі динаміки клінічних проявів за показниками ІПП темпи зворотного розвитку клінічної симптоматики за умов застосування нашої схеми лікування на протязі всього терміну спостереження був вірогідно вищим, ніж при монотерапії кальциміном (рис. 1). При цьому навіть через 6 місяців лікування темп зворотного розвитку клінічної симптоматики не зменшувався, що підтверджує доцільність застосування такої довготривалої схеми. Клінічна ефек-

Таблиця 1. Середньостатистичні показники рангового індексу болю в динаміці лікування, ранги

Термін обстеження	Група жінок	
	Основна (n=46)	Група порівняння (n=30)
До лікування	46,9±3,7	48,7±3,5
Через 3 місяці	20,4±2,8	36,1±3,2
Через 6 місяців	14,6±2,5	32,4±2,9
Через 12 місяців	6,3±1,1	25,8±2,7

Таблиця 2. Середньостатистичні показники індексу вагінального здоров'я в динаміці лікування, бали

Група жінок	Термін обстеження		
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Основна (n=46)	2,1±0,2	3,3±0,3	4,4±0,3
Група порівняння(n=30)	2,07±0,2	2,2±0,4	2,4±0,5

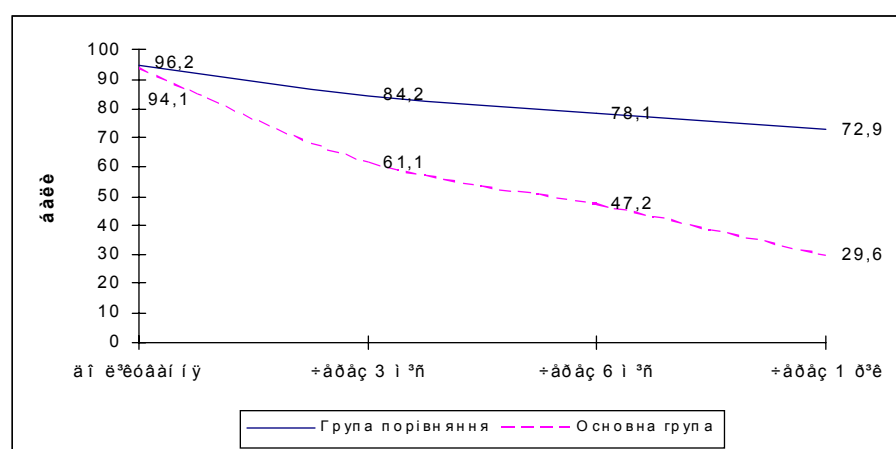


Рис. 1 Динаміка середньостатистичних показників інтегрального показника патології.

тивність комплексного лікування практично у 3 рази вища, ніж при застосуванні монотерапії.

Таким чином, отримані результати підтверджують високу ефективність комплексного лікування постменопаузального остеопорозу з використанням ГЗТ, зокрема клімодієну, в поєднанні з препаратами кальцію та вітаміну Д<sub>3</sub> (нікомед). При цьому збільшується як щільність, так і еластичність кісткової тканини, за рахунок чого збільшується міцність кістки. Отримані нами результати не узгоджуються з думкою клініцистів, які визнають можливість курсового лікування остеопорозу протягом 3-6 місяців та співпадають з рекомендаціями більшості авторів про доцільність комплексної терапії тривалістю не менше 1 року.

**ВИСНОВКИ** 1. Особливості дисгормональних порушень визначаються типом менопаузи: при хірургічній менопаузі виявляється виражене зниження вмісту статевих стероїдних гормонів при незначному підвищенні рівня гонадотропних гормонів, переважно ФСГ (індекс ЛГ/ФСГ = 0,64), що обумовлює в цьому періоді більшу вираженість трофічних розладів та структурно-функціональних порушень кісткової тканини в жінок із хірургічною менопаузою, тоді як при природній менопаузі поряд з підвищенням вмісту гонадотропних гормонів (індекс ЛГ/ФСГ - 1,2) спостерігається незначне зниження показників статевих стероїдних гормонів, переважно прогестерону.

2. Ступінь вираженості порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при хірургічній менопаузі в більшій мірі співвідноситься з показниками, що відображають стан трофічних процесів слизової оболонки піхви, ніж із вмістом статевих стероїдних гормонів в сироватці крові, що визначає трофічні розлади як можливий маркер розвитку остеопорозу.

3. Застосування рекомендованої нами замісної гормональної терапії на тлі препаратів кальцію та вітаміну Д<sub>3</sub> у жінок з постменопаузальною остеопенією та остеопорозом забезпечує редукцію клінічної симптоматики вже протягом перших трьох місяців лікування, тоді як вірогідне поліпшення денситометричних показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у них спостерігається тільки через шість місяців та деяких показників - після 1 року терапії.

В перспективі буде проведено вивчення зміни мінеральної щільності кісткової тканини у віддалені терміни менопаузального періоду при застосуванні комплексного лікування клімодієном і Са-Д<sub>3</sub>-нікомедом.

#### Література

1. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Коломієць Е.Н. Оссеїн-гідроксиллапатитний комплекс (остеогенон) в профілактиці і ліченні остеопороза і його ускладнень // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2004. - №1. – С. 121–132.
2. Ригтз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз: етіологія, діагностика, лічення: Пер. с англ. – М. – Спб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. – 560 с.
3. Рубин М.П., Чечурин Р.Е., Зубова О.М. Остеопороз: діагностика, сучасні підходи к ліченню, профілактика // Терапевтический архив. – 2002. – №1. – С. 37-40.
4. Руководство по остеопорозу. / Под ред Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
5. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профілактике і ліченні остеопороза // Вопросы питания. – 2003. - №1. – С. 34–43.
6. Татарчук Т.Ф. Климодиен – новые возможности заместительной гормональной терапии // Мат-лы междунар. конф. – Ялта, 2003. – С. 61-64.
7. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и остеопороз // Клиническая фармакология. – 2002. - №1-2. – С. 206–210.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чарнош С.М.

### ЗІСТАВНА ОЦІНКА ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСУ ПРИ РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЗІСТАВНА ОЦІНКА ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСУ ПРИ РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ – Зміни вегетативного балансу і порушення холінергічно-адренергічної регуляції хронотропної функції серця прямо залежать від глибини гіпотиреоїдного стану і мають зворотний характер. Найчутливішими показниками вегетативної перебудови при гіпотиреозі є вегетативний показник ритму та індекс напруження.

СОПОСТАВИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА – Изменения вегетативного баланса и нарушения холинергично-адренергической регуляции хронотропной функции сердца прямо зависят от глубины гипотиреоидного состояния и имеют обратимый характер. Самыми чувствительными показателями вегетативной перестройки при гипотиреозе являются вегетативный показатель ритма и индекс напряжения.

COMPARATIVE ESTIMATION OF VEGETATIVE BALANCE AT DIFFERENT MODELS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM – The changes of vegetative balance and violations of the cholinergic-adrenergic adjusting of chronotropic function of heart directly depend on the depth of the hypothyroid state and have the reverse character. A vegetative index of rhythm and index of tension are the most sensible indexes of vegetative alteration at a hypothyroidism.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, експеримент.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, эксперимент.

**Key words:** hypothyroidism, experiment.

**ВСТУП** Стан парасимпатичної іннервації серця при гіпофункції щитоподібної залози, особливо у людей, вивчений порівняно мало. Тільки впровадження у медичну практику спектрального аналізу електрокардіограми [1, 2] розширило методичні можливості клінічного обстеження хворих з патологією щитоподібної залози, проте результати оцінки холінергічно-адренергічних взаємовідносин у них виявилися неоднозначними.

Деякі дослідники виявили переважання парасимпатичної іннервації у дітей, які проживали на території зобної ендемії [3], а також прийшли до висновку про наявність парасимпатикотонії у дорослих пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом [4, 5, 6]. Проте існують повідомлення протилежного змісту [7, 8], де зроблено висновок, що при гіпотиреозі ослаблені холінергічні впливи при одночасному підсиленні адренергічних.

Досліджень холінергічної регуляції серця у тварин з експериментальним гіпотиреозом зовсім мало. Є повідомлення [9], що стимуляція мускаринових рецепторів специфічним агоністом викликає більш виражений хронотропний ефект у гіпотиреоїдних тварин, порівняно з контрольними. За іншими даними [10], хронотропна та інотропна функції серця залежать від тиреоїдного статусу, проте не існує залежності їх від густини мускаринових та  $\beta$ -адренорецепторів. Доведено вплив гіпотиреозу на число рецепторів, але не на спорідненість їх до агоніста [11].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди проведено на 39 ставонезрілих білих щурах-самцях віком 1,5-2,0 міс. Парасимпатична іннервація серця у них дуже подібна до іннервації серця людини [12]. На півторамісячному вікові тварин ми зупинилися, виходячи з рекомендацій Т.А. Гуськової [13].

Експериментальний гіпотиреоз викликали трьома способами – щодобовим згодовуванням мерказолілу („Здоров'я”, Україна) в дозі 75 мг/кг маси тіла, тиреоїдектомією [14] і комбінацією тиреоїдектомії та згодовування мерказо-

лілу. Тварин брали в дослід на 14-у добу гіпотиреозу. Стан холінергічно-адренергічних взаємовідносин оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії [15]. На підставі знятих безпосередньо з електрокардіограми показників  $\Delta X$ ,  $M_o$  і  $A M_o$  вираховували чотири узагальнюючі показники: показник вегетативного балансу ( $P B B = A M_o / \Delta X$ ), вегетативний показник ритму ( $B P P = 1 / (M_o \cdot \Delta X)$ ), показник адекватності процесів регуляції ( $P A P P = A M_o / M_o$ ), індекс напруження ( $I N = A M_o / (2 \Delta X \cdot M_o)$ ). Оперативні втручання, а також виведення тварин з експерименту здійснювали з дотриманням „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [16]. Результати всіх експериментів були піддані аналізу за допомогою параметричних методів статистики. Різницю між середніми величинами вважали достовірною при значенні  $P < 0,05$  (за таблицею Вебера).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для кількісної оцінки холінергічно-адренергічних взаємовідносин найчастіше використовується ПББ. В процесі годування мерказолілом ПББ поступово зменшувався, і до 14-ї доби гіпотиреозу різниця між вихідним показником (на 26,7 %) стала достовірною ( $P < 0,05$ ). Зміни ПББ відбувалися виключно за рахунок перебудови у парасимпатичній нервовій системі, оскільки  $A M_o$  при гіпотиреозі майже не змінювалася.

ВПР виявився найлабільнішим показником холінергічно-адренергічних взаємовідносин. Його достовірне зменшення (на 21,4 %) , яке вказувало на підсилення вагусного компонента регуляції, стало достовірним на 10-у добу гіпотиреозу ( $P < 0,05$ ), раніше від усіх інших показників. На 14-у добу ВПР зменшився на 42,3 % ( $P < 0,001$ ). Зміни ВПР відображають взаємно протилежну перебудову симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Головним компонентом цієї перебудови є зростання ролі блукаючих нервів у формуванні синусового ритму.

ІН змінювався лише при глибокому гіпотиреозі. На 14-у добу він зменшився на 43,5 % ( $P < 0,002$ ). Можна стверджувати, що в умовах гіпотиреозу відбувається знецінення центральних регуляторних впливів і серцевий ритм стає все більш залежним від процесів, які здійснюються на рівні холінергічних нервово-м'язових синапсів.

Про залежність синусового ритму від адренергічних впливів судять за ПАПР. В наших дослідях величина даного показника зменшувалася і на 14-у добу складала 73,7 % від вихідної ( $P < 0,01$ ). Зменшення ПАПР цілком залежало від збільшення показника  $M_o$ . Це означає, по-перше, що при гіпотиреозі зміни в адренергічній ланці регуляції синусового ритму стосуються, насамперед, периферичних нервових і гуморальних впливів. По-друге, збільшення  $M_o$  при одночасній незмінності  $A M_o$  свідчить про порушення функціональної злагоженості між центральними і периферичними адренергічними механізмами.

Динаміку змін усіх чотирьох показників представлено на рис. 3.1. Найістотніші зміни відбулися з боку ВПР та ІН (в 1,7-1,8 раза). Зменшення ВПР випереджало зміни інших показників, тому цей показник можна вважати найбільш придатним для оцінки вегетативного балансу. За ступенем змін він стоїть на одному рівні з ІН.

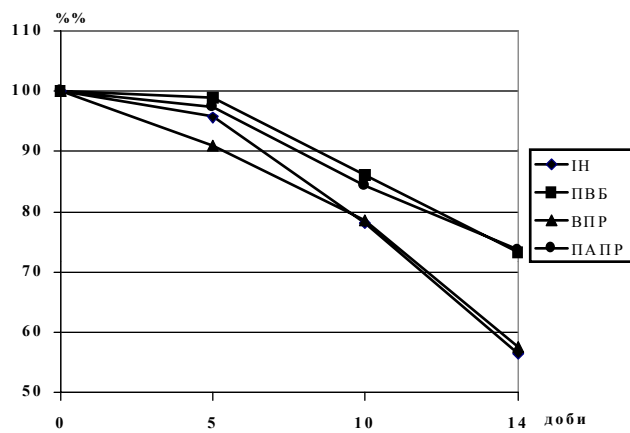


Рис. 3.1. Зміни показників вегетативного балансу в динаміці мерказолілового гіпотиреозу (за 100 % взято показники до годування мерказолілом)

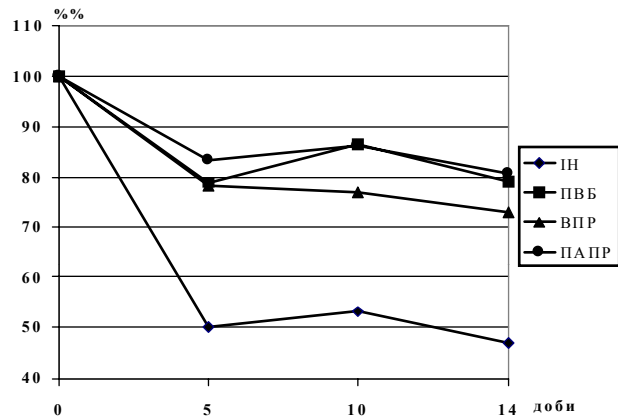


Рис. 3.2. Ступінь змін ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР після тиреоїдектомії (за 100 % взято показники до операції).

Рис. 3.2. демонструє динаміку змін холінергічно-адренергічного балансу після видалення щитоподібної залози.

ПВБ зменшився уже на 5-у добу (на 21,2 %,  $P < 0,05$ ). При майже незмінному чисельнику (АМо) це зменшення сталося виключно за рахунок збільшення знаменника ( $\Delta X$ ). На 10-у добу ПВБ зріс, що відображає сповільнення наростання гіпотиреїдного стану як результат компенсаторної гіперфункції не видаленої залозистої тканини. На 14-у добу ПВБ знову опустився до рівня 5-ї доби ( $P = 0,05$ ), що свідчить про виснаження її компенсаторних можливостей.

Більш показовими були зміни ВПР. Стрімке зниження ВПР сталося протягом перших 5 днів після операції, а протягом наступних 5 днів було незначним.

ІН виявився найлабільнішим критерієм холінергічно-адренергічних взаємовідносин. На 5-у добу гіпотиреозу він зменшився вдвічі ( $P < 0,01$ ) і це зменшення утримувалося до 14-ї доби.

Зміни ПАПР у бік зменшення відображали зростання Мо як показника ослаблення адренергічного контролю серцевого ритму.

Після двотижневого дослідження вегетативного балансу у тиреоїдектомованих тварин їх було піддано замісній терапії шляхом згодування І-тироксину („Фармак”, Україна) в дозі 0,5 мг/кг маси тіла протягом 10 днів. Досліді показали, що зміни частоти ритму і вегетативний дисбаланс після тиреоїдектомії мають зворотний характер. Уже через 5 днів годування тироксином частота ритму наближалася до вихідного показника ( $P > 0,1$ ), а ще через 5 днів у тварин виник стан гіпертиреозу ( $P < 0,001$ ).

Чотири розрахункові показники (ПВБ, ВПР, ІН і ПАПР) також приходили до нормального рівня протягом 5 днів годування тироксином.

З метою створення глибокого гіпотиреїдного стану оперативне видалення щитовидної залози було доповнене згодуванням мерказолілу. Завдяки такій комбінації ми, по-перше, позбувалися фактора індивідуальної чутливості тварин до мерказолілу, а по-друге – запобігали гіперплазії залишка залозистої тканини під дією тиреотропного гормону. Поєднання тиреоїдектомії і годування мерказолілом викликало глибший гіпотиреїдний стан, ніж окреме застосування цих впливів на залозу. Усі показники вегетативного балансу змінювалися в напрямку зменшення.

Ступінь зменшення ПВБ був таким самим, як після тиреоїдектомії, але фізіологічна суть цих змін різна. У тиреоїдектомованих щурів ПВБ зменшувався виключно за рахунок збільшення варіаційного розмаху. У тиреоїдектомованих щурів, яких годували мерказолілом, зменшення ПВБ було зумовлене як зменшенням АМо, так і збільшенням ДХ. Отже, ці дві моделі гіпотиреозу відрізняються за механізмами зміщення вегетативного балансу.

ВПР зменшувався помітніше, ніж ПВБ. На 14-у добу різниця склала 38,0 % ( $P < 0,001$ ), що значно більше, ніж після тиреоїдектомії.

Зміни ІН виявилися найбільшими. На 5-у добу цей показник зменшився на 20,0 % ( $P > 0,1$ ), на 10-у – на 36,0 % ( $P < 0,01$ ), на 14-у – на 48,0 % ( $P < 0,001$ ). Його можна віднести до найбільш точних критеріїв оцінки холінергічно-адренергічних взаємовідносин.

Зменшення ПАПР свідчило про те, що ослаблення адренергічних механізмів регуляції пов'язане переважно з втратою центрального симпатичного тону, хоча, звичайно, усі симпатичні впливи на хронотропну функцію серця реалізуються на рівні синоатріального вузла.

Зіставлення змін серцевого ритму і показників його холінергічно-адренергічної регуляції показало, що три моделі експериментального гіпотиреозу, які були відтворені в наших дослідженнях, нерівноцінні за глибиною гіпотиреїдного стану. Найглибші зміни настають при комбінованому гіпотиреозі, викликаному тиреоїдектомією і згодуванням мерказолілу, дещо менші – при мерказоліловому гіпотиреозі, найменші – після тиреоїдектомії.

**ВИСНОВКИ** 1. Ступінь ваготонії прямо залежить від глибини гіпотиреїдного стану.

2. Зміни вегетативного балансу і порушення холінергічно-адренергічної регуляції хронотропної функції серця мають зворотний характер.

3. Найчутливішими показниками вегетативної перебудови при гіпотиреозі є ВПР та ІН.

#### Література

1. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и соавт. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130-143.
2. Рябькина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца // Кардиология. – 1998. – Т. 36, № 10. – С. 87-97.
3. Бонезкий А.А., Обидина О.К., Султаналиева Р.Б. и соавт. Вегетативный статус детей, проживающих в условиях йодной недостаточности // Пробл. эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 18-20.
4. Xing H., Shen Y., Chen H., Wang P. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism // Chin. Med. J. – 2001. – V. 114, № 9. – P. 906-908.
5. Gautam S., Tandon O.P., Awashi R. et al. Correlation of autonomic indices with thyroid status // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – V. 47, № 2. – P. 164-170.
6. Inukai T., Takanashi K., Kobayashi H. et al. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism // Horm. Metab. Res. – 1998. – V. 30, № 8. – P. 531-535.
7. Cacciatori V., Gemma M.L., Bellavere F. et al. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. – 2000. – V. 143, № 3. – P. 327-333.
8. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // Thyroid. – 2000. – V. 10, № 8. – P. 665-679.

9. Henley W.N., Vladoic F. Hypothyroid-induced changes in autonomic control have a central serotonergic component // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 272, № 2, Pt 2. – P. 894-903.

10. Kragie L., Smiehorowski R. Measures of skeletal muscle calcium channels and acetylcholine receptors in thyroidectomized rats // *Endocr. Res.* – 1993. – V. 19, № 2-3. – P. 207-219.

11. Sharma V.K., Banerjee S.P. Muscarinic cholinergic receptors in rat heart. Effects of thyroidectomy. – *J. Biol. Chem.* – 1977. – V. 252, № 21. – P. 7444-7446.

12. Batulevicius D., Pauziene N., Pauza D.H. Key anatomic data for the

use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system // *Medicina.* – 2004. – V. 40, № 3. – P. 253-259.

13. Гуськова Т.А. Концепция развития лекарственной токсикологии // *Хим. фарм. ж.* – 2001. – Т. 35, № 10. – С. 3-8.

14. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. – М.: Издательство Московского университета, 1968. – 275 с.

15. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.

16. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.

П'ятковський Т.І., Климнюк С.І., Кременчуцький Г.М.

### КОЛОНІЗАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ АЕРОКОККУС ВІРИДАНС – ОСНОВИ ПРОБІОТИКА А-БАКТЕРИН

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

КОЛОНІЗАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ АЕРОКОККУС ВІРИДАНС – ОСНОВИ ПРОБІОТИКА А-БАКТЕРИН – Описані адгезивні властивості та антагоністична дія штаму *Aerococcus viridans* № 167 (основного компонента пробіотику А-бактерин) на мікроорганізми, виділені з опікової рани. Доведено, що *Aerococcus viridans* має виражені адгезивні властивості, а також є сильним антагоністом багатьох збудників ранової інфекції. Факторами антагонізму аерококів є перексид водню та інші протимікробні речовини.

КОЛОНИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА АЕРОКОККУС ВІРИДАНС – ОСНОВЫ ПРОБІОТИКА А-БАКТЕРИН – Описаны адгезионные свойства и адгезионное действие штампа *Aerococcus viridans* № 167 (основного компонента пробіотику А-бактерин) на микроорганизмы, выделенные из ожоговой раны. Доказано, что *Aerococcus viridans* имеет выраженные адгезивные свойства, а также является сильным антагонистом многих возбудителей рановой инфекции. Факторами антагонизма аерококов является перексид водорода и другие противомикробные вещества.

COLONIZATION PROPERTIES OF AEROCOCCUS VIRIDANS – THE BASE OF PROBIOTIC A-BACTERIN – The adhesive and antagonistic properties of the *Aerococcus viridans* № 167 strain were analyzed. *Aerococcus viridans* has the intense adhesive properties and powerful antagonistic properties against wound microbes. Hydrogen peroxide and other substances are the factors of aerococci antagonism.

**Ключові слова:** опікова інфекція, А-бактерин, аерококи, адгезія, антагоністичні властивості.

**Ключевые слова:** ожоговая инфекция, А-бактерин, аерококи, адгезия, антагонистические свойства.

**Key words:** burn infection, A-bacterin, aerococci, adhesion, antagonistic properties.

**ВСТУП** Доведено, що основним ускладненням будь-яких ран, а, особливо, опікових, є інфекція [Agnihotri N. et al., 2004]. І хоча існуючі антибактеріальні засоби поліпшили результати лікування тяжкоопечених, інфекційні ускладнення і сьогодні все ще залишаються головною причиною захворюваності і смертності потерпілих, що пережили стадію шоку [Lesseva M., Hadjiisko, 1998]. Багато дослідників вважають, що інфекція в опікового хворого локалізується в рані і, якщо не пригнічується, то стає системною. На сьогоднішній день існує велика кількість різноманітних антибактеріальних препаратів. Проте, в міру використання все нових антибіотиків, зростає і резистентність мікрофлори до них [Старикова Н.О. и др., 2005; Agnihotri N. et al., 2004], а також мають місце різні побічні реакції при їх застосуванні. Тому заслуговує на увагу вивчення застосування пробіотиків для відновлення нормального мікробного пейзажу уражених поверхонь. Пробіотики, порівняно з антибактеріальними хіміопрепаратами, мають ряд переваг – нешкідливість, відсутність побічних реакцій і алергізації, не чинить негативного впливу на нормальну мікрофлору [Кременчуцький Г.Н. и др., 2000; Риженко С.А., 2005; Gregor Reid et al., 2001]. Успішна колонізація біотопу мікроорганізмом залежить від його адгезивних властивостей та антагонізму відносно інших мікроорганізмів.

Метою роботи було дослідження колонізаційної здатності *A. viridans* №167 – основи пробіотику А-бактерину *in vitro*.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для досягнення мети було досліджено адгезивні властивості *A. viridans* №167, порівняно з адгезивними властивостями мікроорганізмів, виділених з опікової рани, та вивчено його антагоністичні властивості відносно цих мікробів. Одночасно було перевірено оксидазну активність, що пов'язана із продукцією *A. viridans* перексиду водню, і оцінено ступінь її кореляції з антагоністичною властивістю аерококів.

Дослідження адгезивних властивостей бактерій проводили на еритроцитах людини 0/1 Rh(+) – групи крові [Бриллис В.И. и соавт., 1986]. Для оцінки цих властивостей використовували індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ), середній показник адгезії (СПА) та коефіцієнт участі еритроцитів у адгезивному процесі. Неадгезивними вважали мікроорганізми, ІАМ яких був менше 1,75, низькоадгезивними – ІАМ 1,76–2,50, середньоадгезивними – ІАМ 2,51–4,00, високоадгезивними – ІАМ понад 4,0.

Явище відкладеного антагонізму вивчали на твердому живильному середовищі Гаузе - 2. Для цього на середовище в чашку Петрі за її діаметром засівали петлею добову бульйонну культуру аерококів, інкубували при оптимальній температурі 2 доби, потім перпендикулярно до неї підсівали штрихом тест-штами (8 штамів *S. aureus*, 6 штамів *P. aeruginosa*, 8 штамів *S. epidermidis*, 9 штамів *B. subtilis*, 9 штамів *E. coli*, 10 штамів *M. luteus*, виділених від 10 хворих з опіками різного ступеня) і знову інкубували в термостаті протягом 24 годин. Визначали величину затримки росту тест-штамів в міліметрах. Для контролю проводили мікроскопію вирощених досліджуваних мікроорганізмів і аерококів.

Перевірка оксидазної активності аерококів проводилась на середовищі СІС-1, яке містить калій-йод-крохмальну індикаторну систему [Кременчуцький Г.Н., и соавт., 2003]. Посів аерококів проводився штрихами. Після вирощування мікроорганізмів до чашки з культурою *A. viridans* додавали 5 мл 10 % розчину сірчаної кислоти для виявлення кольорової реакції на продукцію перексиду водню. В результаті обробки сірчаною кислотою середовище у зоні дифузії перексиду водню забарвлювалося у інтенсивно фіолетовий колір. Для покращення індикаторних властивостей середовища чашки з посівами витримували протягом 30 хв у холодильнику. Облік результатів реакції проводили шляхом вимірювання діаметра зони забарвлення.

Досліди повторювались тричі. Всі числові результати підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами за програмою Microsoft Office Excel 2003. Виразовували середню арифметичну та її похибку.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕН-**



**НЯ** Проведені дослідження показали, що аерококи є високоадгезивними мікроорганізмами і можуть активно конкурувати з мікроорганізмами, які колонізують опікову рану. *S. aureus* та коагулазонегативні стафілококи також були високоадгезивними, мікрококи – середньоадгезивними, решта досліджуваних родів мікроорганізмів – низькоадгезивними (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, пробіотичний штам *A. viridans* №167 має такі ж адгезивні властивості, як стафілококи і значно перевищує здатність до адгезії інших мікроорганізмів, виділених з опікової рани. Аерококи і стафілококи

є високоадгезивними мікробами, мікрококи – середньоадгезивними, решта бактерій – низькоадгезивними. Таким чином, апатогенний *A. viridans* при його введенні в рану повинен швидше колонізувати її поверхню і сприяти захисту її від колонізації іншими умовно патогенними бактеріями.

Взаємовідношення бактерій в складі угруповань може регулюватись синтезом біологічно-активних речовин – бактеріоцинів. Тому було вивчено антагоністичну активність *Aerococcus viridans* №167 проти мікроорганізмів, виділених з опікової рани (табл. 2).

Таблиця 1. Адгезивні властивості *A. viridans* №167 та мікроорганізмів, виділених з рани

Досліджувані мікроорганізми	Кількість штамів	СПА (M±m)	IAM (M±m)
<i>A. viridans</i> №167	1	6,57±0,44	7,14±0,40
<i>S. aureus</i>	8	7,77±0,26	7,77±0,26
<i>S. epidermidis</i>	8	5,18±0,62	6,99±1,35
<i>B. subtilis</i>	9	1,01±0,35	2,05±0,39
<i>P. aeruginosa</i>	6	1,74±0,51	2,44±0,28
<i>E. coli</i>	9	1,06±0,22	1,32±0,11
<i>Corynebacterium</i> spp.	6	1,67±0,53	2,28±0,57
<i>M. luteus</i>	10	1,70±0,16	3,14±0,27

Таблиця 2. Чутливість мікроорганізмів, виділених з опікової рани, до *Aerococcus viridans* №167

Досліджувані мікроорганізми	Кількість штамів	Зони пригнічення росту, мм (M±m)
<i>S. aureus</i>	8	5,75±0,75
<i>S. epidermidis</i>	8	10,5±1,0
<i>B. subtilis</i>	9	1,78±1,11
<i>P. aeruginosa</i>	6	5,09±0,54
<i>E. coli</i>	9	2,67±0,67
<i>M. luteus</i>	10	6,20±0,9

При аналізі даних таблиці 2 виявлено, що *A. viridans* №167 гальмує ріст всіх мікроорганізмів, виділених з опікової рани, особливо грампозитивну кокову флору. Найчутливішими до А-бактерину виявились *S. epidermidis* та *M. luteus*. Найчастіші збудники опікової інфекції *S. aureus* та *P. aeruginosa* – теж пригнічувались А-бактерином. Ріст бацил, які також, як відомо, є активними антагоністами, затримувався аерококами лише в 40 % випадків.

При перевірці оксидазної властивості *A. viridans* №167 встановлено, що даний штам аерококів має виражену оксидазну активність (діаметр зони забарвлення становив 20-25 мм).

При порівнянні активності синтезу пероксиду водню (зони забарвлення) та антагоністичної активності штаму *A. viridans* № 167 (зони пригнічення росту тест-штамів) виявлено, що розміри цих зон не співпадають. Зона синтезу пероксиду водню значно перевищувала зони затримки росту тест-штамів. Це дає можливість припустити, що антагоністичні властивості пробіотичного штаму *A. viridans* № 167 пов'язані не тільки із продукцією пероксиду водню, а також із іншими, невідомими, протимікробними факторами.

Знання властивостей мікрофлори опікової рани створює можливість розробки нових шляхів корекції мікробіоценозу. Колонізація будь-якого топодему, в т. ч. і рани, умовнопатогенними високоадгезивними мікроорганізмами з вираженими антагоністичними властивостями може запобігти розвитку інфекції.

#### ВИСНОВКИ

1. Пробиотичний штам *Aerococcus viridans* №167 має виражені адгезивні властивості, які зрівнюються з адгезивними властивостями стафілококів як одних з найчастіших патогенів, що спричиняють інфекційні ускладнення, і значно перевищують їх у *P. aeruginosa* та інших мікроорганізмів, виділених з опікової рани;

2. *Aerococcus viridans* проявляє антагоністичну дію проти збудників ранової інфекції: він пригнічує ріст *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*. Факторами антагонізму аерококів є пероксид водню та інші протимікробні речовини;

3. Пробиотик А-бактерин можна застосовувати для місцевого лікування та профілактики ранової інфекції у опікових хворих, сенсibilізованих до антибіотиків чи при полірезистентності збудників ранової інфекції до антибактеріальних препаратів.

#### Література

1. Брилис В.И., Брилене Т. А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. – 1986. – № 4. – С. 210-212.



2. Волченко С.Ю., Полюх И.И., Ковалевская Л.Б., Долгих В.В. К вопросу инфекции в ожоговом стационаре // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 2 – С. 258-260.

3. Кременчуцкий Г.Н., Рыженко С.А., Волянский А.Ю., Молчанов Р.М., Чуйко В.И. А-бактерии в профилактике и лечении гнойно-воспалительных процессов. – Днепропетровск: Пороги, 2000. – 150 с.

4. Рыженко С.А. Антагонистична активність пробіотиків у відношенні мікроорганізмів // Анналі Мечниковського інституту. – 2005. – № 1. – С. 43-47.

5. Старикова Н.О., Докашенко Д.А., Вартанян О.В. Микробный пейзаж ожоговых ран и проблема антибиотикорезистентности при использовании ксенотрансплантатов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 2 – С. 261-264.

6. Agnihotri N., Gupta V., Joshi R. M. Aerobic bacterial isolates from burn wound infections and their antibiograms – a five-year study // Burns. – 2004. – Vol. 30. – P. 241-243.

7. Gregor Reid, Jeffrey Howard and Bing Siang Gan Can bacterial interference prevent infection? // Trends in Microbiology. – 2001. – Vol. 9. – P. 424-428.

8. Lesseva M. I. and Hadjiski O. G. Staphylococcal infections in the Sofia Burn Centre, Bulgaria // Burns. – 1996. – Vol. 22. – P. 279-282.

Степанчук В.В., Магальяс В.М., Роговий Ю.Є.

### СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У БІЛИХ ЩУРІВ ВПРОДОВЖ ЦИКЛУ МІСЯЦЯ

Буковинський державний медичний університет

СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У БІЛИХ ЩУРІВ ВПРОДОВЖ ЦИКЛУ МІСЯЦЯ – З'ясовано особливості організації місячних хроноритмів екскреторної функції нирок у білих щурів за умов індукованого водного діурезу. Встановлено зміни кількісних параметрів ниркової діяльності впродовж циклу Місяця, які підтверджують доцільність використання хронобіологічних критеріїв у діагностиці, профілактиці і лікуванні захворювань нирок.

СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПОЧЕК У БЕЛИХ КРЫС В ТЕЧЕНИЕ ЦИКЛА ЛУНЫ – Выяснены особенности организации месячных хроноритмов экскреторной функции почек у белых крыс в условиях индуцированного водного диуреза. Установлены изменения количественных параметров почечной деятельности в течение цикла Луны, которые подтверждают целесообразность использования хронобиологических критериев в диагностике, профилактике и лечении заболеваний почек.

STRUCTURE OF CHRONORHYTHMS OF THE EXCRETORY RENAL FUNCTION IN ALBINO RATS DURING THE MOON CYCLE – The peculiarities of the organization for the monthly chronorhythms of the excretory renal function in albino rats have been ascertained under conditions of induced water diuresis. The authors have determined changes of the renal activity during the Moon cycle that confirm the expediency of using chronobiological criteria in the diagnosis, prevention and treatment of renal disorders.

**Ключові слова:** нирки, білі щури, місячні хроноритми.

**Ключевые слова:** почки, белые крысы, месячные хроноритмы.

**Key words:** kidneys, albino rats, Moon chronorhythms.

**ВСТУП** Сьогодні найбільшу увагу дослідників у галузі біоритмології привертають циркадіанні ритми, оскільки саме в різні періоди доби чітко виявляються зміни реактивності організму [7, 8]. У роботах вітчизняних та зарубіжних авторів досліджено циклічність змін проникності клітинних мембран, внутрішньоклітинного перерозподілу ферментів, їх активності, добові зміни мітотичних циклів, хроноритми ендокринної системи, які й визначають часові особливості перебігу різних життєвих процесів [2, 9].

Однак у медичній практиці не можна орієнтуватися лише на результати навколдобових клініко-лабораторних досліджень, оскільки вони не віддзеркалюють повною мірою справжнього стану часової організації організму людини. Лише за умови тривалих та безперервних спостережень виявляється його характерна здатність реагувати на різні чинники шляхом зміни відповідних функціональних показників [5].

Із всієї різноманітності ритмів діяльності організму людини хронобіологія нирок включає переважно вивчення добових, навколдобових, сезонних і географічних ритмів [4], а дослідженням місячної організації ниркової діяльності достатньої уваги поки що не приділяється. У зв'язку з цим нами здійснена спроба з'ясувати особливості хроноритмів екскреторної функції нирок відповідно до змін

місячного циклу як показники процесів адаптації та результату взаємодії екзогенних стимулів із системами регуляції організму.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Експерименти проведено на 48 статевозрілих білих щурах-самцях масою 160-180 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря, у звичайному світловому режимі, з вільним доступом до води та їжі. Діяльність нирок досліджували за умов гіпонатрієвого харчування на 3-тій, 8-му, 13-ту, 18-ту, 23-тю та 28-му доби місячного циклу.

Екскреторну функцію нирок вивчали за умов водного індукованого двогодинного діурезу. З цієї метою кожній групі тварин за 2 год до евтаназії, яку здійснювали шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією, проводили внутрішньощлункове водне навантаження. Зібрану кров стабілізували гепарином, центрифугували впродовж 20 хв, після цього відбирали плазму для визначення в ній концентрації іонів калію і креатиніну.

Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну у плазмі крові й білка в сечі, відносної реабсорбції води, екскреції білка. Показники ниркової діяльності розраховували за формулами [3, 6]. Результати обробляли статистичним методом "Косинор-аналізу" а також параметричними методами варіаційної статистики [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Внаслідок проведених експериментів нами встановлено, що впродовж синодичного циклу Місяця тривалість 29,5 діб показники екскреторної функції нирок у білих щурів періодично змінюються.

Так, хроноритм діурезу мав двофазний характер з акрофазою на 3-й і батифазою на 23-й дні досліджуваного періоду (рис. 1). Мезор ритму знаходився на рівні  $4,03 \pm 0,136$  мл/2 год/100 г, амплітуда становила близько 10% від його середньомісячного рівня.

З 3-го по 18-й дні експерименту зменшувалася екскреція іонів калію (рис. 2). Така ж тенденція спостерігалася й в динаміці концентрації в сечі згаданого катіона, а на 23-й і 28-й дні експерименту величина калійурезу збільшилася майже на 100 %, порівняно з попереднім етапом. Середньомісячний рівень ритму виділення іонів калію становив  $26,62 \pm 2,779$  мкмоль/2 год/100 г, амплітуда коливань досягла 31 %.

Впродовж циклу Місяця в інтактних тварин зазнавала помітних змін швидкість клубочкової фільтрації. Хронограма цього показника екскреторної функції нирок була однофазною, його акрофаза фіксувалася на 8-й день, а батифазу

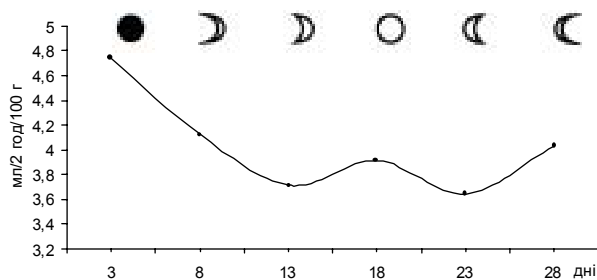


Рис. 1. Місячні хроноритми діурезу в білих щурів

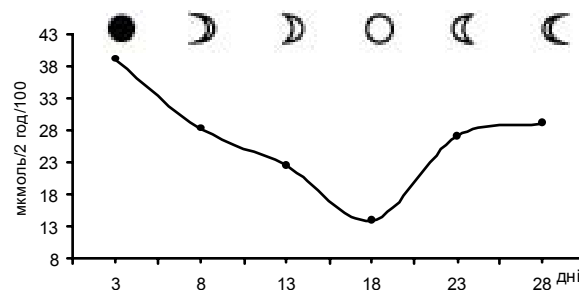


Рис. 2. Місячні хроноритми екскреції іонів калію в білих щурів

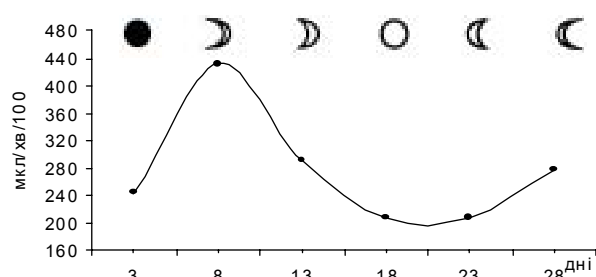


Рис. 3. Місячні хроноритми клубочкової фільтрації в білих щурів

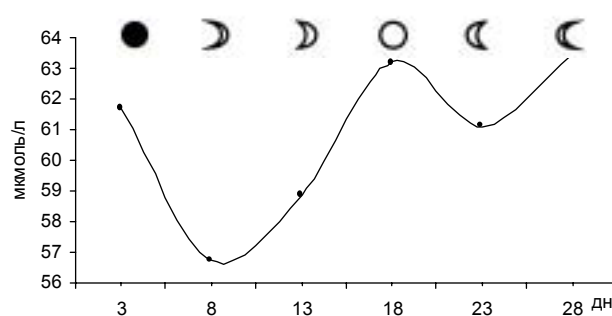


Рис. 4. Місячні хроноритми концентрації креатиніну у плазмі крові білих щурів

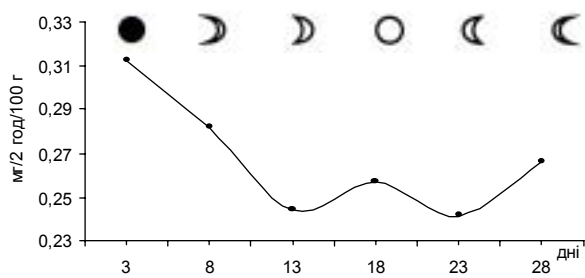


Рис. 5. Місячні хроноритми екскреції білка в білих щурів

виявляли на 18-й (рис. 3). Мезор ритму становив  $276,16 \pm 28,648$  мкл/хв/100 г, амплітуда була рівною 30,5%.

У періоди зниження ультрафільтрації зростала концентрація креатиніну в плазмі крові, максимальну величину якої реєстрували на 28-й, а мінімальну – на 8-й дні синодичного місяця (рис. 4). Середньомісячний рівень креатиніну становив  $60,88 \pm 1,021$  мкмоль/л, амплітуда ритму – 4,3%.

Хронограма ритму відносної реабсорбції води мала однофазний характер. Батифазу ритму фіксували на 3-й день експерименту, що відповідало часу акрофази сечовиділення. Максимальні значення реабсорбції спостерігали на 8-й день, його мезор становив  $86,50 \pm 1,411\%$ , амплітуда коливань трохи перевищувала 4%.

Оскільки в інтактних тварин впродовж досліджуваного періоду концентрація білка в сечі була відносно стабільною, то динаміка екскреції протеїнів, а також архітектоніка ритму даного показника (включаючи розподіл акро- та батифаз) перебували у прямопропорційній залежності від величин діурезу (рис. 5). Середньомісячний рівень виведення білка становив  $0,269 \pm 0,0113$  мг/2 год/100 г з амплітудою коливань 11%. У перерахунку на 100 мкл клубочкового

фільтрату мезор даного показника був рівним  $0,108 \pm 0,0108$  мг/100 мкл клубочкового фільтрату, амплітуда досягала 25,7%.

**ВИСНОВКИ** 1. Хроноритми екскреторної функції нирок характеризуються чіткою місячною періодичністю.

2. Найбільш значні відхилення більшості показників досліджуваної ниркової функції від їх середньомісячних значень відбуваються у проміжку від 18-го (фаза повного Місяця) до 23-го (1-й день останньої чверті) днів циклу Місяця.

3. Структура місячних хроноритмів екскреторної функції нирок може слугувати за об'єктивний діагностичний критерій їх норми та патології.

#### Література

1. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. – Новосибирск: Наука, 1986. – 182 с.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Трианда-Х, 2000. – 488 с.
3. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. – Л.: Медицина, 1982. – 207 с.
4. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – СПб: Лань. – 1997. – 299 с.
5. Халберг Ф., Заславская Р.М., Корнелиссен Ж. и др. Мониторинг артериального давления по программе "От рождения до смерти" с учётом хронома у человека // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – № 3. – С. 297-301.
6. Шюк О. Функциональное исследование почек. – Прага: Авицелум, 1981. – 344 с.
7. Ballauff A., Rascher W., Tolle H.G. et al. Circadian rhythms of urine osmolality and renal excretion rates of solutes influencing water metabolism in 21 healthy children // Miner. Electrolyte Metab. – 1991. – Vol. 17, № 6. – P. 377-382.
8. Guido M.E., Carpentieri A.R., Garbarino-Pico E. Circadian phototransduction and the regulation of biological rhythms // Neurochem. Res. – 2002. – Vol. 27, № 11. – P. 1473-1489.
9. Halberg F., Lagogyhey M., Reinberg A. Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes // Int. J. Chronobiol. – 1993. – Vol. 8, № 4. – P. 225-268.

Кучма І.Ю., Лебедева Н.Ю., Волянська Н.П., Поліщук Н.М., Супрун Е.В.  
ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІПОПОЛІСАХАРИДІВ BACILLUS ALVEI

Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький державний медичний університет,  
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Запорізька обласна СЕС

ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІПОПОЛІСАХАРИДІВ BACILLUS ALVEI – Наведено результати вивчення *in vitro* впливу ліпополісахаридів *Bacillus alvei* на функціональну активність макрофагів і їх гематогенних попередників. Встановлено, що бактеріальні ліпополісахариди виявляють дозозалежну стимулюючу дію на трансформаційну та фагоцитарну активність макрофагів і їх мононуклеарних попередників. Результати досліджень підтверджують перспективу використання ліпополісахаридів *Bacillus alvei* з метою корекції імунopatологічних станів.

ИМУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ BACILLUS ALVEI – Представлены результаты изучения *in vitro* влияния липополисахаридов *Bacillus alvei* на функциональную активность макрофагов и их гематогенных предшественников. Установлено, что бактериальные липополисахариды проявляют дозозависимое стимулирующее действие на трансформационную и фагоцитарную активность макрофагов и их мононуклеарных предшественников. Результаты исследований подтверждают перспективу использования липополисахаридов *Bacillus alvei* для иммунокоррекции.

IMMUNOMODULATION PROPERTIES OF LIPOPOLYSACCHARIDES FROM BACILLUS ALVEI – The results of study *in vitro* of influence of lipopolysaccharides from *Bacillus alvei* on functional activity of macrophages and their predecessors are submitted. The immunomodulating peculiarities of lipopolysaccharides from 3 strains of *Bacillus alvei* have been studied. The results of researches confirm the prospect of use of lipopolysaccharides from *Bacillus alvei* for immunomodulation.

**Ключові слова:** бактеріальні ліпополісахариди, імуномодуляція, імунокорекція, імунокомпетентні клітини, *Bacillus alvei*.

**Ключевые слова:** бактериальные липополисахариды, иммуномодуляция, иммунокоррекция, иммунокомпетентные клетки, *Bacillus alvei*.

**Key words:** lipopolysaccharides from *Bacillus alvei*, immunomodulation, immunocompetent cells, *Bacillus alvei*.

**ВСТУП** У зв'язку з погіршенням стану навколишнього середовища та соціальних умов життя населення в останні роки збільшується вплив негативних факторів на здоров'я людей і адаптаційні системи організму. Вплив комплексу несприятливих факторів на організм призводить до зниження рівня функціональної активності імунокомпетентних клітин системи мононуклеарних фагоцитів, Т- і В - лімфоцитів, що зумовлює зміну імунологічної реактивності організму та викликає, зрештою, розвиток вторинних імунодефіцитів.

Отже, особливої актуальності набуває проблема пошуку препаратів, які мають позитивну імуномодулюючу активність.

Одними з найдієвіших в арсеналі імуностимулюючих препаратів є бактеріальні ліпополісахариди. У клінічній імунології в останні десятиріччя широко використовуються продигіозан (з *Bact. Prodigiosum*), пірогенал (з *Ps. Aeruginosa*) і сальмозан (з бактерій групи *Salmonella*). Ці препарати застосовують як стимулюючі засоби для неспецифічної профілактики та комплексної терапії захворювань, що супроводжуються зниженням імунологічної реактивності організму. Однак в останні роки їх виробництво та застосування значно скоротилося, насамперед, через високу реактогенність. Остання зумовлена тим, що продигіозан, пірогенал і сальмозан отримано з умовно патогенних мікроорганізмів, до антигенів яких імунна система сенсибілізується вже у ранньому постнатальному періоді, тому на введення навіть невеликої дози ліпополісахариду організм, як правило, відповідає реакцією гіперчутливості негайного типу [1, 2, 4].

У зв'язку з цим для розробки імуностимулюючих препаратів особливий інтерес становлять спороутворюючі аеробні мікроорганізми – бацили. Це пов'язано з рядом переваг останніх над іншими бактеріями: високою енергією росту; різноманітною ферментативною активністю; продукцією біологічно активних речовин.

Метою дослідження є вивчення імуномодулюючої дії ліпополісахаридів, вилучених з 3-х штамів *Bacillus alvei*, на трансформаційну і функціональну активність макрофагів і їх гематогенних попередників.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Бактеріальні ліпополісахариди з штамів *Bacillus alvei* виділяли методом лужного термогідролізу [3].

Імуномодулюючу дію ліпополісахаридів (ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3) вивчали *in vitro* в реакції макрофагальної трансформації мононуклеарів периферичної крові [5].

Первинні культури імунокомпетентних клітин одержували з гепаринізованої крові донорів шляхом відстоювання при температурі 4-8°C. Мононуклеарні клітини крові культивували в середовищі 199 з 10% фетальної сироватки. До живильного середовища додавали по 100 ОД/см<sup>3</sup> натрієвої солі бензилпеніциліну та стрептоміцину, а також амфотерицин В.

Ліпополісахариди вносили до первинних культур імунокомпетентних клітин у кількості 5 мкг/см<sup>3</sup>, 50 мкг/см<sup>3</sup> і 100 мкг/см<sup>3</sup> та інкубували при 37°C протягом 23 годин. З метою оцінки фагоцитарної активності макрофагів і їх попередників через 23 години культивування в культуру вносили референтний штам *Staphylococcus aureus*-209P, інактивований прогріванням.

Оцінку імуномодулюючої дії бактеріальних ліпополісахаридів на імунокомпетентні клітини проводили за наступними показниками:

- ПМТМ - показник макрофагальної трансформації мононуклеарів;
- фагоцитарний індекс (ФІ);
- фагоцитарне число.

Контроль включав постановку реакції макрофагальної трансформації мононуклеарів периферичної крові без додавання бактеріальних ліпополісахаридів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ** При введенні ліпополісахаридів з різних штамів *Bacillus alvei* в культури гематогенних попередників макрофагів не спостерігали різниці у ступені та механізми їх дії на імунокомпетентні клітини периферичної крові. При внесенні ЛПС-1 до первинної культури імунокомпетентних клітин в дозі 5 мкг/мл відзначене підвищення трансформаційної активності мононуклеарів периферичної крові на 53 %, фагоцитарного індексу – на 26 %, фагоцитарного числа – на 42 %, порівняно з інтактним контролем. ЛПС-2, використаний у тій же дозі, збільшив трансформаційну активність мононуклеарів на 44 %, фагоцитарний індекс – на 16 % і фагоцитарне число – на 47 %. ЛПС-3 підвищив ПМТМ на 31 %, фагоцитарний індекс – на 31 %, фагоцитарне число – 34 %.

Збільшення дози ліпополісахаридів до 50 мкг/мл призвело до більш вираженої стимуляції трансформаційної і фагоцитарної активності макрофагів і їх попередників. Так, ЛПС-1 збільшив трансформаційну активність мононуклеарів на 80 %, фагоцитарний індекс – на 42 %, фагоцитарне число – на 68 % порівняно з контролем. З використанням ЛПС-2 ПМТМ збільшився на 66 %, фагоцитарний індекс – на 38 %, фагоцитарне число на – 58 %; ЛПС-3 збільшив трансформаційну активність на 60 %, фагоцитарний індекс – на 45 % і фагоцитарне число – на 55 %.

При використанні ліпополісахаридів в дозі 100 мкг/см<sup>3</sup> була відзначена максимальна стимуляція функціональної активності імунокомпетентних клітин. Так, ЛПС-1 збільшив трансформаційну активність мононуклеарів на 92 %, фагоцитарний індекс – на 51 % і фагоцитарне число – на 79 % порівняно з контролем. ЛПС-2 і ЛПС-3 підвищили транс-

Таблиця Вплив ліпополісахаридів з *Bacillus alvei* на показники макрофагальної трансформації й фагоцитарної активності гематогенних попередників макрофагів

Ліпополісахариди	Концентрація ЛПС мкг/мл	ПМТМ, (%)	Фагоцитарний індекс, (%)	Фагоцитарне число
ЛПС-1	5	49,8±4,6	58,6±2,8	10,8±0,8
	50	58,8±3,8	65,8±3,6	12,8±1,0
	100	62,7±2,4	70,2±2,4	13,6±0,9
ЛПС-2	5	46,8±3,2	54,2±2,2	11,2±1,2
	50	54,0±2,6	64,2±2,6	12,0±0,7
	100	58,2±4,0	67,0±3,2	12,6±1,2
ЛПС-3	5	42,8±3,6	60,8±4,2	10,2±1,2
	50	52,0±4,2	67,4±2,4	11,8±0,8
	100	50,6±2,8	65,6±3,2	13,2±1,0
Контроль	-	32,6±3,4	46,4±2,8	7,6±0,6

Різниця достовірна відносно контролю, (p<0,05)

формаційну активність на 79 % і 55 %, фагоцитарний індекс – на 44 % і 41 %, а фагоцитарне число – на 66 % і 74 % відповідно.

З наведених даних випливає той факт, що всі ліпополісахариди мають дозозалежну стимулюючу дію на трансформаційну та фагоцитарну активність макрофагів і їх мононуклеарних попередників.

Порівняльна оцінка активності ліпополісахаридів з *Bacillus alvei* показала, що найбільш виражену імуномодулюючу дію, при використанні доз від 5 до 100 мкг/см<sup>3</sup>, має ЛПС-1. Цей факт пояснюється, можливо, розходженнями в полісахаридному складі біополімерів бацил.

У ході експериментів отримані непрямі дані, які вказують на відсутність у досліджуваних ліпополісахаридів токсичності відносно макрофагів і їх мононуклеарних попередників у дозовому діапазоні 5-100 мкг/см<sup>3</sup>.

Результати експериментів свідчать про наявність позитивної імуномодулюючої активності ліпополісахаридів *Bacillus alvei*, підтверджують перспективність їх використання у розробці нових засобів і принципів корекції імунодефіцитів.

**ВИСНОВОК** Бактеріальні ліпополісахариди, виділені зі штамів *Bacillus alvei*, мають виражену стимулюючу дію на трансформаційну активність імунокомпетентних клітин крові та підвищують їх функціональні характеристики. Встановлено, що найбільш виражену імуномодулюючу дію ЛПС-1 має в дозовому діапазоні від 5 до 100 мкг/см<sup>3</sup>.

#### Література

1. Иммуитет и его коррекция в ветеринарной медицине. Красочко П.А., Прудников В.С., Новиков О.Г. и др. / Под. ред. П.А. Красочко. – Смоленск, 2001. – 340 с.
2. Коваленко Е.О. Позаклітинні лектини бактерій роду *Bacillus*: Автореф. дис... д-ра біол. наук / Ін-т мікробіології і вірусології НАН України. – К., 1999. – 36 с.
3. Никитин В.М. Справочник методов иммунологии. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 304 с.
4. Сорокоулова І.Б. Теоретичне обґрунтування і практика застосування бактерій роду *Bacillus* для конструювання нових пробіотиків: Автореф. дис... д-ра біол. наук / Ін-т мікробіології і вірусології НАН України. – К., 1999. – 37 с.
5. Kvatchoff V.G. Application de subculture de leucocytes en test-systeme d evaluation immunomodule de virus in vitro// Abstracts of IV International Congress Cell Biology. – Montreal (Canada). – 1988. – P. 205.

### Кучма І.Ю., Лебедева Н.Ю., Іщенко Т.І., Волянська Н.П. СТУПІНЬ ВПЛИВУ α-ФЕРОЦЕНІЛВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

СТУПІНЬ ВПЛИВУ α-ФЕРОЦЕНІЛВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН – Статтю присвячено дослідженню впливу α-фероценілвісних гетероциклічних сполук на показники функціонального стану еритроцитарної системи щурів. Доведено, що деякі з цих сполук з першого тижня використання виявляли ефект в дозі 100,0 мг/кг, а в дозах 200,0 і 400,0 мг/кг викликали найбільш виражену дію на кількість еритроцитів в сторону підвищення. В порівнянні з досліджуваними речовинами загальновідомий фероцерон вірогідно підвищував рівень еритроцитів тільки в дозах 200,0-400,0 мг/кг та тільки через три тижні щоденного введення. При цьому гетероциклічні сполуки та фероцерон суттєво не впливали на осмотичну резистентність еритроцитів, кольоровий показник та гематокрит.

СТЕПЕНЬ ВЛИЯНИЯ α-ФЕРОЦЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ – Статья посвящена изучению влияния α-фероценілвісних гетероциклічних сполук на показники функціонального стану еритроцитарної системи

лабораторных крыс. Доказано, что изучаемые соединения с первой недели применения проявили эффект в дозе 100,0 мг/кг, а в дозах 200,0 и 400,0 мг/кг эти соединения вызвали наиболее выраженное увеличение количества эритроцитов. В сравнении с изучаемыми соединениями известный препарат фероцерон вероятно повысил уровень эритроцитов только в дозах 200,-400,0 мг/кг и только через три недели ежедневного введения. При этом фероценілвісні гетероциклічні сполуки та фероцерон не влияли на осмотическую резистентность эритроцитов, цветовой показатель и гематокрит.

DEGREE OF THE INFLUENCE OF α-FERROCENILALKILATED HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON HEMATOLOGIC INDEX OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS – Article is devoted to examination of the influence of α-ferrocenilalkilated heterocyclic compounds on functional status of the erythrocyte system of rats. Tested substances raised the level of erythrocytes in dose 100,0 mg/kg during the first week. This compounds raised quantity of the rat erythrocytes in doses 200,0 and 400,0 mg/kg as most effective. Ferroceron raised the erythrocyte level only in doses 200,0-400,0 mg/kg and only after three weeks of using as compared with α-ferrocenilalkilated heterocyclic compounds. For all that tested

compounds and ferrocenon didn't influence on osmotic resistance of erythrocytes, color test, hematokrit.

**Ключові слова:** α-фероценілвмісні гетероциклічні сполуки, фероцерон, еритроцити.

**Ключевые слова:** α-фероценілсодержащие гетероциклические соединения, фероцерон, эритроциты.

**Key words:** α-ferrocenilalkilated heterocyclic compounds, ferrocenon, erythrocytes.

**ВСТУП** Цілий ряд лікарських засобів провокує розвиток анемії та підвищену гемолітичну реакцію. Перш за все це майже всі протипухлинні препарати, солі важких металів (ртуть, срібло, вісмут, золото), психотропні ліки (аміназин, пропазин, трифтазин, хлорідазоноксид), алкалоїди, деякі діуретики тощо. Особливо слід акцентувати на тому, що до анемії та інших негативних гемолітичних проявів призводить застосування протималярійних [13] і багатьох протимікробних засобів (левоміцетин, пеніциліни, рістоміцин, стрептоміцин, тетрацикліни, деякі цефалоспорини, сульфаміди, нітрофурані), анагетиків (ацетилсаліцилова кислота, бутадіон, індометацин, мефенамова кислота, фенацетин) та антигістамінних засобів (трипеленамін, хлорфеніламін). Це далеко не повний перелік, але саме вказані

препарати частіше за інші використовуються в широкій медичній практиці для лікування хворих на інфекційні та гнійно-запальні захворювання [1, 3, 7, 8, 9, 10, 11].

З метою поєднання в одній хімічній речовині протимікробних та антианемічних властивостей були синтезовані залізовмісні сполуки на основі фероцену – α-фероценілвмісні гетероциклічні сполуки [4, 5].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експериментально вивчено у двох з цих оригінальних речовин (під шифрами 5 і 32), які мають найбільш виражену протимікробну активність, ступінь впливу на деякі гематологічні показники експериментальних тварин. В якості препарату порівняння використано фероцерон (синтезований також на основі фероцену), який застосовується в медицині як лікувальний засіб при залізодефіцитних анеміях.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Досліджували загальну кількість еритроцитів, гематокритне число, кольоровий показник (відносний вміст гемоглобіну в еритроциті) та осмотичну резистентність еритроцитів [2, 6, 12]. В таблиці 1 наведено дані, які ілюструють ступінь впливу досліджуваних сполук на показники функціонального стану еритроцитарної системи експериментальних тварин (щурів) та співвідношення об'єму плаз-

**Таблиця 1. Вплив деяких металоценових гетероциклічних сполук на показники еритроцитарної системи та гематокрит крові експериментальних тварин**

Шифр хімічної сполуки	Строки введення фероценів	Доза, мг/кг	Кількість тварин в групі	Гематологічні показники				
				Загальна кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	Осмотична резистентність еритроцитів (концентрація хлориду натрію,%)	Кольоровий показник,%	Гематокритне число (абс.одиниці співвідношення об'єму плазми щодо вмісту формених елементів)	
1	2	3	4	5	6	7	8	
5	До введення препарату (контроль)	-	10	$3,46 \pm 0,024$	$0,51 \pm 0,001$	$0,87 \pm 0,003$	$0,32 \pm 0,001$	
	Через 7 днів	100,0	10	$3,58 \pm 0,017$	$0,47 \pm 0,003$	$0,84 \pm 0,001$	$0,36 \pm 0,001$	
		200,0	10	$4,12 \pm 0,012$	$0,49 \pm 0,001$	$0,92 \pm 0,001$	$0,39 \pm 0,001$	
		400,0	10	$4,20 \pm 0,19$	$0,51 \pm 0,001$	$0,97 \pm 0,002$	$0,42 \pm 0,002$	
	Через 14 днів	100,0	10	$8,87 \pm 0,011$	$0,53 \pm 0,002$	$0,85 \pm 0,001$	$0,35 \pm 0,001$	
		200,0	9	$3,93 \pm 0,013$	$0,46 \pm 0,002$	$0,96 \pm 0,003$	$0,41 \pm 0,002$	
		400,0	10	$3,97 \pm 0,019^*$	$0,52 \pm 0,003$	$0,94 \pm 0,002$	$0,48 \pm 0,001^*$	
	Через 21 день	100,0	10	$4,02 \pm 0,016$	$0,50 \pm 0,001$	$0,87 \pm 0,001$	$0,38 \pm 0,001$	
		200,0	9	$4,16 \pm 0,020$	$0,53 \pm 0,003$	$0,94 \pm 0,004$	$0,46 \pm 0,003^*$	
		400,0	10	$4,16 \pm 0,017$	$0,52 \pm 0,001$	$0,97 \pm 0,003$	$0,50 \pm 0,001^*$	
	Через 30 днів	100,0	8	$4,20 \pm 0,014$	$0,53 \pm 0,001$	$0,93 \pm 0,001$	$0,41 \pm 0,001$	
		200,0	8	$4,29 \pm 0,019$	$0,51 \pm 0,001$	$0,98 \pm 0,001$	$0,47 \pm 0,001^*$	
		400,0	9	$4,18 \pm 0,021$	$0,54 \pm 0,002$	$1,00 \pm 0,002^*$	$0,49 \pm 0,002^*$	
	5	Через місяць після закінчення введення препарату в дозах	100,0	6	$4,07 \pm 0,011$	$0,51 \pm 0,003$	$0,91 \pm 0,003$	$0,38 \pm 0,001$
			200,0	5	$4,22 \pm 0,017$	$0,53 \pm 0,003$	$0,93 \pm 0,001$	$0,41 \pm 0,001$
400,0			5	$4,02 \pm 0,013$	$0,53 \pm 0,001$	$0,96 \pm 0,001$	$0,43 \pm 0,003$	
32	Через 7 днів	100,0	8	$3,74 \pm 0,009$	$0,54 \pm 0,001$	$0,89 \pm 0,001$	$0,33 \pm 0,001$	
		200,0	10	$3,91 \pm 0,011$	$0,55 \pm 0,001$	$0,91 \pm 0,001$	$0,38 \pm 0,001$	
		400,0	9	$4,09 \pm 0,014$	$0,50 \pm 0,002$	$0,95 \pm 0,002$	$0,41 \pm 0,002$	
	Через 14 днів	100,0	8	$4,02 \pm 0,007$	$0,58 \pm 0,001$	$0,82 \pm 0,001$	$0,36 \pm 0,001$	
		200,0	9	$4,06 \pm 0,012$	$0,53 \pm 0,003$	$0,96 \pm 0,001$	$0,45 \pm 0,001$	
		400,0	9	$4,17 \pm 0,011$	$0,54 \pm 0,001$	$1,02 \pm 0,001$	$0,48 \pm 0,001$	
	Через 21	100,0	7	$4,19 \pm 0,014$	$0,57 \pm 0,001$	$0,79 \pm 0,001$	$0,41 \pm 0,001$	
		200,0	7	$4,07 \pm 0,009$	$0,55 \pm 0,002$	$0,86 \pm 0,002$	$0,47 \pm 0,002$	
		400,0	6	$4,23 \pm 0,013$	$0,54 \pm 0,002$	$0,97 \pm 0,001$	$0,50 \pm 0,001$	
	Через 30	100,0	7	$3,12 \pm 0,011$	$0,53 \pm 0,001$	$0,84 \pm 0,001$	$0,38 \pm 0,001$	
		200,0	5	$3,78 \pm 0,007$	$0,51 \pm 0,001$	$0,92 \pm 0,001$	$0,43 \pm 0,003$	
		400,0	6	$3,69 \pm 0,009$	$0,56 \pm 0,001$	$0,96 \pm 0,002$	$0,47 \pm 0,001$	
	Через місяць після закінчення ведення препарату в дозах	100,0	6	$3,72 \pm 0,017$	$0,52 \pm 0,002$	$0,95 \pm 0,001$	$0,35 \pm 0,001$	
		200,0	5	$3,90 \pm 0,014$	$0,50 \pm 0,001$	$0,90 \pm 0,001$	$0,38 \pm 0,002$	
		400,0	5	$3,85 \pm 0,015$	$0,53 \pm 0,001$	$0,88 \pm 0,001$	$0,37 \pm 0,001$	

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Фероцерон	Через 7 днів	100,0	10	3,84 ± 0,011	0,52 ± 0,002	0,90 ± 0,001	0,35 ± 0,001
		200,0	10	3,72 ± 0,017	0,47 ± 0,001	0,87 ± 0,001	0,39 ± 0,003
		400,0	10	4,12 ± 0,016	0,54 ± 0,001	0,91 ± 0,003	0,41 ± 0,001
	Через 14 днів	100,0	10	3,96 ± 0,020	0,53 ± 0,003	0,93 ± 0,002	0,40 ± 0,002
		200,0	10	4,08 ± 0,019	0,57 ± 0,001	0,95 ± 0,002	0,38 ± 0,001
		400,0	9	4,32 ± 0,021	0,54 ± 0,001	0,92 ± 0,001	0,45 ± 0,002
	Через 21 день	100,0	10	4,28 ± 0,018	0,49 ± 0,001	0,97 ± 0,001	0,41 ± 0,001
		200,0	9	4,54 ± 0,020*	0,53 ± 0,002	0,94 ± 0,003	0,44 ± 0,001
		400,0	8	4,87 ± 0,023*	0,57 ± 0,001	0,91 ± 0,001	0,47 ± 0,001*
	Через 30 днів	100,0	9	4,86 ± 0,014*	0,51 ± 0,001	0,87 ± 0,001	0,42 ± 0,003
		200,0	7	4,88 ± 0,017*	0,52 ± 0,001	0,93 ± 0,002	0,43 ± 0,003
		400,0	7	5,02 ± 0,021*	0,59 ± 0,003	0,95 ± 0,001	0,46 ± 0,001
	Через місяць після закінчення введення препарату в дозах	100,0	8	4,11 ± 0,017	0,52 ± 0,001	0,93 ± 0,001	0,39 ± 0,001
		200,0	7	4,31 ± 0,015	0,49 ± 0,003	0,92 ± 0,002	0,37 ± 0,001
		400,0	6	4,82 ± 0,022*	0,54 ± 0,001	0,89 ± 0,002	0,45 ± 0,002

ми і вмісту формених елементів крові. В дозі 200,0-400,0 мг на кг маси тварин, починаючи вже з першого тижня щоденного одноразового введення препаратів в шлунок щурів, з різною мірою вірогідності підвищувалась, порівняно з контролем (без препарату), загальна кількість еритроцитів. Кількість еритроцитів в наступні дні дослідження підвищувалась поступово і навіть через місяць після останнього введення рівень їх в крові вірогідно перевищував показники контролю. Чітко простежується дозозалежність впливу сполук 5 і 32 на рівні загальної кількості еритроцитів в крові щурів. Так, дещо менший вказаний ефект проявляється в дозі 100,0 мг/кг, більш виражено підвищувалась кількість еритроцитів в аналогічних умовах дослідження при введенні препаратів в дозах 200,0 і 400,0 мг/кг. Суттєво не впливали досліджувані сполуки в використаних дозах на осмотичну резистентність еритроцитів, кольоровий показник крові та гематокритне число. В аналогічних умовах дослідження фероцерон тільки в дозах 200,0-400,0 мг/кг після тритижневого щоденного введення в шлунок тварин вірогідно підвищував рівень еритроцитів в крові, не впливаючи при цьому на інші показники еритроцитарної системи та гематокрит. Деяка поліцитемія (еритремія) не свідчить про ураження еритропоезу, має відносний та цілком зворотний характер, що підтверджується рівнями осмотичної резистентності еритроцитів, кольорового показника і гематокритного числа.

Виконані дослідження обґрунтовують можливість створення на основі фероценілвмісних гетероциклічних сполук фармацевтичних засобів, які мають одночасно виражені протимікробні та протианемічні властивості.

#### Література

1. Базарный В.В., Ястребов А.П. Действие некоторых иммуномодуляторов на гемопоэз // Бюл. Эксперим. Биологии и медицины. - 1993. - Т.115, № 1. - С. 53,54.
2. Вайнштейн Н.Т., Львов Ю.М., Фейгин Л.А. и др. Определение расстояния между тяжелоатомными метками в гемоглобине и гистидиндекарбоксилазе в размере малоуглового рентгеновского рассеяния // Докл. АН СССР, 1979. - Т.247, № 4. - С. 974-978.
3. Дудник В.М. Медикаментозна корекція анемії хронічного захворювання при ревматоїдному артриті у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 2005. - № 3. - С.46.
4. Ибрагимов Р.Т., Мартыненко И.И., Расулова А.К. и др. Опыт лечения больных атрофическим ринитом и озоной фероцероном // Актуальные вопросы офтальмологии. - Ташкент. - 1976. - С. 37-41.
5. Ильина И.В., Соломатина Е.М. Определение фероцерона в судебно-химической экспертной практике // Судебно-медицинская экспертиза. - 1995. - Т. 38, № 2. - С. 22-24.
6. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия: Пер. с англ. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб: Невский диалект, М.: Бином, 2002. - 383 с.
7. Соболева М.К. Эффективность ферропрепаратов и их побочные действия при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста // Педіатрія. - 2004. - № 1. - С. 79-83.
8. Федоровская Н.А., Истомина Л.А., Копанева Т.Г. и др. Использование циклофосфана в иммунодепрессивной терапии тяжелой апластической анемии // Тер. Архив. - 1997. - Т. 69, № 4. - С. 61-64.
9. Шило В. Ренормон (эпоэтин бета) в лечении анемии у больных, находящихся на программном гемодиализе // Врач. - 2005. - № 2. - С.37-40.
10. Brugger W., Heimfeld S., Berenson R. et al. Reconstitution of hematopoiesis after highdose chemotherapy by autologous progenitor cells generated ex vivo // N/ Engl. J. Med. - 1995. - 333, 5. - P. 283-287.
11. Koury M.I. Investigating erythropoietin resistance // N. Engl. J. Med. - 1993. - 328, 3. - P. 205-206.
12. Marks D.B. Biochemistry. - 2-nd ed. - Baltimore etc.: Williams and Wilkins, 1994. - 357 p. (Board review series).
13. Menendes C., Kahigwa E., Hirt R. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants // The Lancet. - 1997. - 350, 9081. - P.844-850.

### Пороховська Н.В., Никитюк Г.П., Дудаш П.Й., Пороховська З.С. МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНА ТА АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ КОРВІТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОКОМПЛЕКСНОМУ ПРОЦЕСІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНА ТА АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ КОРВІТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОКОМПЛЕКСНОМУ ПРОЦЕСІ – Вивчали вплив корвітину на процеси пероксидного окиснення ліпідів, на активність антиоксидантного захисту та стан клітинних мембран. Моделлю була гостра сироваткова хвороба, відтворена на статеві зрілих самцях морських свинок масою 0,380–0,400 кг. В результаті проведених досліджень було встановлено, що введення корвітину тваринам з гострою сироватковою хворобою призводить до нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також до зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізації мембран, що підтверджує антиоксидантні і мембранопротекторні властивості корвітину.

трою сироватковою хворобою призводить до нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також до зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізації мембран, що підтверджує антиоксидантні і мембранопротекторні властивості корвітину.

МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА КОРВИТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИМУНОКОМПЛЕКСНОМ ПРОЦЕССЕ –

Изучали влияние корвитина на процессы перекисидного окисления липидов, на активность антиоксидантной защиты на состояние клеточных мембран. Моделью была острая сывороточная болезнь, воспроизведенная на половозрелых самцах морских свинок массой 0,380 – 0,400 кг. В результате проведенных исследований было установлено, что введение корвитина животным с острой сывороточной болезнью приводит к нормализации процессов перекисидного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также к стабилизации клеточных мембран, что подтверждает антиоксидантные и мембранопротекторные свойства корвитина.

**CORVITIN MEMBRANE PROTECTIVE AND ANTIOXIDANT PROPERTY IN THE EXPERIMENTAL IMMUNOCOMPLEX PROCESS** – Influence of corvitin on the processes of lipid peroxidation, on the activity of antioxidant protection and on the status of the cell membranes were studied. Acute serum disease was served as a model. It was reproduced on sexually matured males of guinea pigs with the body weight 0,380-0,400 kg. As a result of the research it was determined that introduction of corvitin to animals with acute serum disease of leads to normal level of lipid peroxidation, antioxidant protection, decrease the damage processes in the cell membranes and membrane stabilization. It proves antioxidant and membrane protective properties of corvitin

**Ключові слова:** мембрани, корвітин, ПОЛ, антиоксидантна система.

**Ключевые слова:** мембраны, корвитин, ПОЛ, антиоксидантная система.

**Key words:** membranes, corvitin, lipid peroxidation, antioxidant protection.

**ВСТУП** За останні 10-15 років проблема патогенезу захворювань серця, а також багатьох інших органів, збагатилася розкриттям механізму пошкодження клітинних структур. Головним пошкоджуючим фактором виявився кисень, що утворюється при активації перекисидного окиснення ліпідів [1, 2, 12]. Було встановлено, що активні форми кисню (АФК), мають неспарений електрон, що володіє біологічним ефектом, який, залежно від концентрації АФК, может бути регуляторним або токсичним [9]. Вільні радикали, які утворюються, спричиняють зміну хімічного складу, фізичних властивостей, проникності і структури біологічних мембран. Порушення систем захисту від надмірної дії ПОЛ призводить до руйнування мембранних систем, модифікації клітинних білків і розвитку низки патологічних процесів [9, 10]. Це зумовило поглиблення інтересу і до сполук, котрі в звичайних умовах попереджують токсичний вплив кисню – антиоксидантам.

Оксидативний стрес відіграє основну роль широкого спектра серцево-судинних захворювань [1]. Тому використання антиоксидантів для терапії та профілактики серцево-судинних захворювань є повністю виправданим.

Метою нашого дослідження було з'ясувати особливості антиоксидантної та мембранопротекторної властивості корвітину (К) за умов гострого імунотоксичного процесу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводилися на 40-а морських свинок, статевозрілих самцях масою 0,380-0,400 кг. Модель гострої сироваткової хвороби (ГСХ) відтворювалась одноразовим внутрішньовенним введенням бичачого сироваткового альбуміну (БСА) в дозі 500 мг/кг маси тварини (F.J. Dixon та співавт., 1961). Забір матеріа-

лу (кров, ендокард, міокард) проводився на 11-й день після введення БСА. Для підтвердження гострого імунотоксичного процесу ми визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом преципітації в поліетиленгліколі з різними його концентраціями (3,5; 5; 7%) [3]. Перексидне окиснення ліпідів оцінювали за вмістом в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) за методом Р.А. Тімірбулатова, Є.І. Селезньова (1981) [13], по відношенню нагромадження МДА при двох різних кількостях біологічного матеріалу вираховували індекс антиоксидантної активності ( $I_{AOA}$ ) [8], антиоксидантну активність (АОА) оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) за методом В.А. Костюк зі співавт. (1990) [7] та каталази за методом М.А. Королюка, 1988 [6]. Оцінку опосередкованих показників активності ферментів антиоксидантного захисту здійснювали за вмістом SH-груп в ендокарді, міокарді та сироватці крові за методом Фоломеева В.Ф., 1981 [14]. Стан клітинних мембран оцінювали за показниками перексидного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) [4] та вмістом в сироватці крові органоспецифічних ферментів (АсАТ, ЛДГ, КФК) за класичними методиками [5]. Активність аеробного енергетичного обміну оцінювали за вмістом в сироватці лактату і пірувату [15].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На попередньому етапі досліджень [11] ми встановили, що антигенне навантаження на організм призводить до розбалансування окремих ланок імунної системи і проявляється розвитком картини, характерної для гострого імунотоксичного процесу. Цей процес характеризується збільшенням вмісту у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів, активацією процесів перексидного окиснення ліпідів та недостатнім антиоксидантним захистом, що, в свою чергу, призводить до пошкодження клітин та тканин організму.

З огляду на отримані результати, метою наступного етапу роботи було вивчити вплив корвітину (К) на патологічні процеси, що виникають в організмі за умов гострої сироваткової хвороби.

Динаміку показників активності ПОЛ та антиоксидантного захисту після введення корвітину наведено в табл. 1.

Дослідження процесів ПОЛ не виявило суттєвих змін, отже корвітин не проявив дезактивуючої дії на продукти ПОЛ.

Одночасно з цим, як видно з табл. 1, в групі тварин, яким вводили корвітин, у порівнянні з дослідною групою, індекс АОА ( $I_{AOA}$ ) знижується на 45%; ( $P < 0,001$ ), активність каталази знижується на 22% і наближається до контрольних показників, а активність супероксиддисмутази зростає на 57% ( $P < 0,05$ ). Це свідчить про те, що корвітин активує ферменти антиоксидантного захисту.

Як видно з табл. 1 і рис. 1, кількість сульфгідрильних груп у групі тварин, які отримували корвітин, зростає, зокрема, в ендокарді у 1,6 раза ( $P < 0,001$ ) та міокарді – у 2,6 раза ( $P < 0,001$ ), це свідчить про те, що антиоксидантні ферменти захищають амінокислотні залишки мембранних

**Таблиця 1. Динаміка показників процесу ПОЛ і АОА у морських свинок з гострою сироватковою хворобою після введення корвітину ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )**

Види	Контрольні	Тварини з ГСХ	Тварини з ГСХ+К
МДА, мкмоль/мл	70,67 ± 0,74	102,00 ± 12,1	81,40 ± 5,39*
$I_{AOA}$	2,85 ± 0,04	4,57 ± 0,35	2,53 ± 0,09*
СОД, од. акт./млЧхв	458,47 ± 21,69	326,29 ± 12,9	513,56 ± 14,65*
Каталаза нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /млЧгод.	0,036 ± 0,001	0,040 ± 0,001	0,035 ± 0,001*
SH-сироватка, мкмоль	0,109 ± 0,005	0,136 ± 0,005	0,063 ± 0,003*
SH-ендокард, мкмоль	26,26 ± 1,33	11,72 ± 1,16	19,01 ± 0,82*
SH-міокард, мкмоль	10,57 ± 0,44	4,70 ± 0,72	12,25 ± 0,56*
ПГЕ, % гемолізу	8,82 ± 0,25	12,08 ± 0,29	7,55 ± 0,31*

Примітка: \* – вірогідність різниці показників у тварин з ГСХ, яким вводили корвітин у порівнянні з тваринами з ГСХ ( $p < 0,05$ );

♦ – вірогідність різниці показників у тварин з ГСХ, яким вводили корвітин порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).



білків. Одночасно з тим, кількість SH-груп у сироватці крові зменшилася у 1,5 раза ( $P < 0,001$ ), що свідчить про зменшення руйнівного впливу продуктів ПОЛ на білки плазми крові.

Стійкість клітинних мембран до продуктів ПОЛ оцінювали за пероксидним гемолізом еритроцитів (ПГЕ). Як видно з табл. 1, ПГЕ в групі тварин, котрим вводили корвітин, зменшився на 38%, це свідчить про те, що К захищає мембрани, отже має мембранопротекторну дію.

Оцінювання показників гліколізу в дослідних тварин та після введення корвітину, як видно з табл. 1 та рис. 2, виявило, що кількість молочної та пірвіноградної кислот в групі тварин після введення корвітину зменшилась на 18% та 22% відповідно, це може свідчити про те, що відновлюється енергопостачання в клітині.

Як видно з табл. 1 і рис. 3, введення корвітину також позначилось на ферментативних процесах: органоспе-

цифічні ферменти, які характерні для пошкодженого міокарда, достовірно зменшилися, порівняно з групою дослідних тварин, а саме АсАТ на 24%, ЛДГ на 33% і КФК на 47%. Це свідчить про зменшення пошкодження клітин організму, а саме кардіоміоцитів.

**ВИСНОВОК.** Введення корвітину тваринам з гострою сироватковою хворобою приводить до стабілізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, що, в свою чергу, веде до стабільності клітинних мембран. Отже, корвітин проявляє антиоксидантну та мембранопротекторну дію при гострому імунотоксичному процесі і може бути використаний в комплексній терапії при лікуванні пошкоджень міокарда, спричинених імунними комплексами.

**Література**

1. Базилевич А.Я. Особливості змін перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної активності при різних функціонуючих класах стенокардії напруги // Фізіологія і патологія перекисного окиснення ліпідів. – Полтава, 1993. – С. 5.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. Ю.А. Зозули: В 2-х ч. – Киев: Чернотельинтеринформ, 1997. – Ч. 2. – 220 с.
3. Витрищак В.Я., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Определение различных видов ЦИК в сыворотке крови больных с вирусными инфекциями // Успехи гепатологии. – Рига, 1990. – Вып. 15. – С. 216–230.
4. Гжегоцький М.Р., Ковальчук С.М., Паніна Л.В., Терлецька О.І. Спосіб визначення резистентності еритроцитарних мембран до дії перексиду водню.
5. Клінічна лабораторна діагностика: Практичні заняття з клінічної біохімії: Навч. посібник / Л.П. Аксененко, З.С. Баркаган, З.П. Гетте та ін.; За ред. М.А. Базарнової, З.П. Гетте. – К.: Вища школа, 1994. – 423 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–18.
7. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
8. Мартынюк В.Б., Ковальчук С.Н., Тымочко М.Ф., Панасюк Е.Н. Индекс антиокислительной активности биологического материала // Лаб. дело. – 1991. – №3. – С. 19–22.
9. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в експериментальних станах / М.Ф.Тимочко, О.П. Єлісеєва, Л.І. Кобилінська, І.Ф. Тимочко. – Львів, 1998. – 142 с.
10. Панасюк М.Т., Тимочко М.Ф. Значення перекисного окиснення ліпідів в нормі та при адаптації до екстремальних впливів // Експер. та клінічна фізіологія і біохімія. – 1997. – Т. 2. – № 12. – С. 92–100.
11. Пороховська Н.В., Бідюк М.М., Казановська Н.Ф. Стан пероксидної окисдації ліпідів та антиоксидантного захисту при імунотоксичному ураженні серця // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – С. 77–81.
12. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, №10. – С. 5-14.
13. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.
14. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лабораторное дело. – 1981. – № 1. – С. 33–35.
15. Horost H.J. (+) Lactate, Detemination with Lactic Dehydrogenase and DPN // Methods of Enzymatic Analysis Ed. by H.U. Bermeier N.Y. and London. – 1965. – P.266-270.

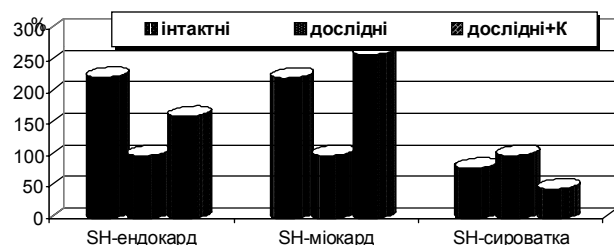


Рис. 1. Динаміка показників SH-груп у різних середовищах організму під впливом корвітину

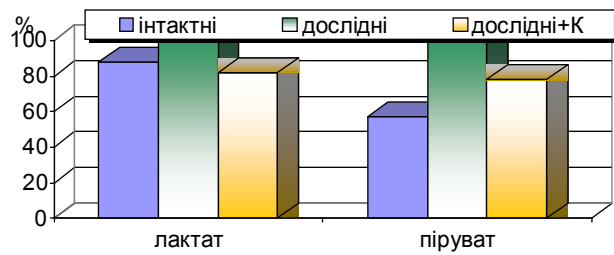


Рис. 2. Динаміка показників гліколізу під впливом корвітину

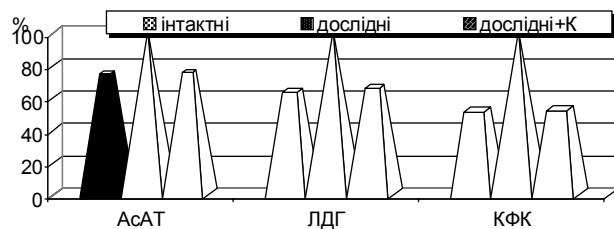


Рис. 3. Зміни концентрації органоспецифічних ферментів під впливом корвітину

Бойків А.Б.

**СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ АНТИОКИСНЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У КРОВІ ЩУРІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ АНТИОКИСНЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У КРОВІ ЩУРІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ - Метою експериментального дослідження стало вивчення особливостей розвитку адреналінової міокардіопатії у тварин з різним типом запальної реакції за активності перекисного окиснення ліпідів та антиокиснювальної системи. Гіперергічний перебіг запальної реакції характеризувався більш швидким і бурхливим перебігом процесів ліпопероксидації, при гіпоергічній реакції процес ушкодження мембран кардіоміоцитів розтягнутий у часі, і якщо при нормергічній реакції на 7 добу спостерігається тенденція до стабілізації, то при гіпоергічній – в цей термін переважають процеси пошкодження.

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В КРОВИ КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЫ АДРЕНАЛИНА – Целью экспериментального исследования стало изучение особенностей развития адреналиновой миокардиопатии у животных с различным типом воспалительной реакции по активности перекисного окисления липидов и антиокислительной системы. Гиперэргическое течение воспалительной реакции характеризовалось более быстрой и бурной липопероксидацией, при гипозэргической реакции процесс повреждения мембран кардиомиоцитов растянут во времени, и если при нормэргической реакции на 7 сутки наблюдается тенденция к стабилизации, то при гипозэргической – преобладают процессы повреждения.

STATE OF LIPID PEROXIDATION AND ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN BLOOD OF RATS WITH DIFFERENT TYPE OF INFLAMMATORY REACTION AFTER INTRODUCTION OF CARDIOTOXIC DOSE OF ADRENALIN – The study of features of adrenalin myocardiopathy development was the purpose of experimental research of animals with the different type of inflammatory reaction on activity of lipid peroxidation and antioxidant system. Hypoergic course of inflammatory reaction was characterized by more rapid and stormy lipid peroxidation, at the hypoergic reaction the process of damage of cardiomyocytes membranes is stretched in time, and if at the normergic reaction on the 7 thday is observed the tendency to stabilization, at hypoergic – the processes of damage prevail at this term.

**Ключові слова:** адреналінова міокардіопатія; нормергічний, гіпоергічний, гіперергічний перебіг запальної реакції.

**Ключевые слова:** адреналиновая миокардиопатия; нормэргическое, гипозэргическое, гиперэргическое течение воспалительной реакции.

**Key words:** adrenalin myocardiopathy; normergic, hypoergic, hyperergic course of inflammatory reaction.

**ВСТУП** Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин смертності, інвалідності та тимчасової непрацездатності. Важливе значення у перебігу ушкодження серця та їх лікуванні має реактивність організму. Саме реактивність організму визначає особливості функціонування регуляторних систем – нервової, ендокринної та гуморальної, які, в свою чергу, визначають перебіг типових патологічних процесів, що розвиваються при ушкодженні серця. Одним з таких процесів є запалення.

**Метою** експериментального дослідження стало вивчення особливостей розвитку адреналінової міокардіопатії (АМП) у тварин з різним типом запальної реакції. Один з показників, який дозволяє оцінити ушкодження міокарда – це активність перекисного окиснення ліпідів та антиокиснювальної системи [1,2,3]. Саме ці два процеси в нормі виконують фізіологічну функцію оновлення старих і зруйнованих структур клітин. В патологічних умовах, зокрема після введення кардіотоксичної дози адреналіну, баланс між зазначеними процесами порушується. Активується перекисне окиснення і, як наслідок, руйнуються мембрани клітин. В умовах зміненої реактивності важливо з'ясувати, як саме змінюється активність про- та антиоксидантної систем при різних типах запальної реакції.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди проведено на 60 білих

нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, яких поділили на три групи: I група – 18 білих щурів з адреналіновою міокардіопатією; II група – 18 білих щурів, у яких адреналінову міокардіопатію викликали на фоні гіпоергічної запальної реакції; III група – 18 білих щурів, у яких адреналінову міокардіопатію викликали на фоні гіперергічної запальної реакції. Контрольна група включала 6 білих щурів. Адреналінову міокардіопатію викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5мг/кг маси тіла [1]. Моделювання гіпоергічного типу запальної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення алкілюючого цитостатика циклофосфану за 3 дні до моделювання АМП і протягом тижня щоденно з розрахунку 10 мг/кг. Моделювання гіперергічного типу запальної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення імуностимулятора полісахаридної природи – пірогеналу – за 1 день до моделювання АМП і протягом 7 днів щоденно з розрахунку на одну тварину 5-10 МПД на фізіологічному розчині [4].

Забій з дотриманням правил евтаназії і забір крові проводили через 1 годину, 1 добу і 7 діб після введення адреналіну. Вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) визначали спектрофотометричним методом [5], супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом [6], церулоплазміну (ЦП) спектрофотометричним методом [7]. Кількісні показники обробляли статистично методом варіаційної статистики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати досліджень (таблиця) показали, що інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активність антиоксидантних ферментів в крові досліджуваних груп тварин з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну відрізняються. Через 1 годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну рівень МДА в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції був вищим, ніж з нормергічним, і гіпоергічним відповідно, в 2,9 і 2,8 раза. Рівень ДК був значно вищим в групі тварин з гіперергічним перебігом в 2,2 раза, ніж з гіпоергічним і 2,5 раза – з нормергічним. Отже, рівень ДК і МДА в крові через 1 годину був значно вищим у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції.

Через 1 добу рівень ДК у тварин з нормергічним і гіперергічним перебігом запальної реакції був значно вищим, ніж у групі щурів з гіпоергічною реакцією – в 2,2 і 1,9 раза відповідно. Вміст МДА через 1 добу після введення адреналіну був більшим в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції в 3 рази, порівняно з гіпоергічним і 1,1 раза –гіперергічним перебігом.

Через 7 діб після введення адреналіну рівень МДА був найбільшим у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції – в 2 рази більшим, ніж у тварин з нормергічним перебігом, і в 2,7 раза – з гіперергічним. Показники рівня ДК були вищими в групі щурів з гіпоергічним перебігом – в 3,6 раза, порівняно з нормергічним і в 2,6 раза – в порівняно з гіперергічним перебігом запальної реакції.

Таким чином, через 7 діб після введення адреналіну активність ПОЛ в крові у піддослідних тварин була вищою у піддослідних тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, порівняно з тваринами з нормергічним і гіперергічним перебігом (Рис.1, 2).

Отримані дані свідчать про деяке відставання в часі і меншу інтенсивність клітинних уражень у тварин з гіпоергіч-

Таблиця 1. Рівень продуктів ПОЛ (мкмоль/л) та показники антиоксидантної системи (ум.од/л) в крові досліджуваних груп щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну (M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після введення адреналіну								
		1 година			1 доба			7 діб		
		нормерг.	гіпоерг.	гіперерг.	нормерг.	гіпоерг.	гіперерг.	нормерг.	гіпоерг.	гіперерг.
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кількість тварин	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6
ДК (мкмоль/л)	4,25 ±0,36	11,18 ±1,09	4,99 ±0,28	4,45 ±0,49	4,44 ±0,36	6,37 ±0,99	11,95 ±2,54	13,99 ±2,07	15,99 ±2,44	6,12 ±0,36
P	P <sub>1-2</sub> > 0,05, P <sub>1-3</sub> > 0,05, P <sub>1-4</sub> < 0,001, P <sub>2-3</sub> > 0,05, P <sub>2-4</sub> < 0,001, P <sub>3-4</sub> < 0,001; P <sub>1-5</sub> < 0,001, P <sub>1-6</sub> > 0,05, P <sub>1-7</sub> < 0,02, P <sub>5-6</sub> < 0,001, P <sub>5-7</sub> > 0,05, P <sub>6-7</sub> > 0,05; P <sub>1-8</sub> > 0,05, P <sub>1-9</sub> < 0,001, P <sub>1-10</sub> < 0,002, P <sub>8-9</sub> < 0,001, P <sub>8-10</sub> < 0,02, P <sub>9-10</sub> < 0,001;									
МДА (мкмоль/л)	2,15 ±0,31	2,2 ±0,14	2,29 ±0,43	6,44 ±0,43	7,03 ±0,26	2,34 ±0,16	6,62 ±0,48	3,51 ±0,44	7,15 ±0,89	2,65 ±0,27
P	P <sub>1-2</sub> > 0,05, P <sub>1-3</sub> > 0,05, P <sub>1-4</sub> < 0,001, P <sub>2-3</sub> > 0,05, P <sub>2-4</sub> < 0,001, P <sub>3-4</sub> < 0,001; P <sub>1-5</sub> < 0,001, P <sub>1-6</sub> > 0,05, P <sub>1-7</sub> < 0,001, P <sub>5-6</sub> < 0,001, P <sub>5-7</sub> > 0,05, P <sub>6-7</sub> < 0,001; P <sub>1-8</sub> < 0,01, P <sub>1-9</sub> < 0,001, P <sub>1-10</sub> > 0,05, P <sub>8-9</sub> < 0,001, P <sub>8-10</sub> < 0,05, P <sub>9-10</sub> < 0,001;									
СОД (ум.од/л)	0,491 ±0,043	0,138 ±0,011	0,457 ±0,111	0,162 ±0,035	0,441 ±0,072	0,156 ±0,009	0,42 ±0,055	0,473 ±0,007	0,086 ±0,011	0,462 ±0,027
P	P <sub>1-2</sub> < 0,001, P <sub>1-3</sub> > 0,05, P <sub>1-4</sub> < 0,001, P <sub>2-3</sub> < 0,02, P <sub>2-4</sub> > 0,05, P <sub>3-4</sub> < 0,05; P <sub>1-5</sub> > 0,05, P <sub>1-6</sub> < 0,001, P <sub>1-7</sub> > 0,05, P <sub>5-6</sub> < 0,01, P <sub>5-7</sub> > 0,05, P <sub>6-7</sub> < 0,002; P <sub>1-8</sub> > 0,05, P <sub>1-9</sub> < 0,001, P <sub>1-10</sub> > 0,05, P <sub>8-9</sub> < 0,001, P <sub>8-10</sub> > 0,05, P <sub>9-10</sub> < 0,001;									
Церулоплазмін (мг/л)	235,6 ±14,1	301,6 ±11,6	246,5 ±19,6	350,3 ±20,3	239,7 ±7,1	187,4 ±12,2	228,9 ±13,2	218,1 ±13,9	167,4 ±14,4	238,3 ±17,9
P	P <sub>1-2</sub> < 0,01, P <sub>1-3</sub> > 0,05, P <sub>1-4</sub> < 0,001, P <sub>2-3</sub> < 0,05, P <sub>2-4</sub> > 0,05, P <sub>3-4</sub> < 0,01; P <sub>1-5</sub> > 0,05, P <sub>1-6</sub> < 0,05, P <sub>1-7</sub> > 0,05, P <sub>5-6</sub> < 0,01, P <sub>5-7</sub> > 0,05, P <sub>6-7</sub> < 0,05; P <sub>1-8</sub> > 0,05, P <sub>1-9</sub> < 0,01, P <sub>1-10</sub> > 0,05, P <sub>8-9</sub> < 0,05, P <sub>8-10</sub> > 0,05, P <sub>9-10</sub> < 0,02;									

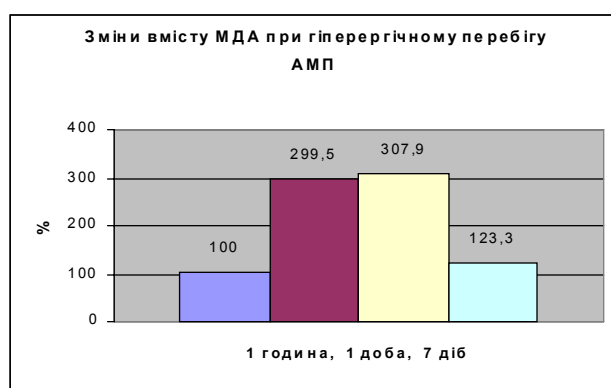
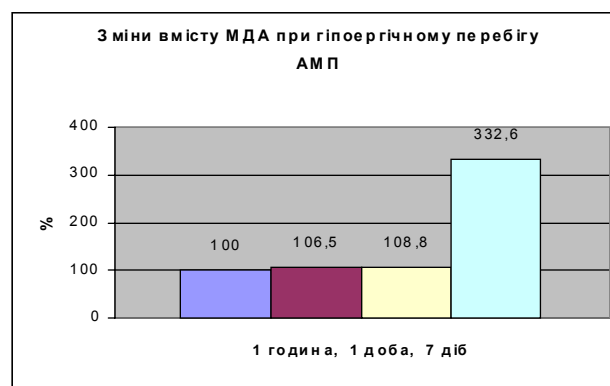
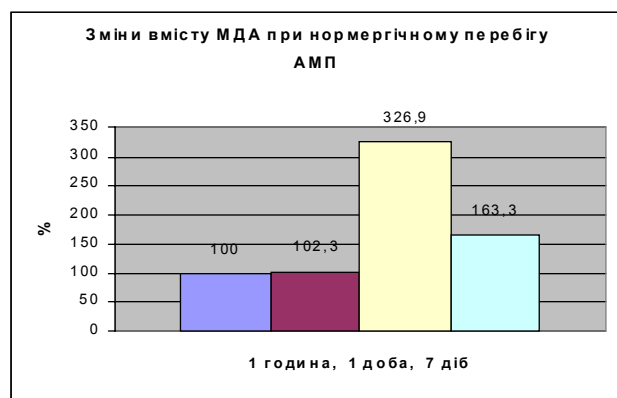


Рис. 1. Динаміка змін вмісту МДА в крові піддослідних тварин при різних типах запальної реакції

ним перебігом запальної реакції. Гіперергічний перебіг запальної реакції сприяє різкому збільшенню продуктів ПОЛ в крові вже через 1 годину після ураження міокарда і залишається досить високим через 1 добу. Показники ПОЛ при нормергі-

чному перебігу запальної реакції були найбільшими через одну добу, що збігається з даними інших авторів [1,2].

Результати дослідження стану антиоксидантної системи, а саме активності СОД, показали, що у всіх групах че-

рез 1 годину після адреналінового ушкодження серця відбулось зменшення показників.

Через одну добу у тварин з гіперергічним і нормергічним перебігом запальної реакції відмічалось підвищення активності СОД в 2,6 і 3,2 раза, відповідно. Гіпоергічний перебіг характеризувався повільнішим зниженням активності СОД через 1 годину і значним – в 2,9 раза – через 1 добу.

На 7 добу експерименту при гіпоергічному перебігу запальної реакції відмічалось подальше зниження активності СОД (в 5,3 раза). В інших групах спостерігалось збільшення активності СОД, хоча показники не сягали рівня контрольної групи тварин.

Інший показник АОС – церулоплазмін (ЦП) – змінювався наступним чином: через 1 годину спостерігалось збільшення в усіх групах; при нормергічному – в 1,3 раза, при гіпоергічному – в 1,1 раза і при гіперергічному – в 1,5 раза. Через 1 добу відбувалось зменшення вмісту ЦП при нормергічному перебігу в 1,3 раза, при гіпоергічному – в 1,3 раза, при гіперергічному – в 1,5 раза.

Через 7 діб спостерігалось подальше зменшення рівня ЦП при нормергічному і гіпоергічному перебігу запальної реакції в міокарді – в 1,1 раза в обох групах, порівняно з

попереднім терміном. Незначне підвищення вмісту відмічалось в групі щурів з гіперергічним перебігом запалення – в 1,04 раза (рис. 3, 4).

**ВИСНОВКИ** 1. Після введення адреналіну активація ПОЛ була значнішою в групах щурів із зміненою реактивністю, особливо в групі з гіперергічним перебігом запалення. При нормергічному перебігу запалення виявлено тенденцію до зниження активності ПОЛ з часом, в інших групах спостерігалась тенденція до збільшення активності процесу, особливо в групі щурів з гіпоергічним перебігом. 2. При гіперергічному перебігу запальної реакції відмічається більш швидкий і бурхливий перебіг процесів ліпопероксидації, що і є причиною важчого ушкодження мембран кардіоміоцитів, в той же час, при гіпоергічній реакції процес ушкодження мембран кардіоміоцитів розтягнутий у часі, і якщо при нормергічній реакції на 7 добу спостерігається тенденція нормалізації систем ПОЛ і АОС, то при гіпоергічній – в цей термін переважають процеси пошкодження.

Для підтвердження отриманих даних планується проведення морфологічних і морфометричних досліджень міокарда при різних типах запальної реакції після адреналінового ушкодження серця.

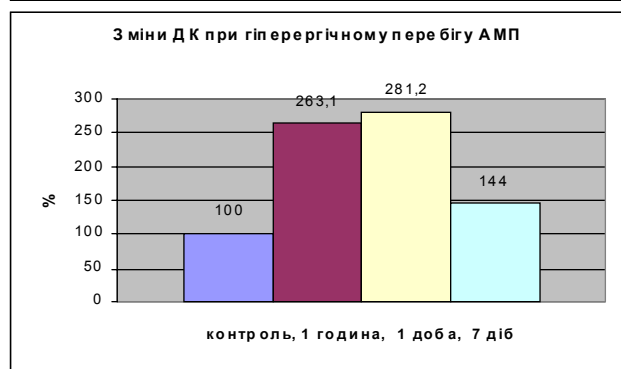
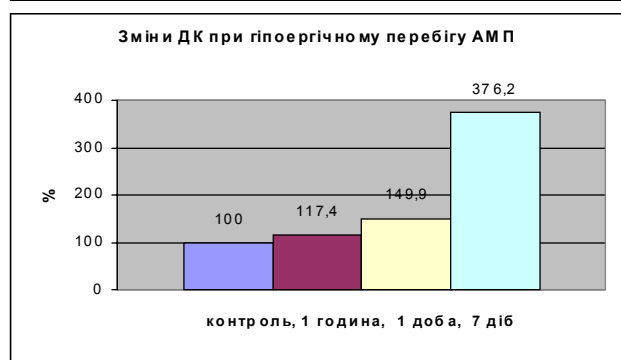
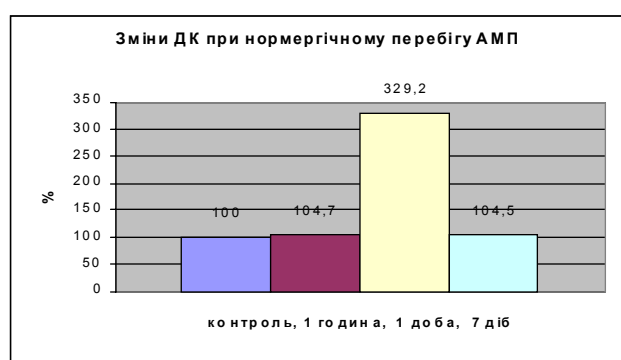


Рис.2. Динаміка змін вмісту ДК в крові піддослідних тварин при різних типах запальної реакції

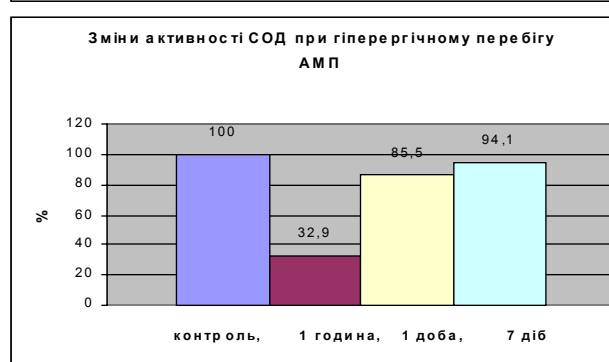
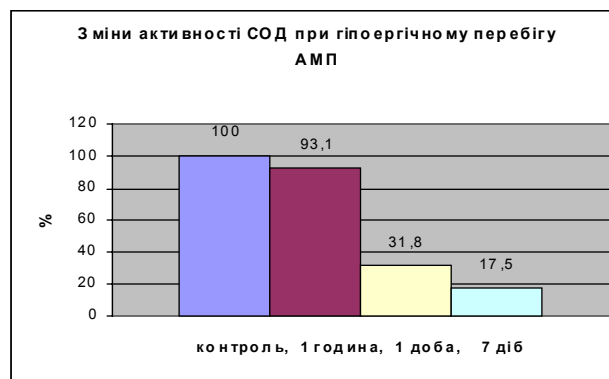
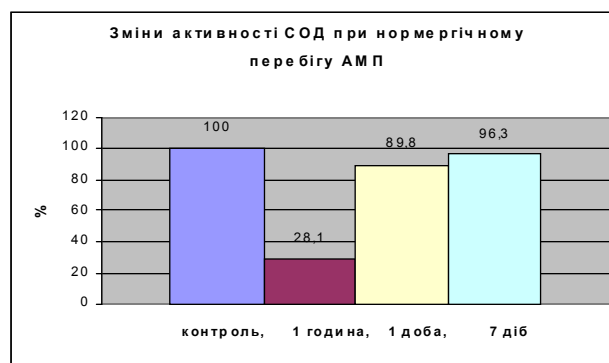


Рис.3. Динаміка змін активності СОД в крові піддослідних тварин при різних типах запальної реакції

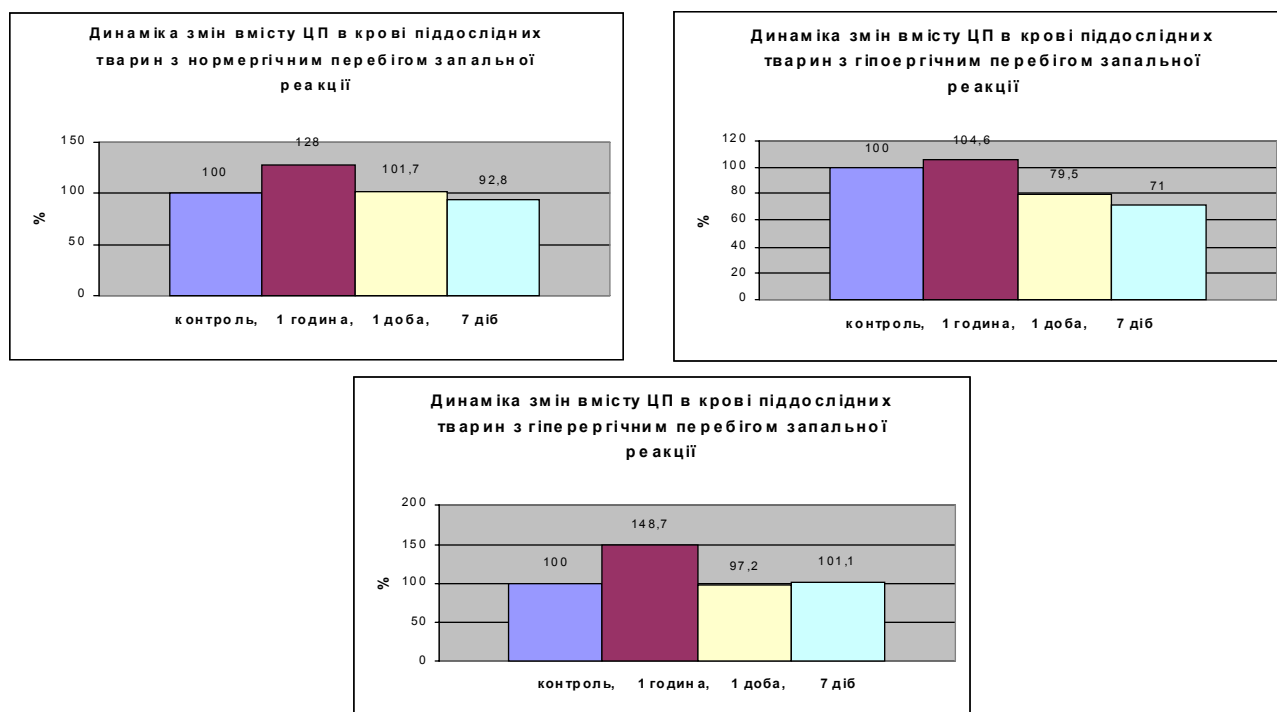


Рис.4. Динаміка змін вмісту ЦП в крові піддослідних тварин при різних типах запальної реакції

**Література**

1. Маркова Е.А., Мисула І.Р. Показатели состояния перекисного окисления липидов в сердечной мышце взрослых и старых животных при развитии адреналиновой миокардиодистрофии // Проблемы старения и долголетия. – 1992. – №1. – С.14-16.
2. Superoxide dismutase: tissue, cellular and subcellular distribution in adult canine heart /A. Spanier, W. Weglicki, S. Stiers, H. Misra //Amer. J. Physiol. – 1985. – 249, № 5, Pt I. – P. 379-384.
3. Singh J., Chansouria J., Udupa K. Alteration in blood and brain catecholamines and amino acid levels in albino rats following chronic exposure to stress // Indian J. Exp. Biol. – 1988. – 26, № 6. – P. 467-469.
4. Мисула І.Р., Вайда О.В. Загоєння куки бронха після пульмонектомії у тварин з різною реактивністю // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2003. – №1. – С. 147.
5. Методи біохімічних досліджень /Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Издательство Ленинградского ун-та. – 1982. – 272 с.
6. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимов Л.Ф. Активність і ізоферментний спектр супероксиддисмутази еритроцитів і плазми крові людини // Лабораторное дело. – 1983. – №10. – С.30-33.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Определение активности церулоплазмينا в крови В кн.: Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – С.219-220.

## ОНКОЛОГІЯ

### Щепотін І.Б.<sup>1</sup>, Олійниченко Г.П.<sup>2</sup>, Анікусько М.Ф.<sup>2</sup>, Чешук В.Є.<sup>1</sup>, Захарцева Л.М.<sup>2</sup>, Григорук О.В.<sup>2</sup> ДОЦІЛЬНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ БІОПСІЇ ПОГРАНИЧНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ АКСИЛЯРНОГО КОЛЕКТОРА У ХВОРИХ НА РАННІЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

1. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2. Київська міська онкологічна лікарня

ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ АКСИЛЯРНОГО КОЛЕКТОРА У ХВОРИХ НА РАННІЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ – В статті представлено огляд літератури результатів міжнародних досліджень, присвячених питанню доцільності та інформативності біопсії пограничних лімфовузлів у хворих на початковий рак грудної залози. Показано переваги методу, його інформативність та доцільність. Автори демонструють власні дослідження у 62 хворих, в яких також відмічено високу (97%) точність методу біопсії пограничних лімфовузлів. Зроблено висновок про доцільність біопсії сторожових лімфовузлів у хворих з T1N0M0 стадією раку грудної залози.

ADVISABILITY OF SENTINEL NODE BIOPSY FOR PREDICTING OF AXILLARY LYMPH NODE INVOLVEMENT AT EARLY BREAST CANCER – The literature review of international investigations of sentinel node biopsy advisability in patients with early breast cancer is presented in the article. The advantages, informativeness and advisability of this method are shown. Authors represent own data of investigations of sentinel node biopsy. The overall accuracy in 62 women in whom sentinel node status was compared with axillary node status was 97%. It was considered advisability of sentinel node biopsy in patients with T1N0M0 stage of breast cancer.

Діагностика ранніх стадій раку грудної залози завдяки широкому впровадженню скринінгу сьогодні складає понад 90% серед всіх хворих в більшості розвинених країн світу. В лікуванні ранніх стадій широко впроваджені органозберігаючі операції. Збереження молочної залози має косметичний та соціальний ефект, при цьому радикальність лікування доповнюється променевою терапією та хіміотерапією, і загальний результат не поступається ефекту при мастектомії.

Якість життя хворих на рак грудної залози в значній мірі погіршується післяопераційними ускладненнями, які виникають після пахової лімфаденектомії. Травматичність останньої ставить питання про доцільність її виконання при відсутності метастазів в аксиллярних лімфатичних вузлах. Але проблема полягає в тому, що без хірургічного втручання встановити справжній стан аксиллярного колектора максимально точно неможливо.

Сьогодні відомо, що при пухлинах грудної залози діаметром до 1 см метастази в пахових лімфовузлах зустрічаються в 10-30% випадків [1, 2], але стандартна пахова лімфаденектомія виконується рутинно в більшості центрів з лікувальною та діагностичною метою. Таким чином? в середньому близько 70-90% хворих отримують профілактичну лімфаденектомію при відсутності метастазів. Лікувальне значення пахової лімфаденектомії при відсутності метастазів у лімфатичних вузлах оцінити складно. В той же час точно встановити N0 статус лише інструментальними методами (мамографія, УЗД, МРТ, ПЕТ та пункційна біопсія) при початкових стадіях процесу складно.

У 15-35% хворих найбільш частими ускладненнями пахової лімфаденектомії є розвиток сером, лімфедми руки та контрактури плеча, інфікування рани, а також неврологічні розлади – парестезія, втрата чутливості шкіри на внутрішній поверхні плеча [3, 4, 5, 6].

Зважаючи на зменшення частоти метастатичного ураження аксиллярного колектора при ранніх стадіях раку грудної залози окремі автори рекомендують проводити часткову пахову лімфаденектомію, тобто видалення лише I рівня

лімфовузлів пахової порожнини [7]. Але в разі ураження метастазами лімфовузлів пахової ділянки така операція є нерадикальною і суперечить дослідженням, які показали важливість максимального видалення пахових лімфатичних вузлів, в яких можуть бути мікрометастази [8].

Концепція сторожового лімфовузла (Cabanas R.M., (1977), Morton D. L., (1992) полягає у визначенні першого лімфовузла на шляху відтоку лімфи від ураженого пухлинного органа, а відповідно і від пухлини, його стан свідчить про істинний стан в цілому колектора і лімфатичної системи. Понад десятиліття вивчається ефективність методики визначення сторожових лімфатичних вузлів при раку грудної залози, досліджуються і розробляються найбільш ефективні методики, вивчається їх практичне значення [9, 10, 11, 12, 13, 14]. І сьогодні цей метод рекомендується до застосування в центрах з достатнім досвідом і точним дотриманням методик проведення на високому рівні біопсії пограничних вузлів. За даними робіт фундаторів методу, частота хибнонегативних результатів складає до 3%. Ці дані отримані при зіставленні стану пограничного лімфовузла із мікроскопічним станом видалених аксиллярних лімфатичних вузлів.

Найбільш вивченими методами забарвлення і визначення сторожового лімфовузла є радіоізотопний метод (мічений технецієм <sup>99m</sup>Tc альбумін, колоїд) та метод забарвлення метиленовим синім. Частіше для більш точного визначення положення сторожового лімфовузла використовують одночасно два методи: радіоізотопний для встановлення проєкції вузла на шкірі і метиленовий синій для візуалізації цього ж вузла в рані.

Маркер вводять периареоллярно або перитуморально. Перитуморальне введення має за мету визначення току лімфи від зони молочної залози з пухлиною. Периареоллярне введення дозволяє встановити магістральний шлях відтоку лімфи від грудної залози і, як правило, пограничним вузлом є в обох випадках один і той же. Проте при перитуморальному введенні фармпрепаратів лімфовідтік може бути блокованим в судинах від пухлини і синька або ізотоп будуть попадати в метастатичний пограничний вузол гірше ніж це буде при периареоллярному введенні препаратів. Дану концепцію переваг периареоллярного шляху забарвлення пограничного лімфовузла підтвердили в рандомізованому дослідженні, яке мало за мету саме вивчення переваг того чи іншого методу (15). Не відмічено переваг радіоізотопного визначення сторожового лімфовузла перед визначенням за його допомогою метиленового синього (16). В той же час, потреба в спеціальних умовах та устаткуванні ускладнює методику визначення пограничного лімфовузла за допомогою радіоізотопних методів, що унеможливує широке застосування її в онкологічних закладах.

Через п'ять хвилин після введення лімфотропного маркера і легкого поверхневого масажу залози, виконують розтин шкіри в поперечному напрямку в паховій ділянці довжиною 2 см над проєкцією визначеного радіоізотопним датчиком пограничного лімфовузла. При використанні лише

метиленового синього розтин проводять по передньому краю росту волосся в паховій ямці, це емпірично встановлений найкращий доступ до сторожового лімфовузла (9). Видалений один або декілька забарвлених лімфатичних вузлів відправляють для гістологічного дослідження. Лімфовузол розтинають на дві половини. Одну половинку відкладають для проводки та підготовки парафінових блоків препаратів і гістологічного дослідження, з другої половини проводять термінове дослідження. Лімфовузол обробляють криогелем, виконують 3-4 зрізи з кожного вузла, забарвлюють гематоксилін-еозином і препарати вивчають на наявність метастазів. Результат готовий через 10-15 хвилин. Для більш точної діагностики мікрومتастазів використовують імуногістохімічне вивчення зрізів антитілами до цитоцератину.

Причиною хибнонегативних результатів стану сторожового лімфатичного вузла є існування стрибаючих метастазів які зустрічаються в 5% випадків. В таких випадках сторожовий вузол є негативним, проте в іншому вузлі можуть бути метастази.

Але, за статистикою, при рутинному дослідженні видалених пахових лімфатичних вузлів в 11-30% випадків може бути недооцінена метастатична картина (17, 18, 19). Це відповідно більший відсоток від хибнонегативних результатів оцінки сторожових лімфовузлів.

Велике значення мають результати рандомізованих досліджень, в яких порівнюються результати виживання хворих, післяопераційних ускладнень (серома, інфекція, лімфедема руки, контрактура плеча та ін.) після оцінки сторожових лімфовузлів з такими ж хворими, в яких біопсію не проводили, а застосовували стандартну аксиллярну лімфаденектомію (20).

В нашій клініці цей метод впроваджено протягом останніх двох років. Всього нами проведено 62 біопсії сторожових лімфатичних вузлів у хворих з T1N0-1M0 стадіями. З них 58 (93,5%) хворих були з T1N0M0 стадією і 4 (6,5%) хворих з T1N1M0. В двох випадках був хибнонегативний результат біопсії сторожового лімфатичного вузла, що становило 3%. Абсолютна точність методу біопсії сторожового лімфатичного вузла становила 97%.

Таким чином, ми можемо говорити про доцільність проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла у хворих, яким до операції встановлено T1N0M0 стадію.

Ми вдячні лікарю О. Івановій, нашій землячці, медичному директору багатопрофільного Центру здоров'я грудної залози в Чикаго, штат Іллінойс (США), за теоретичну та практичну підготовку проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів, яку вона забезпечила нам в клініці.

#### Література

1. Mustafa I.A., Cole B., Wanebo H.G. et al: The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer // Arch. Surg. – 1997. – Vol. 132. – P. 384-391.
2. Recht A., Houlihan M.H. Axillary lymph nodes and breast cancer: A review // Cancer. – 1995. – Vol. 76. – P. 1491-1512.
3. Kissin MW, Querci-Della-Rovere G., Easton D., Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer // Br. J. Surg. – 1986. – Vol. 73. – P. 580-584.

4. Aitken R.J., Gayes M.N., Rodger A., et al. Arm morbidity within a trial of mastectomy and either node sample with selective radiotherapy or axillary clearance // Br. J. Surg. – 1989. – Vol. 76. – P. 568-571.

5. Larson D., Weinstein M., Goldberg I., et al. Oedema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage 1-2 carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1986. – Vol. 12. – P. 1575-1582.

6. Liljegren G., Holmburg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer. Stage 1: Results from a randomised trial. Uppsala Orebro Breast Cancer Study Group // Eur. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33. – P. 193-199.

7. Dixon J.M., Dillon P., Anderson T.J., Chetty U. Axillary node sampling in breast cancer: an assessment of its efficacy // Breast. – 1998. – Vol. 7. – P. 206-208.

8. Sosa G.A., Diener-West M., Gusev Y., Choti M.A., Lange G.R., Dooley W.C., Zeiger M.A. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage 1 breast cancer // Ann. Surg. Oncol. – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 140-149.

9. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in breast cancer // Ann. Surg. – 1994. – Vol. 220. – P. 391-401.

10. Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C., et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer // JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P. 1818-1822.

11. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1864-1867.

12. Borgstein P.J., Pijpers R., Comans E.F., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 186. – P. 275-283.

13. Cox C.E., Pendas S., Cox J.M., et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer // Ann. Surg. 1998. – Vol. 227. – P. 645-653.

14. O'Hea B.J., Hill A.D.K., El-Shirbiny A.M., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 186. – P. 423-427.

15. Jean-Francois Rodier, Michel Velten, Marc Wilt, Pierre Martel, Gwanani Ferron, Yvonique Vaini-Elies, Hervé Mignotte, Alain Brûmond, Jean-Marc Classe, François Dravet, Thierry Routiot, Christine Tunon de Lara, Antoine Avril, Gérard Lorimier, Eric Fondrinier, Gilles Houvenaeghel, Sandrine Avigdor Prospective Multicentric Randomized Study Comparing Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer and Blue Dye for the Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Sparing Procedures: FRANSENODE Trial // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, № 24. – P. 3664-3669.

16. James Kollias, P. Grantley Gill, Barry E. Chatterton, Vivian E. Hall, Melissa A. Bochner, Brendon J. Coventry, Gelareh Farshid. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer // MJA. 1999. – Vol. 171. – P. 461-465.

17. Kollias J., Gill P.G., Chatterton B., et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeons, pathologists, nuclear physicians and radiologists in Australia and New Zealand // Aust. N. Z. J. Surg. – 1999.

18. Giuliano A.E., Dale P.S., Turner R.R., et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 222. – P. 387-399.

19. Hainsworth P.J., Tjandra J.J., Stillwell R.G., et al. Detection and significance of occult metastases in node negative breast cancer // Br. J. Surg. – 1993. – Vol. 80. – P. 459-463.

20. Anthony Lucci, Linda Mackie McCall, Peter D. Beitsch, Patrick W. Whitworth, Douglas S. Reintgen, Peter W. Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukumal Saha, Kelly K. Hunt, and Armando E. Giuliano. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011 // JCO. – 2007. – Vol. 25. – P. 3657-3663.

**Матюшина Н.М., Берзой А.А., Роша Л.Г., Бурлаченко В.П.  
ДОСВІД МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У РЕГІОНАРНІ  
ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ**

**Одеське обласне патологоанатомічне бюро**

ДОСВІД МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У РЕГІОНАРНІ ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ – Сучасні стандарти діагностики онкозахворювань зобов'язують морфологів проводити їх точну класифікацію за системою TNM (pTNM). Патологоанатомами Суворовського ПАВ ООПАБ спільно з хірургами обласної клінічної лікарні м.Одеси були впроваджені методики дослідження сторожового лімфовузла та макроскопічного виявлення непальпованих та невидимих лімфовузлів. Для виявлення сторожового лімфовузла використовувалась класична методика. Для виявлення непальпованих та невидимих лімфовузлів була впроваджена методика макроскопічного виявлення найдрібніших лімфовузлів за допомогою спеціального фіксуючого розчину.

Описаний фіксуючий розчин дозволяє підвищити кількість виявлених лімфовузлів у кожному випадку майже вдвічі, та додатково виявити кожний п'ятий метастаз раку молочної залози.

Кількість виявлених метастазів у лімфовузлах дозволяє більш точно проводити стадіювання процесу, що, в свою чергу, впливає на лікування, тривалість безрецидивного терміну та прогноз.

Методика виявлення дрібних, частково непальпованих та з частковим жировим заміщенням лімфовузлів за допомогою фіксуючого розчину може бути використана у роботі онкоморфологів при пухлинах будь-якої локалізації.

Використання методики сторожового лімфовузла дозволяє достовірно визначити групу хворих, яким можливо обмежити об'єм лімфаденектомії без погіршення якості діагностики та лікування захворювання.

ОПЫТ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ Современными стандартами диагностики онкозаболеваний обязуют морфологов проводить их точную классификацию по системе TNM (p TNM). Патологоанатомами Суворовского ПАО ООПАБ совместно с хирургами областной клинической больницы г. Одессы были внедрены методики исследования сторожового лимфоузла и макроскопического выявления непальпируемых и невидимых лимфоузлов. Для выявления сторожового лимфоузла использовалась классическая методика. Для выявления непальпируемых и невидимых лимфоузлов была внедрена методика макроскопического выявления самых мелких лимфоузлов с помощью специального фиксатора.

Описанный фиксирующий раствор разрешает повысить количество выявленных лимфоузлов в каждом случае почти вдвое, и дополнительно выявить каждый пятый метастаз рака молочной железы.

Количество выявленных метастазов в лимфоузлах разрешает более точно проводить стадирование процесса, что, в свою очередь, влияет на лечение, длительность безрецидивного периода и прогноз.

Методика выявления мелких, частично непальпируемых и с частичным жировым замещением лимфоузлов с помощью фиксирующего раствора может быть использована в работе онкоморфолога при опухолях любой локализации.

Использование методики сторожового лимфоузла позволяет достоверно определить группу больных, которым можно ограничить объем лимфаденэктомии без ухудшения качества диагностики и лечения заболевания.

EXPERIENCE OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER METASTASES INTO REGIONAL LYMPHATIC NODES – The contemporary standards of cancer diagnosis insist morphologists to determine their accurate classification by TNM (pTNM) system. The new methods of researching of "watch" lymph node were established by Odessa Regional Pathoanatomic bureau. The classical method of "watch" lymph node revealing has been used. For palpated or non-palpated nodes the special fixing solution has been used.

This solution helps to increase the quantity of lymph nodes revealing up to 50 %, and in addition – to reveal every fifth metastasis of breast cancer.

The quantity of metastasis revealing allows to regulate all the stages of process, which influences on the process of treatment, the duration of non-relapse period and prognosis.

The methodic of small, apparently non-palpated lymph nodes revealing with a help of fixing solution can be used in oncomorphologist routine work with other tumors.

**Ключові слова:** рак молочної залози, метастази, морфологічна діагностика.

**Key words:** breast's cancer, metastasis, morphologists method.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы, морфологическая диагностика.

**ВСТУП** Сучасні стандарти діагностики раку молочної залози зобов'язують хірургів і морфологів проводити їх точ-

ну класифікацію за системою TNM/pTNM [1, 2]. Важливе значення при цьому має маркування анатомічних груп лімфовузлів хірургами та виявлення морфологами всіх лімфатичних вузлів у операційному матеріалі.

Мета дослідження: оцінити діагностичні можливості виявлення метастазів в лімфовузлі у хворих на інвазивний рак молочної залози з використанням методики біопсії сторожового лімфовузла та способу візуалізації дрібних лімфовузлів спеціальним фіксуючим розчином.

Патологоанатомами Суворовського ПАВ ООПАБ разом із хірургами обласної клінічної лікарні м. Одеси за програмою АМЗС (Американський міжнародний Союз Охорони Здоров'я) з ранньої діагностики та скринінгу раку молочної залози були впроваджені методика біопсії сторожового лімфовузла та спосіб візуалізації в операційному макропрепараті непальпованих та невидимих лімфовузлів. Цей спосіб дозволяє виявляти лімфатичні вузли зі значним жировим заміщенням та дрібні лімфовузли розміром від 1 мм.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Матеріалом дослідження були гістологічні карти хворих на рак молочної залози за 2004-2006 рр. Методами дослідження були гістологічний і статистичний.

Для інтраопераційного виявлення сторожового лімфатичного вузла використовували методику маркування лімфатичних шляхів субареоларним введенням лімфотропного барвника Methylene blue dye. Після видалення сторожового лімфовузла виконували цитологічне дослідження мазків-відбитків зі зрізу лімфовузла (методика фарбування за Романовським-Гімзою), а потім проводили гістологічні дослідження.

Для макроскопічного виявлення непальпованих та невидимих лімфатичних вузлів в операційному матеріалі – жировій тканині аксиллярної та підключичної ділянок, застосовували спеціальний фіксуючий розчин [3]: спирт 95 ° – 1625 мл, ефір – 500 мл, оцтова кислота – 125 мл, формалін 4 % – 250 мл. Після осушення макропрепарату від надмірної рідини його повністю занурювали у виготовлений розчин. Час фіксації залежав від об'єму матеріалу (мінімально 2 год, оптимально до 24 год). Потім зафіксований матеріал ретельно промивали проточною водою. В результаті фіксації на фоні зеленуватого кольору жирової тканини візуалізувались яскраво-білі лімфатичні вузли.

Ці лімфовузли заливали в парафінові блоки для виготовлення мікропрепаратів з фарбуванням гематоксиліном і еозинам.

Дана методика була представлена у 2003 р. на VII Конгресі патологів України [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проаналізовано 65 випадків інвазивного раку молочної залози. У 62 хворих були виконані радикальні операції з лімфодисекцією: 27 органозберігаючих операції (у т.ч. 17 лампектомії та 10 квадрантєктомії) і 35 модифікованих мастектомій. У трьох пацієнток були виконані санітарні операції.

Гістологічно були діагностовані: часточковий інфільтративний рак (5 хворих), протоковий інвазивний рак (43), часточково-протоковий інвазивний рак (10), слизепродукуюча аденокарцинома (3), медулярний рак (1), злоскісна філоїдна пухлина (2), недиференційована плеоморфна саркома (1). Як фонова патологія були виявлені: фіброзно-кістозна мастопатія у 38 хворих (у т.ч. з атиповою гіперплазією епітелію – у 8), вузловий фіброаденоматоз (7), фіброаденома (3), внутрішньопротокові папіломи (5 хворих).

Лімфатичні вузли були досліджені у 64 хворих із 65, в



однієї хворі після санітарної ампутації молочної залози лімфовузла не було виявлено.

Всього морфологічно досліджено 487 лімфовузлів. З них метастази були виявлені у 51 лімфовузлі (10,5 %), тобто у кожному десятому. В середньому досліджено 7,6 лімфовузла на одного хворого. Метастази були виявлені у 30 хворих (46,9 %). При цьому у кожному випадку були виявлені дрібні та зі значним жировим заміщенням лімфовузла за допомогою описаної методики. За допомогою методики фіксуючого розчину додатково виявлено 229 лімфовузлів – 47% від загальної кількості виявлених. Серед них метастатичне ураження зафіксоване у 11 хворих – 21,6 % від усіх випадків виявлення метастатичного ураження лімфовузлів.

Біопсія сторожового лімфовузла проведена у 21 пацієнтки, у тому числі в 11 у період освоєння методики (тоді біопсія завжди доповнювалась лимфаденектомією) та у 10 хворих як самостійна процедура. Відсутність забарвлення лімфовузлів було відмічено в 5 випадках (в період освоєння методики). Число видалених лімфовузлів було від 1 до 5. Метастази в сторожових лімфовузлах виявлені у 9 хворих, у тому числі у 7 інтраопераційно (цитологічно) та у 2-х при гістологічному дослідженні. Усім цим 9 хворим була виконана аксиллярна лімфаденектомія (видалено від 4 до 20 лімфовузлів). Із них лише у 4 хворих були діагностовані метастази в аксиллярні лімфовузли, а у 5 хворих уражені були лише «сторожові» лімфовузли.

Цей факт свідчить про адекватний відбір хворих для застосування даної методики. У 7 хворих ураження сторо-

жових лімфовузлів не виявлено, що дозволило уникнути розширення об'єму операції до лімфаденектомії (що знижує цим самим ризик інфекційних ускладнень, лімфостазу) та прискорити період реабілітації хворих.

**Висновки.** Застосування методики біопсії сторожового лімфовузла дозволяє визначити групу хворих, яким можна обмежити об'єм лімфаденектомії не погіршуючи якості діагностики та лікування захворювання.

Використання спеціального фіксуючого розчину дозволяє майже вдвічі підвищити число виявлених лімфатичних вузлів в операційному матеріалі та додатково діагностувати метастази раку молочної залози.

Число виявлених метастазів у лімфовузлах дозволяє більш точно проводити стадіювання процесу, що, в свою чергу, суттєво впливає на тактику лікування, тривалість безрецидивного виживання та прогноз захворювання.

#### Література

1. TNM classification of malignant tumours. Sixth Edition / edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind. – Wiley-Liss, 2002. – 239 p.
2. Varghese P., Mostafa A., Abdel-Rahman A.T. et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localization in early breast cancer // European Journal of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 33, N.2. – P. 147–152.
3. Рац. пропозиція № 3478 від 02.12.2002: Спосіб виявлення лімфатичних вузлів в жировій клітковині за допомогою модифікованого фіксуючого розчину буена // Матюшина Н.М., Середа В.В., Бурлаченко В.П., Ткаченко Т.М. – Одеське обласне патологоанатомічне бюро. Одеська облдержадміністрація.
4. Матеріали VII Конгресу патологів України. – Київ, 2003. – С. 411.

### Володько Н.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б., Барилка В.А., Біронт Н.В. ЕКСПРЕСІЯ ЦИТОКІНІВ ЧНП, ТФР-β ТА ГЛУТАТІОНУ В ЗРАЗКАХ РАКУ ЯЄЧНИКІВ, КЛІНІЧНО ЧУТЛИВИХ АБО РЕЗИСТЕНТНИХ ДО ДІЇ ЦИСПЛАТИНУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський національний університет ім. Івана Франка

ЕКСПРЕСІЯ ЦИТОКІНІВ ЧНП, ТФР-β ТА ГЛУТАТІОНУ В ЗРАЗКАХ РАКУ ЯЄЧНИКІВ, КЛІНІЧНО ЧУТЛИВИХ АБО РЕЗИСТЕНТНИХ ДО ДІЇ ЦИСПЛАТИНУ – Резистентність злоякісних пухлин яєчника до цисплатину перешкоджає успішному лікуванню хворих. Досліджено низку механізмів, які спричиняють множинну хіміорезистентність (ХР) пухлинних клітин, а саме: 1) функціонування систем зворотного транспорту ліків з клітини; 2) внутрішньоклітинна детоксикація цитостатика; 3) підвищена активність ДНК-репараз; 4) порушення генетичних систем запуску апоптозу тощо. Проте не лише внутрішньоклітинні реакції та взаємодії ведуть до формування ХР. Компоненти клітинного мікрооточення можуть відігравати важливу роль в процесі формування ХР, сприяючи виживанню пухлинних клітин, що зазнали цитотоксичного впливу. У мікродовкіллі раку яєчника (РЯ) виявлено низку біологічно активних речовин, а саме металопроїнази, ЧНП, ЕФР, ТФР-α, ТФР-β, ІЛ-1, М-КСФ тощо. Серед згаданих субстанцій ЧНП та ТФР-β є відомими індукторами апоптозу. Водночас вони можуть сприяти пухлинному прогресуванню. Метою нашого дослідження було вивчення зв'язку між рівнями експресії цитокінів ЧНП та ТФР-β у пухлинних зразках РЯ та клінічною відповіддю пухлини на хіміотерапію (ХТ) цисплатином. Чутливими до ХТ вважали РЯ, які не проявляли ознак прогресування протягом 12 місяців після завершення комбінованого лікування. Ми дослідили концентрації ЧНП в супернатантах первинних пухлинних культур 110 хворих на РЯ біологічним методом із застосуванням чутливої до ЧНП культури клітин трансформованих мишачих фібробластів L-929 та концентрацію ТФР-β біологічним методом з використанням чутливої до ТФР-β культури ССL - 64 епітелію легень норки. В зразках пухлин, чутливих та резистентних до ХТ, визначали також рівень глутатіону. В супернатантах первинних культур РЯ, клінічно резистентних до хіміотерапії, виявлено вірогідно вищі рівні ЧНП - 0,79 ± 0,13 нг/мл порівняно з супернатантами пухлин, чутливих ХТ - 0,35 ± 0,084 нг/мл (P < 0,05). Експресія ТФР-β у зразках клінічно чутливих та резистентних до ХТ пухлин також відрізнялась, і була, навпаки, більш вираженою в групі

чутливих до ХТ пухлин - 4,6 ± 1,2 нг/мл та знижувалась у групі резистентних до ХТ пухлин - 3,76 ± 0,9 нг/мл. Рівень експресії ЧНП в РЯ після проведення 3-ох циклів передопераційної ХТ виявився вищим - 0,54 ± 0,12 нг/мл, порівняно з відповідним показником в зразках РЯ, отриманих відразу після хірургічного лікування - 0,31 ± 0,08 нг/мл. У зразках первинно оперованих РЯ рівень ТФР-β становив 5,45 ± 0,91 нг/мл, а у хворих після ХТ і операції - 3,72 ± 1,2 нг/мл. У зразках пухлин клінічно резистентних до хіміотерапії виявлено вищі рівні глутатіону, проте зв'язку з рівнем експресії ЧНП та ТФР-β не встановлено. Отримані нами результати щодо ролі ЧНП у підтримці резистентності РЯ до ХТ роблять привабливим використання інгібіторів ЧНП з метою профілактики формування резистентності РЯ до цисплатину.

ЕКСПРЕСІЯ ЦИТОКІНІВ ЧНП, ТФР-β ТА ГЛУТАТІОНУ В ОБРАЗЦАХ РАКА ЯЄЧНИКІВ, КЛІНІЧЕСКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНЫХ К ДЕЙСТВИЮ ЦИСПЛАТИНА – Резистентность злокачественных опухолей яєчника к цисплатину препятствует успешному лечению больных. Исследован ряд механизмов, которые способствуют формированию множественной лекарственной резистентности опухолевых клеток, а именно 1) функционирование систем обратного транспорта цитостатика из клетки; 2) внутриклеточная детоксикация цитостатика; 3) повышенная активность ДНК-репараз; 4) нарушения в генетических системах запуска апоптоза и другие. Не только внутриклеточные реактив и взаимодействия приводят к формированию хіміорезистентности (ХР). Компоненты опухолевого микроокружения могут играть важную роль в этом процессе, способствуя выживанию опухолевых клеток, подвергшихся цитотоксическому воздействию. В микроокружении рака яєчника (РЯ) выявлен ряд биологически активных веществ, а именно металопроїназы, ФНО, ЕФР, ТФР-α, ТФР-β, ІЛ-1, М-КСФ и другие. Среди названных субстанцій ФНО и ТФР-β известны как индукторы апоптоза. В то же время они могут способствовать прогрессированию опухоли. Целью нашего исследования был анализ уровней экспресии ФНО и ТФР в в зависимости от клинического ответа опухоли на химиотерапию (ХТ).

Чувствительными к ХТ считали случаи, в которых не выявлено признаков опухолевой прогрессии в течение 12 месяцев после окончания комбинированного лечения.

Исследованы концентрации ФНО в супернатантах первичных опухолевых культур от 110 больных РЯ биологическим методом с использованием чувствительной к ФНО культуры клеток трансформированных мышечных фибробластов L-929. Концентрации ТФР в определялись также биологическим методом с использованием чувствительной культуры эпителия легких норки ССЛ – 64. В чувствительных и резистентных к ХТ опухолях определяли уровень глутатиона.

В супернатантах первичных культур РЯ, клинически резистентных к ХТ, уровни ФНО были достоверно выше  $0,79 \pm 0,13$  нг/мл, по сравнению с чувствительными к химиотерапии (ЧТ) опухолями  $0,35 \pm 0,084$  нг/мл ( $P < 0,05$ ). Экспрессия ТФР в РЯ также отличалась в зависимости от ответа опухоли на ХТ и была более выраженной в группе чувствительных опухолей  $4,6 \pm 1,2$  нг/мл, снижаясь в группе резистентных к ХТ опухолей  $3,76 \pm 0,9$  нг/мл.

Уровень экспрессии ФНО в РЯ после проведения 3-х циклов дооперационной ХТ был выше  $-0,54 \pm 0,12$  нг/мл, по сравнению с соответствующим показателем в опухолевых образцах, полученных только после хирургического лечения  $-0,31 \pm 0,08$  нг/мл. В первично прооперированных РЯ уровень ТФР-β составлял  $5,45 \pm 0,91$  нг/мл, а у больных после ХТ и операции  $-3,72 \pm 1,2$  нг/мл. Содержание внутриклеточного глутатиона в РЯ, резистентных к химиотерапии было выше, чем у чувствительных. Тем не менее, связь этого показателя с уровнем экспрессии ФНО и ТФР-β не установлена. Полученные нами данные свидетельствуют о возможном участии ФНО в формировании резистентности РЯ к ХТ и являются обоснованием для использования ингибиторов ФНО у больных РЯ с целью профилактики ХР опухолевых клеток к цисплатину.

EXPRESSION OF CYTOKINES TNF, TGF-β AND GLUTATHIONE IN OVARIAN CANCER SAMPLES WITH CLINICAL SENSITIVITY OR RESISTANCE TO CISPLATIN – Cisplatin is widely used in ovarian cancer (OC) chemotherapy. However, its clinical effectiveness is often limited by development of resistance. Several mechanisms have been described for tumor resistance to cisplatin. They include reduced drug uptake, increased cellular thiol levels and increased DNA-reparases etc.

Some evidences support the role of the tumor microenvironment in conferring of drug resistance. The OC tumor microenvironment consists of metalloproteinases, EGF, M-CGF, TNF, TGF-α, TGF-β etc. TNF and TGF b are well-known inducers of apoptosis, but sometimes they can support tumor progression. Their role in the OC chemoresistance formation is not clear. The objective of the study was to evaluate the expression of TNF and TGFβ in 24-hours primary cultures obtained from ovarian carcinomas depending on tumor sensitivity to cisplatin. The analysis of TNF and TGF-β expression was performed on the material of 110 OC patients. All patients underwent combined therapy (cytoreductive surgery and chemotherapy). The tumor was considered chemosensitive, if there was no the evidences of tumor progression during 12 months after the last chemotherapy and chemoresistant, if the signs of relapse were found. Primary cultures of OC were prepared by enzyme disaggregation immediately after operation. TNF levels in conditional media were detected by bioassay using sensitive mice fibroblast cell line L-929. TGFβ expression was detected by bioassay too by measuring of growth inhibition of sensitive mink lung cell line CCL 64. Intracellular glutathione levels were measured in some chemosensitive and chemoresistant tumor samples.

The TNF levels in supernatants of chemoresistant OC were higher  $-0,79 \pm 0,13$  ng/ml as compared to chemosensitive ones  $-0,35 \pm 0,084$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). In contrast, the higher TGFβ expression was revealed in chemosensitive tumors  $-4,6 \pm 1,2$  ng/ml as compared to chemoresistant ones  $-3,76 \pm 0,91$  ng/ml. But the difference was not statistically significant.

The augmentation of TNF production in the tumor conditional media after 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy have been found ( $0,31 \pm 0,08$  ng/ml in supernatants of tumors after surgery and  $0,54 \pm 0,12$  ng/ml in supernatants of tumors after preoperative chemotherapy and cytoreductive surgery). The trend to lower expression of TGFβ after neoadjuvant chemotherapy in OC was revealed ( $5,45 \pm 0,91$  ng/ml and  $3,72 \pm 1,2$  ng/ml correspondingly).

The higher intracellular levels of glutathione were higher in chemoresistant tumors than in chemosensitive OC. However, there was no correlation with glutathione and TNF, TGFβ expression.

**Ключові слова:** резистентність до хіміотерапії, рак яєчника, цисплатин, пухлинне мікрооточення, ЧНП, ТФР-β, глутатіон.

**Ключевые слова:** резистентность к химиотерапии, рак яичника, цисплатин, опухолевое микроокружение, ФНО, ТФР-β, глутатион.

**Key words:** chemoresistance, cisplatin, ovarian carcinoma, tumor microenvironment, TNF, TGF-β, glutathione.

**ВСТУП** Резистентність пухлин до цитостатиків залишається непереборною перешкодою на шляху успішного лікування онкохворих. За даними Американського протирако-

вого товариства, резистентність до цитостатиків відмічається у 50% хворих з вперше виявленими злоякісними захворюваннями, а у 49% випадків резистентність з'являється в процесі лікування хіміопрепаратами [1]. Інтенсивні дослідження цієї злободенної проблеми дозволили вирізнити кілька кардинальних механізмів, які спричиняють множинну хіміорезистентність (ХР) пухлинних клітин, а саме: функціонування систем зворотнього транспорту ліків з клітини; внутрішньоклітинна детоксикація цитостатика; підвищена активність ДНК-репараз; порушення генетичних систем запуску апоптозу тощо [2, 3, 4].

Успіх хіміотерапевтичного лікування онкогінекологічних хворих, зокрема хворих на рак яєчника (РЯ) залежить від чутливості пухлини до препаратів платини і таксанів як першої лінії хіміотерапії [5, 6]. Очевидно, що резистентність клітин РЯ до похідних платини є результатом дії кількох незалежних механізмів. З одного боку це механізми, що запобігають потраплянню похідних платини до ядра клітини та зв'язування з ДНК, відмінюючи таким чином їх протипухлинну дію. Серед механізмів ХР, найчастіше згадуваних в літературі, є внутрішньоклітинна детоксикація, зумовлена підвищенням рівнем в цитоплазмі клітин РЯ тіоловмісних сполук (глутатіону, металотіонінів). Заміщення тіолових груп платиною інактивує більшість платинових сполук [7]. Не менш важливим є вплив білків, які функціонують як енергозалежні помпи, здійснюючи транспорт ліків з клітини проти градієнта концентрації. Серед них відомі Р-глікопротеїн, MDP-2(multidrug resistance protein-2), активний транспортер CTR-1 [8].

Інші механізми ХР реалізуються в ядрах ракових клітин після утворення сполук платини-ДНК, попереджуючи індукцію клітинної смерті. Серед них посилення репаративних процесів ДНК, підвищення опірності клітин до пошкоджень ДНК і, нарешті, порушення систем запуску апоптозу [3]. Зв'язані з платиною ділянки ДНК можуть видалятися білками, що розпізнають пошкодження (damage recognition proteins). Докази функціонування цього механізму отримані в системах *in vitro* [9] та в пацієнтів із РЯ [10]. Важливим механізмом ХР до похідних платини є порушення функції гена Р-53. Мутації цього гена – індуктора апоптозу, спостерігають у 50-70% пацієнтів із РЯ [11]. Порушення функціонального стану інших сигнальних молекул, що залучені до індукції апоптозу можуть зумовити хеморезистентність до похідних платини [12].

Проте не лише внутрішньоклітинні реакції та взаємодії призводять до формування ХР. Не можна оминати увагою роль клітинного мікрооточення у процесі формування ХР. На останню може впливати ступінь мікроваскуляризації. Крім того, численні сигнали, що беруть участь в регуляції проліферації та міжклітинних взаємодіях, можуть модифікувати відомі механізми ХР та формувати незалежні нові умови, що сприятимуть виживанню клітин РЯ після впливу на них цитостатиків. У мікродовкіллі раку яєчників виявлено низку біологічно активних речовин, а саме металопротеїнази, ЧНП, ЕФР, ТФР α, ТФР-β, ІЛ-1, М-КСФ тощо [13]. Серед згаданих субстанцій ЧНП та ТФР-β є відомими індукторами апоптозу. Саме їх присутність в пухлинному мікрооточенні може впливати на апоптоз, індукований цитостатиками, а відповідно й на кінцеву реалізацію їх протипухлинної дії *in situ*.

Саме тому метою нашого дослідження було вивчення зв'язку між рівнями експресії цитокінів ЧНП та ТФР-β у пухлинних зразках раку яєчника та клінічною відповіддю пухлини на хіміотерапію цисплатином.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проаналізовано матеріал від 110 пацієнок з РЯ, що отримували комбіноване лікування з 1999 по 2003 рр. на базі гінекологічного відділу ЛДОРЛДЦ. Середній вік пацієнок становив 58,2 роки, причому наймолодшій пацієнтці було 42 роки, а найстаршій – 70. Після хірургічного стадіювання перша стадія РЯ за

класифікацією FIGO була виявлена у 6 хворих (5%), II – у 19 хворих (17%), III – у 74 хворих (68%), IV – у 11 (10%) пацієнток. За гістологічною будовою пухлини яєчника поділялись наступним чином: серозно-папілярні карциноми – 36 (33%), низькодиференційованих карцином було 32 (29%), серозних аденокарцином 27 (25%), псевдомуцинозних аденокарцином 15 (12%).

Циторедуктивні операції були виконані 49 хворим, відтак проведено 5-6 циклів хіміотерапії за протоколом CP (циклофосфан – 750мг/м<sup>2</sup>, цисплатин – 75мг/м<sup>2</sup>). 61 пацієнтка отримала передопераційну неoad'ювантну хіміотерапію (три цикли CP), відтак було проведено циторедукцію з подальшою хіміотерапією.

У досліджуваній групі хворих проведено аналіз тривалості безрецидивного періоду з метою розподілу пацієнтів на клінічно чутливих і резистентних до проведеної хіміотерапії. Чутливими до використаної схеми хіміотерапії вважали пухлинні процеси, які не проявляли ознак рецидивування протягом 12 місяців після закінчення останнього циклу хіміотерапії. Пухлини, що рецидивували протягом 12 місяців після закінчення лікування вважали резистентними до хіміотерапії. Серед 61 хворих, що отримували неoad'ювантну хіміотерапію з подальшим комбінованим лікуванням у 30 не виявлено ознак рецидивування протягом року після закінчення лікування (група клінічно чутливих до хіміотерапії пухлинних процесів). Решту 31 РЯ вважали клінічно резистентними до хіміотерапії, оскільки в цих випадках було виявлено ознаки прогресування хвороби протягом 12 місяців.

**Отримання первинних пухлинних культур РЯ (13).** Забір пухлинного матеріалу проводився безпосередньо в операційній у стерильних умовах. У стерильний флакон об'ємом 50 мл наливали 20 мл середовища RPMI-1640 в нього поміщали пухлинний зразок розміром близько 1 см<sup>3</sup> та протягом 5 хвилин транспортували його в лабораторію. У лабораторії в стерильних умовах тканину перенесли у пластикову чашку Петрі (d=9 см), наповнену 5-6 мл свіжого середовища RPMI-1640 з гентаміцином. При потребі тканину очищали від жиру і ділянок некрозу. Після цього ножичками або лезом подрібнювали тканину на фрагменти 1-2 мм<sup>3</sup>, що збільшувало площу контакту тканини з розчином ферментів. Розчин, в якому проводилося подрібнювання, зливали, після чого додавали свіжий RPMI-1640 з гентаміцином.

Наступним етапом була ферментативна дезагрегація тканини на магнітному змішувачі у суміші ферментів, яка містила 0,02% розчин колагенази (Worthington, USA) у ФСБ та розчин ДНКаз (Worthington, USA) з концентрацією 3 мкг/мл ФСБ, рН 7,2 при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Після цього суспензію клітин фільтрували через капроновий фільтр у конічні стерильні силіконовані пробірки об'ємом 10 мл. Профільтровану суспензію центрифугували при 1000 об/хв протягом 3 хвилини. Надосадну рідину зливали у склянку з подрібненою пухлинною тканиною і повторювали дезагрегацію на магнітному змішувачі, а одержаний клітинний осад ресуспендували в середовищі RPMI-1640, що містило 200 мкг/мл гентаміцину, 20% бичачої сироватки (Sigma), 25 мМ HEPES (Sigma) в об'ємі 5 мл і знову центрифугували при 1000 об/хв протягом 3 хвилин. Дане промивання розраховане на блокаду ферментативної активності коктейлю. Надосад зливали, а клітини тричі промивали у 10 мл ФСБ у вказаному режимі. Ресуспендували в повному середовищі RPMI-1640,

що містило 200 мкг/мл гентаміцину, 10% телячої ембріональної сироватки (Sigma) (TEC), 25 мМ HEPES (Sigma).

Життєздатність клітин підраховували в камері Горяєва у присутності 0,1% водного розчину трипанового синього. Для роботи використовували суспензії клітин, життєздатність яких перевищувала 80%. Вихід клітин після дезагрегації залежав від щільності строми пухлини та її первинної життєздатності.

Першу порцію клітин, отриманих після ферментативної дезагрегації, рідко використовували для роботи, оскільки в ній переважно виявляється багато мертвих клітин. Наступні порції було використано для одержання первинних культур. Отримані пухлинні клітини в концентрації 500 тис/мл середовища RPMI-1640 інкубували в пластиковому або скляному культуральному посуді (найчастіше клітини висівали у пластикові культуральні чашки Costar, d=5 см). Час інкубації складав 24 години у вологій камері, в атмосфері CO<sub>2</sub> при 37°C.

Після інкубації супернатанти зливали у конічні пробірки і центрифугували 7 хвилин при 1000 об/хв. Надосад зливали у пластикові пробірки і зберігали при -30 °C до визначення активності цитокінів.

**Визначення активності ЧНП** проводилося біологічним методом з використанням чутливих до ЧНП культури клітин трансформованих мишачих фібробластів L-929 (13).

**Визначення активності ТФР-β** проводили біологічним методом з використанням чутливої до ТФР-β культури CCL-64 епітелію легень норки (Mv1Lu; American Type Culture Collection, Rockville, Md.) (13).

**Визначення вмісту відновленого глутатіону в біоптатах пухлин яєчника.** Тканину пухлини подрібнювали на холоді, гомогенізували протягом 30 в 0,04 М трис-НСІ-буфері (рН 7,4) у співвідношенні 1:4 та центрифугували 30 хв при 1,5 тис. об/хв при 4°C. У надосадовій рідині визначали вміст відновленого глутатіону на спектрофотометрі "Beckman D-650" при 412 нм за кольоровою реакцією його з 5,5-дітіо-біс(2-нітробензойною кислотою) - реактивом Елмана. Вміст GSH розраховували у мкмоль/г тканини. Дослід ставили у триплетах. У роботі використовували реактиви фірми "Sigma" [13]. Достовірність різниці досліджених параметрів обраховувалася за критерієм Ст'юдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз рівнів ЧНП в супернатантах пухлин у групах хворих, первинно прооперованих, та у хворих з передопераційною ХТ не виявив суттєвої різниці. Концентрації ЧНП становили відповідно 0,51±0,9 нг/мл та 0,54 ±0,12 нг/мл. Проте при дослідженні зразків з однаковим поширенням раку (III-IV ст., FIGO) виявилось, що рівень ЧНП у зразках після ХТ є істотно вищим і становить 0,54±0,12 нг/мл, проти 0,31±0,08 нг/мл у первинно прооперованих (p<0,05). Між концентрацією ТФР-в у супернатантах пухлин хворих, первинно оперованих, та з неoad'ювантною ХТ виявлено обернений зв'язок, а саме – при поширеному РЯ у первинно оперованих активність ТФР-в становила 5,45±0,91 нг/мл, а у хворих після ХТ і операції – 3,72±1,2 нг/мл (табл. 1).

Аналіз тривалості безрецидивного періоду дозволив розподілити пацієнтів групи клінічно чутливих і резистентних до проведеної хіміотерапії. Особливий акцент було зроблено на групу з 61 хворої, котрі отримали передопераційну ХТ. Слід зазначити, що в більшості з них об'єктивно (за даними УЗО, бімануально) визначався позитивний ефект

**Таблиця 1. Рівні ЧНП та ТФР β у супернатантах первинних культур хворих з поширеним раком яєчника (III-IV ст., FIGO) первинно оперованих та після неoad'ювантної хіміотерапії та операції**

Показник	Хірургічне лікування (n=49)	Неoad'ювантна ХТ + хірургічне лікування (n=61)
ТФР-в (нг/мл)	5,45 ±0,91	3,72 ±1,2
ЧНП (нг/мл)	0,31 ± 0,08	0,54 ±0,12

P < 0,05 (для ЧНП)

від проведеного лікування, що дозволило виконати хірургічне втручання у 50 з 61 пацієнки. Тобто, первинно 82% хворих демонстрували відповідь на ХТ. Проте у 25 хворих (40 %) з досліджуваної групи було виявлено рецидиви раку протягом 12 місяців після закінчення лікування, що вважається клінічною ознакою хіміорезистентності.

З іншого боку, серед 11 хворих, які не відповідали на неoad'ювантну ХТ, після комбінованого лікування в 5-ти не було виявлено ознак прогресування хвороби, що дозволило включити дані випадки в групу клінічно чутливих до ХТ.

При аналізі рівнів ЧНП та ТФР-β у групах клінічно резистентних і чутливих до ХТ, виявлено ще більшу різницю між рівнями експресії ЧНП. Концентрація ЧНП в супернатантах пухлин, клінічно резистентних до хіміотерапії, була високою і сягала майже 0,8 нг/мл. В групі клінічно чутливих до ХТ пухлин відповідний показник був значно нижчим - 0,35±0,08 нг/мл.

Експресія ТФР-β у зразках клінічно чутливих та резистентних до ХТ пухлин також відрізнялась, і була більш вираженою в групі чутливих до ХТ пухлин - 4,6±1,2 нг/мл та знижувалась у групі резистентних до ХТ пухлин - 3,76±0,9 нг/мл (табл. 2).

Рівень глутатіону на ранніх стадіях РЯ виявився вірогідно вищим -2,5±0,52 мкмоль/г тк. На поширених стадіях раку він мав тенденцію до зниження - 1,34 ± 0,5 нкмоль/г тк. Така динаміка спостерігалась у групі первинно оперованих хворих.

Передопераційна ХТ призводила до незначного зниження внутрішньоклітинного рівня глутатіону - 0,94 ± 0,47 мкмоль/г тк. У хворих, що відповідали на неoad'ювантну ХТ виявлено тенденцію до зниження внутрішньоклітинного глутатіону до 0,65 ± 0,35 мкмоль/г тк проти 1,3 ± 0,51 мкмоль/г тк у групі без ефекту неoad'ювантної ХТ. Подібна різниця, правда дещо менш виражена, виявлена в групі клінічно чутливих і резистентних пухлин. Можливо, це пов'язано з невеликою кількістю спостережень. Зв'язку між рівнем цитокінів та внутрішньоклітинним глутатіоном не виявили (табл. 3).

Отримані нами результати, а саме: вищі рівні ЧНП в зразках РЯ, клінічно резистентних до дії цисплатину, нашоують на думку про можливу роль цього цитокіну як фактора виживання ракових клітин, що зазнали токсичного впливу. За даними Cuello et al. [4], резистентні до цисплатину РЯ є також нечутливими до проапоптотичного впливу ЧНП. Нагадаємо, що до факторів виживання відносять низку

**Таблиця 2. Концентрації ЧНП та ТФР β у супернатантах первинних культур раку яєчника хворих, клінічно чутливих і резистентних до ХТ**

Показник	Пухлини, клінічно чутливі до ХТ (n = 30)	Пухлини, клінічно резистентні до ХТ (n =31)
ТФРβ ( нг/мл)	4,61 ± 0,82	3,76 ± 0,54
ЧНП (нг/мл)	0,35 ±0,08	0,79 ±0,13

P<0,05 (для ЧНП)

**Табл. 3. Рівень глутатіону у хворих на рак яєчника**

Характеристика груп	Число хворих	Концентрація GSH (мкмоль\г тк)
Позитивна відповідь на неoad'ювантну ХТ	9	0,65 ± 0,35
Відсутня відповідь на неoad'ювантну ХТ	5	1,3 ±0,51
Клінічно чутлива до ХТ	8	0,92 ± 0,27
Клінічно резистентна до ХТ	6	1,2 ±0,42

білків, які сприяють блокаді проапоптотичних стимулів. Зокрема, це білки сімейства IAP, котрі вперше були виявлені у *basilovirus*. Родина IAP людини включає Хіар, Ніар-1.-2, Ніар, сурвівін (*surviving*), лівін (*livin*) (14). Функціонування цих білків захищає клітину від невластивої їй смерті. У чутливих до хіміотерапії пухлинах рівень експресії Хіар знижується під впливом цисплатину. Резистентні клітини подібної відповіді не демонструють. Попередніми дослідженнями в експерименті встановлено, що ЧНП може модифікувати експресію білків, які зумовлюють резистентність клітини до DDP (цисплатину). Клінічних доказів участі ЧНП у формуванні резистентності до ХТ недостатньо. Отримані нами дані частково заповнюють цю прогалину

У тканинах РЯ виявлено також різну експресію ТФР-β. У супернатантах пухлинних культур після неoad'ювантної ХТ рівень ТФР-β виявився нижчим, ніж у пухлинах без попередньої хіміотерапії. Нижчі концентрації цитокіну виявили і у клінічно резистентних до ХТ РЯ. Наші дані дещо суперечать результатам експериментальних досліджень про перехресну резистентність пухлинних клітинних ліній до рістінгуючого впливу ТФР-β та до цитотоксичної дії цисплатину [16].

Результати щодо вмісту глутатіону в зразках пухлин, клінічно резистентних до ХТ, підтверджують роль системи глутатіону в розвитку стійкості РЯ до цисплатину [15, 12]. Зокрема, високі концентрації GSH і / або ферменту, який кон'югує глутатіон з платиною - глутатіон-S- трансферази

- є однією з причин хіміорезистентності пухлин яєчника. Проте зв'язок між концентрацією внутрішньоклітинного GSH та рівнем експресії цитокінів ЧНП та ТФР-β виявився статистично невірогідним. Очевидно, дані механізми функціонують незалежно.

**ВИСНОВКИ.** Зростання експресії ЧНП та нижчі рівні експресії ТФР-β виявлено в зразках раку яєчників, які клінічно проявили себе як резистентні до хіміотерапії. У супернатантах первинних культур РЯ після проведення 3-х циклів хіміотерапії виявлено зростання рівня ЧНП поряд зі зменшенням ТФР-β, порівняно з концентрацією цитокінів в супернатантах пухлинних культур після хірургічного лікування.

У зразках пухлин, клінічно резистентних до хіміотерапії, виявлено вищі рівні глутатіону, проте зв'язку з рівнем експресії ЧНП та ТФР-β не встановлено.

Отримані нами результати щодо ролі ЧНП у підтримці резистентності РЯ до ХТ роблять привабливим використання інгібіторів ЧНП з метою профілактики формування резистентності РЯ до цисплатину.

**Література**

1. Landis S.H., Murrey T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 1999. CA // Cancer J. Clin. - 1999. - V. 49. - P. 8-31.
2. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. Современные взгляды формирования лекарственной устойчивости опухолей // Онкология - 2000. -Т.2.-№1-2.-С.11-15.
3. Kelland L.R. Preclinical perspectives on platinum resistance // Drugs. - 2000. -V. 59, (Suppl. 4). - P. 1-8.

4. Cuello M., Effenberg S.A., Nau M.M., Lipkowitz S. Synergistic induction of apoptosis by the combination of TRAIL and chemotherapy in chemoresistant ovarian cancer cells // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – V. 81, № 3. – P. 380-390.
5. Горбунова В.А., Хохлова С.В., Бесова Н.С. и др. Эффективность и токсичность комбинации таксотер и цисплатин в первой линии химиотерапии у больных распространенным раком яичников // *Вопр. онкол.* – 2001. – Т. 47, №5. – С.1-6.
6. Воробьева Л.И., Доценко Ю.С., Винницкая А.Б. и др. Фармакотерапия злокачественных опухолей женских гениталий // *Фармакол. вісник.* – 2000. – №1. – С.59-63.
7. Piccart M.J., Lamb H., Vermorken J.B. Current and future potential roles of platinum drugs in treatment of ovarian cancer // *Annals of Oncology.* – 2001. – V. 12. – P. 1195-1203.
8. Samimi G., Safaei R., Katano K. et al. Increased expression of copper efflux transporter ATP7A mediates resistance to cisplatin, carboplatin, oxaliplatin in ovarian cancer cells // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10. – P. 4661-4669.
9. O'Neill C.F., Koberle B., Masters J.R.W., Kelland L.R. Gene-specific repair of Pt/DNA lesion and induction of apoptosis by the oral platinum drug JM216 in three human adenocarcinoma cell lines sensitive and resistance to cisplatin // *Br. J. Cancer.* – 1999. – V. 81. – P. 1294-1303.
10. Giaccone G., Clinical perspectives on platinum resistance // *Drug.* – 2000. – V. 59 (Suppl). – P. 9-17.
11. Ferreira C.A., Tolis C., Giaccone G. P-53 and chemosensitivity // *Ann. Oncol.* – 1999. – V. 10. – P. 1011-1021.
12. Fu S., Kavanagh J.J., Huw, Bast JR. Clinical application of oxaleplatin in epithelial ovarian cancer // *Inter. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – V. 16. – P. 1717-1732.
13. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин: роль факторів пухлинного мікрооточення. – Львів: Медицина світу. – 2002. – 198с.
14. Krambeck A., Dong H., Thompson P. et al. Survivin and b-7h-7 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma // *Clin. Cancer. Res.* – 2007. – V. 15, № 13(6). – P. 1749-1756.
15. Горожанская З.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. Содержание глутатиона и активность глутатион - S - трансферазы как фактора прогноза эффективности лекарственной терапии больных раком яичника // *Российский онкологический журнал.* – 2002. – №5. – С. 29-32.
16. Kadama S., Kase H., Tanaka K. et al. Multivariate analysis of prognostic factor in stage I ovarian cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 4, N 2. – P. 90-95.

**Галайчук І.Й., Домбрович М.І., Болюх О.А., Леськів І.М., Николюк В.Д., Загурська Н.О., Бабанли Ш.Р. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГЕННИХ МЕТАСТАЗІВ У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ШКІРИ**

**Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопільський обласний онкологічний диспансер**

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГЕННИХ МЕТАСТАЗІВ У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ШКІРИ – У статті представлені результати застосування ультразвукових і морфологічних методів у діагностиці доклінічних форм лімфогенних метастазів і показано їх вплив на вибір тактики лікування у хворих на меланому шкіри. Результати лікування 37 хворих (T2-4N1-3M0) з клінічно позитивними лімфатичними вузлами (1-а група) порівнювали із 40 хворими (pT2-4N1-2abM0) 2-ої групи, у яких лімфаденектомію виконували після сонографічної діагностики позитивних лімфовузлів і 49 хворими (T2-4N0M0) 3-ої групи, у яких ні клінічно, ні сонографічно не були виявлені ознаки метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Загальне трирічне виживання хворих 1-ої групи становило 64,8 %, хворих 2-ої групи – 80,0 % і хворих 3-ої групи – 91,8 %.

Морфологічні дослідження підтвердили високу відповідність сонографічної картини метастатичному ураженню лімфатичного вузла. При застосуванні ультразвукових методів діагностики у 87,5–90,6 % випадків було встановлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів ще на доклінічній стадії. Завдяки прецизійній сонографічній діагностиці можна відмовитись від профілактичних регіонарних лімфаденектомій.

На підставі клініко-морфологічних досліджень обґрунтовані модифіковані підходи до хірургічних втручань у зоні регіонарного лімфовідтоку у хворих на меланому шкіри.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОГЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ – В статье представлены результаты применения ультразвуковых и морфологических методов в диагностике доклинических форм лимфогенных метастазов и показано их влияние на выбор тактики лечения у больных меланомой кожи. Результаты лечения 37 больных (T2-4N1-3M0) с клинически положительными лимфатическими узлами (1-я группа) сравнивали с 40 больными (pT2-4N1-2abM0) 2-ой группы, у которых лимфаденэктомия выполняли после сонографической диагностики положительных лимфоузлов и 49 больными (T2-4N0M0) 3-й группы, у которых ни клинически, ни сонографически не были выявлены признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Общая трёхлетняя выживаемость больных 1-й группы составила 64,8 %, больных 2-ой группы – 80,0 % и больных 3-й группы – 91,8 %.

Морфологические исследования подтвердили высокое соответствие сонографической картины метастатическому поражению лимфатического узла. При применении ультразвуковых методов диагностики у 87,5–90,6 % случаев было установлено метастатическое поражение лимфатических узлов ещё на доклинической стадии. Благодаря прецизионной сонографической диагностике можно отказаться от профилактических регионарных лимфаденэктомий.

На основании клинико-морфологических исследований обоснованы модифицированные подходы к хирургическим вмешательствам в зоне регионарного лимфооттока у больных меланомой кожи.

METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LYMPHOGENIC METASTASES IN PATIENTS WITH SKIN MELANOMA – The results of using the ultrasound and morphological methods in the preclinical diagnosis of melanoma metastases are presents in article. The impact of early ultrasound detection of regional lymph node metastases on choice of treatment was shown in 89 patients with skin melanoma T2-4NX-0M0. Among them in 40 patients (pT2-4N1-2abM0) lymphadenectomy was carried out after the sonographic diagnosis of positive nodes; 49 patients (T2-4N0M0) with sonographically negative nodes were under ultrasound follow-up after removing of primary melanoma. The results of treatment were compared to 37 patients (T2-4N1-3M0) with clinically positive lymph nodes. The overall three-year survival in each group was 80,0 %, 91,8 % and 64,8 % correspondently.

The accuracy of sonographic preoperative diagnosis of metastatic invasion of lymph nodes is 87,5-90,6 % compared to postoperative morphological assessment of these lymph nodes. This is a value argument against prophylactic regional lymphadenectomy.

The modified surgical procedures in the area of regional lymphatic drainage were presented on the basis of our clinical and morphological findings.

**Ключові слова:** меланома, метастази у лімфатичні вузли, ультразвукова і морфологічна діагностика, операції на лімфатичних шляхах.

**Ключевые слова:** меланома, лимфогенное метастазирование, ультразвуковая и морфологическая диагностика, операции на лимфатических путях.

**Key words:** skin melanoma, lymphogenic metastases, ultrasound and morphological detection, lymphatic surgery.

**ВСТУП** Відомо, що лімфогенний шлях метастазування є основним для меланоми, локалізованої в межах дерми. На цьому ґрунтується теорія сторожового лімфатичного вузла, яка підтверджена численними клінічними дослідженнями протягом останніх 20 років [1, 2]. У вітчизняній науковій літературі практично відсутні публікації з цієї тематики і в першу чергу це пов'язано з нестачею діагностичної апаратури (гамма-камери, портативні гамма-зонди) і лімфотропних барвників, без чого неможливо виконати класичну біопсію сторожового лімфатичного вузла. Однак сучасна діагностична ультразвукова апаратура [3, 4, 5] успішно може конкурувати з радіонуклідними методами візуалізації, а це дозволить незабаром широко впровадити методики селективної біопсії регіонарних лімфатичних вузлів.

**Мета роботи:** оцінити роль ультразвукових і морфологічних методів у діагностиці доклінічних форм лімфоген-

ного метастазування і показати їх вплив на зміну тактики лікування у хворих на меланому шкіри.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** За період 2000–2006 рр. були обстежені та проліковані 126 первинних хворих на меланому шкіри віком від 23 до 72 років (чол. – 44, жін. – 82). Серед них у 89 хворих клінічно була встановлена стадія T2-4NX-0M0, а у 37 хворих – T2-4N1-3M0.

**Методи діагностики.** Морфологічну верифікацію при меланомі з площинним типом росту здійснювали шляхом цитологічного дослідження матеріалу, взятого з поверхні пухлини після лінійної скарифікації епідермісу над нею або з ерозивної (виразкової) ділянки; при пухлинах з вузловим типом росту виконували пункційну аспіраційну біопсію.

Ультразвукові методи діагностики регіонарного лімфатичного колектора проводили за методиками, описаними Voit et al. [6] і Rossi et al. [7]. Дослідження виконували датчиком L10-5 (діапазон 7,5–10,0 МГц) ультразвукового апарата "Siemens G60S". Комплексне ультрасонографічне обстеження первинного хворого на меланому шкіри складалось з таких послідовних етапів: сканування пухлини з визначенням глибини її інвазії в дерму, сканування перитуморальної зони (мікросателіти меланоми, лімфоїдна десмоплазія підшкірної жирової клітковини, лімфатичні судини), сканування доріжки лімфатичного відтоку від пухлини в напрямку до регіонарних лімфатичних вузлів (пошук проміжних метастазів), сканування регіонарного лімфатичного колектора з топічним маркуванням метастатичних лімфатичних вузлів і сканування симетричного колектора (для порівняння). Під час відпрацювання методики були проведені сонографічні дослідження 62 макропрепаратів видалених лімфовузлів (табл. 1).

Для гістологічної діагностики мікропрепарати тканин фарбували гематоксиліном і еозином та розглядали за допомогою світлового мікроскопа Olympus CH20 під малим ( $\times 100$ ) і великим збільшенням ( $\times 400$ ). Імуногістохімічний метод діагностики (Melan-A, S-100, HMB-45) сторожових лімфатичних вузлів був використаний у чотирьох випадках.

**Методи лікування.** Неoad'ювантний курс хіміопроменевої терапії в інтенсивному режимі хворим призначали за 5-7 днів до операції. Сумарна вогнищева доза на меланому і перитуморальну зону становила 50-65 Гр, на регіонарний колектор з метастатичними лімфовузлами – 37-45 Грекв. Одночасно проводили поліхіміотерапію (Cisplatin, Vinblastin, DTIC). Враховуючи радіосенсибілізуючу дію цисплатину, його сумарну дозу розділяли на 2-3 введення. ПХТ повторювали через 21-28 днів (всього 4-6 циклів). Через 4-24 години після завершення останнього сеансу опромінення виконували операцію – широке висічення електроножем меланоми шкіри з пластикою операційної рани транспозиційними шкірно-жировими клаптями, ксеношкірою або аутодермотрансплантатами. У 37 хворих (T2-4N1-3M0) з клінічно позитивними лімфатичними вузлами одночасно з видаленням первинної пухлини була виконана регіонарна лімфаденектомія (ці пацієнти були віднесені до першої групи спостереження).

У 28 (31,4 %) хворих з 89 (T2-4NX-0M0) під час комплексного ультразвукового дослідження були виявлені лімфатичні вузли розміром 0,5-1,5 см, підозрілі на метастатичні. Після проведених лімфаденектомій і патогістологічних досліджень у 23 (25,8 %) хворих була змінена стадія з T2-4NX-0M0 на T2-4N1-2abM0, а у п'яти (5,6 %) хворих гістологічно не були виявлені метастази у лімфатичні вузли. У інших 17 (19,1 %) хворих з 89 були виконані відстрочені лімфаденектомії в строки від двох місяців до 5,5 років, причому у 10 хворих метастази в лімфовузлі класифікували як N1-2b, а у семи – N1a. З тих пацієнтів (23 і 17 хворих), у яких лімфаденектомію виконали після сонографічної (доклінічної) діагностики позитивних лімфовузлів була сформована друга група спостереження: 40 хворих

(pT2-4N1-2abM0). Третю групу склали 49 хворих (T2-4N0M0), з них 44 (49,4%) хворих, у яких ні клінічно, ні сонографічно не були виявлені ознаки метастатичного ураження лімфатичних вузлів, і 5 (5,6%) хворих після профілактичної лімфаденектомії. Ці пацієнти перебували на постійному ультразвуковому моніторингу зон регіонарного лімфовідтоку.

При розміщенні пухлини безпосередньо над регіонарним лімфатичним колектором або на близькій віддалі від нього виконували регіонарну лімфаденектомію, навіть при сонографічно "негативних" лімфовузлах – тобто дотримувались принципів зональності і футлярності.

У дев'яти хворих лімфаденектомію виконали під візуальним контролем поширення лімфотропного барвника лімфазуруну, який вводився внутрішньодермально в перитуморальній зоні ще до початку операції. Під час операції забарвлені у синій колір лімфатичні судини вказували напрям до "сторожового" лімфовузла. Таким чином, під візуальним контролем єдиним блоком видаляли меланому, регіонарні лімфангіосудини і лімфатичні вузли, у тому числі й "сторожовий", який ретельно досліджували морфологічно. Патоморфологічні дослідження видалених "сторожових" лімфовузлів у чотирьох з дев'яти хворих виявили пігментні включення в структурі лімфовузла, які на рутинному гістологічному рівні неможливо було трактувати як метастази. В цих випадках мікрометастази були підтверджені імуногістохімічними методиками. У двох інших хворих "сторожові" лімфовузли були на 1/2 і 3/4 заміщені метастазами меланоми. В інших трьох пацієнтів відмічали лише гіперплазію "сторожових" лімфовузлів. Усі дев'ять пацієнтів перебували під спостереженням протягом чотирьох років без клінічних ознак прогресування хвороби.

Шестеро хворих були прооперовані з використанням регіонарної лімфангіоектомії (чол. – 3, жін. – 3; вік хворих: від 49 до 58 років). Вакуум-аспіраційна регіонарна лімфангіоектомія була виконана у чотирьох хворих із локалізацією меланоми на шкірі кінцівок. У двох пацієнтів з локалізацією меланоми на боковій поверхні грудної клітки були виконані "лампасна" лімфангіоектомія під візуальним контролем поширення лімфазуруну підшкірними лімфатичними судинами, видалення проміжних метастазів, пахвово-підключична лімфаденектомія, транспозиційна пластика шкірно-жировими клаптями рани в ділянці висічення меланоми.

За допомогою ультразвукового сканування вдалось діагностувати клінічно невидимі (5-10 мм) проміжні метастази (у 2 хворих) і метастази в післяопераційні рубці (у 3 хворих). Погранична (доклінічна) діагностика регіонарних метастазів дозволила у шести хворих виконати венозберігаючі (v. saphena magna) операції при пахвинно-стегнових лімфаденектоміях без ризику розвитку локорегіонарних рецидивів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Ураженні метастазами лімфатичні вузли сонографічно візуалізувались утвореннями округлої форми, розміром 0,5-1,5 см, дифузно неоднорідної структури, з відсутністю диференціації мозкового шару і кори лімфовузла. Як правило, вони зливались в один невеликий конгломерат. Кольорова доплерографія виявляла переважання периферичного кровотоку і підвищення васкуляризації вузла за рахунок субкапсулярних радіально розміщених судин. Тривимірною реконструкцією демонструвала велику кількість звивистих, деформованих судин, що були направлені до центру лімфатичного вузла. У воротах вузла судини чітко не диференціювались.

Неуражені метастазами лімфатичні вузли мали видовжену бобоподібну форму з розмежуванням коркового та мозкового шарів, наявністю у воротах центральної судини. Ультразвукові методи дозволяли здійснювати диференційну діагностику, починаючи з лімфатичних вузлів розмі-

ром 5,0 мм. За індивідуальну норму приймалися вузли симетричного лімфатичного колектора.

Результати морфологічних досліджень підтвердили високу відповідність сонографічної картини метастатичного ураження тканини лімфатичного вузла. За нашими спостереженнями, у 87,5–90,6 % випадків при застосуванні ультразвукових методів діагностики можна встановити метастатичне ураження лімфатичних вузлів ще на доклінічній стадії (табл. 1).

Враховуючи власний досвід і публікації інших дослідників [8, 9, 10] щодо ефективності профілактичних і терапевтичних лімфаденектомій, ми змінили підхід до ведення хворих з клінічно і сонографічно не метастатичними лімфовузлами (N0) і почали дотримувалися принципу - чим дистальніше розміщена пухлина, тим більше показань до динамічного спостереження за лімфовузлами регіонарного колектора. Це спостереження включало ультразву-

Таблиця 1. Зіставлення ультразвукових і морфологічних методів діагностики регіонарних лімфатичних вузлів

Характеристика лімфатичного вузла	Ультрасонографія в сірій шкалі				Кольорова доплерографія				Гістологічне дослідження лімфовузла	
	до операції		після* операції		до операції		після* операції			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Метастатичний, n=32	28	87,5	31	96,8	29	90,6	31	96,8	32	100,0
Нормальний, n=30	29	96,7	30	100,0	29	96,7	30	100,0	30	100,0

\* – післяопераційне дослідження макропрепарату лімфатичного вузла.

ковий моніторинг регіонарних лімфовузлів при кожному черговому диспансерному обстеженні пацієнта. Лімфаденектомію виконували лише при появі сонографічно "позитивних" лімфовузлів. Ми вважаємо, що доцільніше вести активний динамічний ультразвуковий моніторинг за регіонарним лімфатичним колектором, ніж зруйнувати природний лімфодренаж і лімфатичний бар'єр в результаті профілактичної лімфаденектомії.

У нашому дослідженні загальна трирічна виживаність хворих 1-ої групи з клінічно позитивними регіонарними лімфовузлами становила 64,8 %, у хворих 2-ої групи із сонографічно позитивними лімфовузлами на доклінічній стадії – 80,0 %, у хворих 3-ої групи (N0) – 91,8 %.

Як відомо, міжнародні рандомізовані дослідження не виявили переваг профілактичної лімфаденектомії, порівняно з відстроченою, на результати виживання пацієнтів з меланою товщиною 1–4 мм [11, 12]. Тому сьогодні мінімальноінвазивна процедура – біопсія сторожового лімфовузла (СЛ) у зоні регіонарного лімфатичного колектора вважається об'єктивним критерієм відбору пацієнтів для лімфаденектомії при клінічно негативних лімфовузлах [13, 14]. Однак досвід біопсій СЛ в різних клініках світу показав, що питання хірургічного лікування лімфогенних метастазів меланоми продовжує залишатися відкритим [15]. Висічення первинної меланоми з одночасним видаленням регіонарних лімфатичних вузлів руйнує налагоджену систему дренажу лімфи в проміжку між двома операційними полями, спричиняючи феномен "лімфатичної пастки" для злоякісних клітин. За рахунок хаотичної перебудови локального лімфовідтоку з відкриттям додаткових анастомозів між лімфатичними судинами і гемоканікулами, із злоякісних клітин, які залишилися, розвиваються "in transit" метастази в непередбачених місцях. Проміжні метастази з'являлись у 7,0 % хворих з негативними СЛ і в 23,0 % хворих з позитивними (тобто метастатичними) СЛ [16, 17]. В іншому дослідженні регіонарні рецидиви виникали у 36,5 % пацієнтів з позитивними СЛ і лише в 12,1 % пацієнтів з негативними СЛ при середньому періоді спостереження 31,4 місяці [18]. Крім того, хворі з позитивними СЛ мали більшу ймовірність розвитку віддалених метастазів (67,0–71,0 %), ніж хворі з негативними СЛ (46,0–49,0%). Трирічний безрецидивний період спостерігався у 83,0–88,5 % пацієнтів при негативних СЛ, порівняно з 55,8–66,0% при позитивних СЛ [19, 20], а 5-річна виживаність відповідно становила 89,0 і 64,0 % (< 0,001) [17].

Деякі автори припускають, що при збільшенні часу між

висіченням первинної меланоми і біопсією СЛ, теоретично можна зменшити ризик "лімфатичної пастки" [21] й таким чином запобігти виникненню множинних "in transit" метастазів, хірургічне лікування яких практично неможливе [22]. Якщо враховувати те, що біопсією СЛ виконують при клінічно нормальних лімфовузлах, то можна зробити припущення, що таку операцію в багатьох випадках здійснюють під час активного мікрометастазування первинної меланоми, коли при позитивних сторожових лімфовузлах в аферентних лімфатичних шляхах ще залишаються метастатичні клітини. Із плином часу з клітин, що перебувають у "лімфатичній пастці", розвиваються "in transit" метастази. Найімовірнішим здається таке пояснення значного відсотка локорегіонарних рецидивів (36,5 %) і проміжних метастазів (23,0 %) у хворих з позитивними СЛ, хоча й не можна повністю заперечити при цьому і злоякісний ріст шляхом пермеації [16, 17, 18, 20, 22].

Отже, питання регіонарної лімфангіоектомії, ймовірно, знову стає актуальним для хворих на меланому шкіри. А стара ідея щодо висічення регіонарних шляхів лімфогенного метастазування меланоми [23] тепер може знайти нове технічне вирішення завдяки впровадженню мінімальноінвазивної хірургічної технології.

Зміна сонографічної картини мікроциркуляції в лімфатичному вузлі може свідчити про його внутрішню перебудову й готовність прийняти метастатичні клітини для розвитку. З іншого боку, потужна лімфоїдна тканина може при певних умовах "законсервувати" уже наявні у вузлі кластери пухлинних клітин. Вважають, що мікрокластери або ізольовані пухлинні клітини (ІТС, < 0,2 мм) не здатні метастазувати, в класифікації позначають це символом pN0(i+) [24, 25]. Проте з'явилися уже публікації, у котрих вказують на те, що ІТС сторожових лімфовузлів можуть у 9 % випадків бути причиною рецидиву захворювання впродовж 5-річного спостереження [26].

Ідентифікувати метастатичне ураження сторожового лімфатичного вузла вдається майже у 75 % випадків при звичайному гістологічному дослідженні (забарвлення гематоксиліном і еозином). В інших 25 % випадків метастази можуть бути верифікованими лише під час детального гістологічного дослідження мультисерійних зрізів та імуногістохімічно. Чутливість звичайного гістологічного дослідження – одна злоякісна клітина серед 10<sup>4</sup> нормальних лімфоцитів. Спеціальні імуногістохімічні методики (S-100, HMB-45) на порядок підвищують діагностику прихованих метастазів: одна злоякісна клітина на 10<sup>5</sup> нормальних лімфоцитів. Молекулярний метод (RT-PCR) з визначенням ти-

рознази mRNA як маркера субмікроскопічних метастазів, має ще вищу чутливість – одна клітина меланоми на 10<sup>6</sup> лімфоцитів [27, 28].

Молекулярні методи діагностики на порядок підвищують стадійність захворювання, стирають границі між клінічною ремісією і прогресуванням хвороби. Вони вказують на те, що злаякісний процес продовжується в організмі і після так званого радикального хірургічного видалення макроскопічної пухлини. А щодо лікування таких хворих, то, на нашу думку, пролонгація хвороби на молекулярному рівні – це сфера застосування сучасної “таргетної” біотерапії, інгібіторів факторів росту, неоангіогенезу тощо.

**ВИСНОВКИ** Проведені дослідження показали, що комплексне ультразвукове обстеження регіонарного лімфатичного колектора – це високоінформативна методика, яку необхідно застосовувати для доклінічної діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів у хворих на меланому шкіри (NX-0). Завдяки прецизійній сонографічній діагностиці майже у 70 % первинних хворих з локалізованою меланою шкіри вдалось уникнути профілактичних регіонарних лімфаденектомій.

На підставі клініко-морфологічних досліджень обґрунтовані модифіковані підходи до хірургічних втручань у зоні регіонарного лімфовідтоку: при N0 – динамічне спостереження з ультразвуковим моніторингом регіонарних лімфатичних вузлів і відстроченою терапевтичною лімфаденектомією; при розміщенні первинної меланоми на близькій відстані від регіонарного лімфоколектора доцільно виконувати регіонарну лімфаденектомію з лімфангіоектомією і селективним видаленням сторожового лімфатичного вузла.

Біопсія сторожового лімфовузла і регіонарна лімфангіоектомія – це дві малоінвазійні операції, які можуть доповнювати одна одну в плані ранньої діагностики і своєчасного лікування субклінічного метастазування меланоми.

Перспективи подальших досліджень, на нашу думку, полягатимуть у розробці ультразвуку-асистованої біопсії сторожового лімфатичного вузла.

#### Література

- Cascinelli N., Belli F., Santinami M., Fait V. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience // *Ann. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 469-474.
- Morton D.L., Thompson J.F., Essner R. et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230. – P. 453-463.
- Rubaltelli L., Khadivi Y., Tregnaghi A., Stramare R. et al. Evaluation of Lymph Node Perfusion Using Continuous Mode Harmonic Ultrasonography With a Second-Generation Contrast Agent // *J. Ultrasound Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 829-836.
- Blum A., Schlagenhauß B., Stroebel W., Breuninger H. et al. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma. Results of a prospective study of 1288 patients // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 2534-2539.
- Schmid-Wendtner N-H., Partscht K., Korting H.C., Volkenandt M. Improved Differentiation of Benign and Malignant Lymphadenopathy in Patients With Cutaneous Melanoma by Contrast-Enhanced Color Doppler Sonography // *Arch Dermatol.* – 2002. – Vol. 138. – P. 491-497.
- Voit C., Schoengen A., Schwurzer-Voit M. et al. The role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol. 29, № 4. – P. 353-360.
- Rossi C.R., Mocellin S., Scagnet B., Foletto M. et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients // *J. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 83, № 2. – P. 80-84.

- Fisher S.R. Elective, therapeutic, and delayed lymph node dissection for malignant melanoma of the head and neck: analysis of 1444 patients from 1970 to 1998 // *Laryngoscope.* – 2002. – Vol. 112, № 1. – P. 99-110.

- Lens M.B., Dawes M., Goodacre T., Newton-Bishop J.A. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137, № 4. – P. 458-461.

- Галайчук І.Й. Меланома шкіри: оптимізація діагностики, комбінованого і комплексного лікування хворих. Автореф. дис...д-ра мед.наук: 14.01.07/ ІЕПОР ім. П.Є. Кавецького НАН України. – К., 2005. – 41 с.

- Balch C.M., Soong S., Ross M.I., Urist M.M. et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 87-97.

- Cascinelli N., Morabito A., Santinami M., MacKie R.M., Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial // *The LANCET.* – 1998. – Vol. 351, № 9105. – P. 793-796.

- Cascinelli N., Belli F., Santinami M., Fait V. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience // *Ann. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 469-474.

- Morton D.L., Essner R., Kirkwood J.M. et al. Malignant melanoma / *Cancer Medicine* (5<sup>th</sup> ed.), Edited by D.W. Kufe, W.E. Pollock, R.R. Weichselbaum et al. – Ontario, Canada: BC Decker, 2000. – P. 1849-1869.

- Clary B.M., Mann B., Brady M.S., Lewis J.J., Coit D.G. Early Recurrence After Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in Patients With Primary Extremity Melanoma: A Comparison With Elective Lymph Node Dissection // *Ann. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 328-337.

- Clark M., Hayes A., Neuhaus S., Thomas J. In-transit metastases after therapeutic lymph node dissection for melanoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 158.

- Estourgie S.H., Nieweg O.E., Valdes Olmos R.A. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 681-688.

- Wagner J.D., Ranieri J., Evdokimow D.Z., Logan T. et al. Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 486-497.

- Chao C., Wong S.L., Ross M.I., Reintgen D.S. et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma // *Am. J. Surg.* 2002. – Vol. 184, № 6. – P. 520-524.

- Thomas J.M., Patocskai E.J. The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 3-4.

- Doting M.H.E., Hoekstra H.J., Plukker J.Th.M. et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 673-678.

- Daryanani D., Komdeur R., Hoekstra H.J. Lymphatic entrapment of tumour cells after sentinel lymph node biopsy for melanoma // *Lancet Oncology.* 2000. – Vol. 1. – P. 211-213.

- Сигал М.З., Абдуллин А.С. Радикальное иссечение единым блоком меланобластом кожи // *Вопросы онкологии.* – 1966. – Т. XII, № 10. – С. 35-39.

- TNM classification of malignant tumours. Sixth Edition / edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind. – Wiley-Liss, 2002. – 239 p.

- Govindarajan A., Ghazarian D.M., McCreedy D.R., Leong W.L. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse // *Annals of Surgical Oncology.* – 2007. – Vol. 14, No.2. – P. 906-912.

- Van Akkooi A.C., Bouwhuis M.G., Kliffen M. et al. Sentinel node versus therapeutic lymph node dissection // *Annals of Surgical Oncology.* – 2007. – Vol. 14, № 2. – P. 111-112.

- Reintgen D., Stall A., Shivers S., Li W. Polymerase chain reaction of the sentinel lymph node for malignant melanoma // *Cancer Control.* – 1999. – Vol. 6, № 4. – P. 399-400.

- Scoggins C.R., Ross M.I., Reintgen D.S. et al. Prospective multi-institutional study of reverse transcriptase polymerase chain reaction for molecular staging of melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2849-2857.



Батюк С.І., Венгер О.В., Бриндіков Л.М., Табола М.М., Мороз В.А.  
**ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ В РЕГІОНАРНІ ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ**

Хмельницький обласний онкологічний диспансер

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ В РЕГІОНАРНІ ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ – Проаналізовані результати обстеження хворих з метастазами в регіонарні лімфовузли при РПК і лімфаденітах при запальних процесах. Показана проблема в діагностиці метастазів регіонарні лімфовузли при РПК. Вивчені особливості ультразвукової картини метастатично змінених лімфовузлів. Проаналізовані дані наукової літератури та власний досвід для ультразвукової оцінки доброякісного або злоякісного характеру змін лімфатичних вузлів. Застосовуючи режими кольорового доплера, визначені особливості гемодинаміки метастатично змінених лімфовузлів. Встановлені точність, чутливість і специфічність ультразвукового методу діагностики метастазів в лімфовузлі при РПК. Доведена доцільність використання комплексного ультразвукового обстеження хворих на рівні обласного онкологічного диспансеру.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ – Проанализированы результаты обследования больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы при РПК и лимфаденитах в случае воспалительных процессов. Показана проблема диагностики метастазов в регионарные лимфоузлы при РПК. Изучены особенности ультразвуковой картины метастатически измененных лимфоузлов. Проанализированы данные научной литературы и собственный опыт ультразвуковой оценки доброкачественного или злокачественного характера измененных лимфатических узлов. Применяя режимы цветного доплера, определены особенности гемодинамики метастатически измененных лимфоузлов. Установлены точность, чувствительность и специфичность ультразвукового метода диагностики метастазов в лимфоузлы при РПК. Доказана целесообразность комплексного ультразвукового исследования больных на уровне областного онкологического диспансера.

THE DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF ULTRASONIC DETECTION OF REGIONAL LYMPH NODE METASTASES IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER – The results of the investigation of the patients with metastases into regional lymph nodes at cancer of rectum and inflammation of lymph nodes are analysed. The problem of diagnostics of metastasis into regional lymph nodes has been shown. Data of scientific literature and our own experience have been analysed for ultrasonic appraisal of nonmalignant or malignant nature of changes in lymph nodes.

Using the regimes of multicolored doppler, specification of hemodynamics in metastatic lymph nodes are distinguished. Precision, perceptibility and specificity of ultrasonic method of diagnostics of metastases into lymph nodes at cancer of rectum have been established. The necessity of using complex ultrasonic investigation has been proved.

**Ключові слова:** рак прямої кишки, регіонарні лімфатичні вузли, ультразвукова діагностика.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, регионарные лимфатические узлы, ультразвуковая диагностика.

**Key words:** cancer of rectum, regional lymph nodes, ultrasonic diagnosis.

**ВСТУП** Проблема діагностики раку прямої кишки (РПК) залишається актуальною. Традиційне рентгенологічне дослідження дозволяє діагностувати пухлину, оцінити її поширення по довжині і окружності органа, але при цьому відсутня інформація про глибину пухлинної інвазії стінки кишки і стан регіонарних лімфатичних вузлів. Такі методи обстеження як комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія значно розширюють діагностичну інформативність, однак на сьогодні мають певні обмеження щодо застосування в клінічній практиці. Цю проблему успішно може вирішувати комплексне ультразвукове обстеження прямої кишки і регіонарних лімфатичних вузлів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** За період від січня 2006 р. до червня 2007 року в кабінеті ультразвукової діагностики було обстежено 174 хворих: серед них було 126 хворих на рак прямої кишки і 48 пацієнтів із запальними процесами прямої кишки. Усі хворі були обстежені рентгенологічно, ендоскопічно, а біоптати пухлин – гістологічно. Трансректальне сонографічне обстеження виконували за допомогою

ректального датчика (5-7,5 МГц) ультразвукового сканера SIEMENS Sonoline G-60. Дослідження здійснювали у сірій шкалі (В-режим) та в режимах кольорового доплера. Пахвинні лімфатичні вузли обстежували лінійним датчиком з робочою частотою 7-10 МГц.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У 42 хворих (33,3%) на рак прямої кишки були діагностовані метастази в регіонарні лімфовузли. Під час сонографічної оцінки характеру змін у лімфатичних вузлах ми враховували дев'ять параметрів: форму (округлу або овальну); розміри; наявність або відсутність зображення ділянки воріт лімфатичного вузла; товщину (передньо-задній розмір) воріт лімфовузла; товщину коркового шару; ехоструктуру і ехогенність; тип васкуляризації при кольоровому доплерівському картуванні; наявність або відсутність екстракапсулярного поширення процесу [1].

Незмінений лімфатичний вузол в ехографічному зображенні - це правильної овальної форми утворення з діаметром великої осі від 5 до 10 мм, з рівними, добре обмеженими контурами, гіпоехогенною крайовою частиною і гіперехогенною серцевиною.

**Форма.** Для оцінки форми лімфатичного вузла ми використовували співвідношення поперечного (П) і передньо-заднього (ПЗ) діаметрів. У всіх випадках метастатичного ураження лімфатичних вузлів співвідношення П / ПЗ було < 1,5, а вузли набували округлої форми. При колітах у випадку реактивного запального процесу в лімфовузлі співвідношення П / ПЗ складало 1,5 – 1,7, а форма вузла наближалась до овальної.

**Розмір.** При метастатичному ураженні розмір регіонарного лімфатичного вузла збільшувався від 15 до 65 мм.

**Наявність/відсутність зображення воріт** лімфатичного вузла. Запальний процес (коліт) і злоякісне ураження викликають прогресуюче стоншення серцевини (зображення воріт) лімфатичного вузла: при запальних лімфаденітах у 40 хворих (85%) товщина воріт не змінювалась, а у 8 хворих (15%) відмічали зменшення товщини воріт різного ступеня вираженості; при метастатичному ураженні значне стоншення воріт в лімфовузлах зафіксовано у 6 хворих (18%), а повна відсутність їх зображення - у 36 (92%) хворих.

Співвідношення товщини кортикального шару (Т) до товщини воріт (Д) лімфатичного вузла. При лімфаденітах у 91% випадків (43 хворих) співвідношення Т / Д < 2, при метастазах у лімфовузлі в 95% випадків (40 хворих) Т / Д > 2.

**Ехоструктура і ехогенність.** Метастатичні лімфатичні вузли розмірами від 15 до 50 мм візуалізувались як гіпоехогенні утворення однорідної ехоструктури, при величині 50–65 мм - як гіпоехогенні утворення неоднорідної ехоструктури, за рахунок наявності в них різної величини кістозних ділянок (зон розпаду).

**Характер васкуляризації** при кольоровому доплерівському картуванні.

Допплерівський аналіз включав визначення характеру кровотоку і кількості кольорових сигналів в змінених лімфовузлах. Оцінку васкуляризації проводили за чотирма типами градацій васкуляризації новоутворень в ультразвуковому зображенні: від декількох сигналів до вищої градації, де сигнали представлені більше ніж у 50% об'єму утворення [2, 3]. Перші тип - виражена гіперваскуляризація. Спостерігається щільна судинна мережа і неможливо вирахувати число судин на одиницю площі (> 20), судин-

ний малюнок неправильно хаотичний, токи крові різноспрямовані, спектрограми найчастіше відповідали шунтам. Другий тип - помірна гіперваскуляризація, при якій візуалізується 10-20 сформованих судин з ознаками атипії. Третій тип - гіповаскулярний, візуалізується декілька центрально розташованих кольорових сигналів. Четвертий тип - аваскулярний, кольорові сигнали всередині лімфовузла були відсутні, визначається симптом «кошика» - судини оточують утворення ззовні.

Перші два типи васкуляризації відмічали у 78 % випадків (33 хворих) метастатичного ураження лімфатичних вузлів. У 22 % випадків (9 хворих) поєднувались другий і четвертий типи васкуляризації, – це стосувалось метастазів великого розміру, в яких у центральній зоні візуалізувались ділянки некрозу або фіброзу. При реактивних лімфаденітах у всіх хворих кровотік був обмежений ділянкою воріт лімфатичного вузла або не визначався зовсім.

**Наявність/відсутність екстракапсулярного поширення.** При лімфаденітах відмічали нечіткість і розмитість зовнішнього контуру лімфовузла, проте останній залишався рівним. У випадках метастатичного ураження (38 хворих, 91%) контур лімфовузлів був нечіткий і нерівний за рахунок втягнення в пухлинний процес оточуючих тканин. У

18 хворих (43%) спостерігалось злиття декількох уражених лімфатичних вузлів у безформний конгломерат.

**ВИСНОВКИ** Проведений аналіз результатів комплексного ультразвукового обстеження регіонарного лімфатичного колектора у хворих на рак прямої кишки і з хронічними колітами. Показані можливості даного методу та визначено сонографічні параметри, які необхідно використовувати при діагностиці регіональних лімфатичних вузлів.

Точність сонографічної діагностики метастазів в регіонарні лімфовузли у хворих на рак прямої кишки в наших дослідженнях склала 81%, чутливість 79%, специфічність 82%. Даний метод обстеження рекомендуємо використовувати у комплексній передопераційній діагностиці хворих на рак прямої кишки на рівні обласного онкологічного диспансеру.

#### Література

1. Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1996. - Том 2. - С. 315 - 322.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 2003. - 299 с.
3. Орлова П.П. Предоперационная эндоректальная ультразвуковая оценка распространения рака прямой кишки. Российский сайт врачей ультразвуковой диагностики: <http://acoustic.ru>.

Фільченков О.О.

### МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПУХЛИННОГО ЛІМФАНГІОГЕНЕЗУ

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПУХЛИННОГО ЛІМФАНГІОГЕНЕЗУ – В огляді проаналізовано сучасні уявлення про молекулярні та клітинні механізми, які регулюють пухлино-асоційоване утворення нових лімфатичних судин. Особливу увагу приділено регуляції лімфангіогенезу за допомогою VEGF-C/D, та участі цих факторів у лімфогенному метастазуванні. Обговорюється перспективність оцінки рівня VEGF-C, VEGF-D, а також щільності лімфатичних судин у хворих на різні солідні пухлини з метою прогнозування перебігу захворювання.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОГО ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА – В обзоре проанализованы современные представления о молекулярных и клеточных механизмах, регулирующих опухолевоассоциированное образование новых лимфатических сосудов. Особое внимание уделено регуляции лимфангиогенеза при помощи VEGF-C/D, и участию этих факторов в лимфогенном метастазировании. Обсуждается перспективность оценки уровня VEGF-C, VEGF-D, а также плотности лимфатических сосудов у больных с разными солидными опухолями с целью прогнозирования течения болезни.

MOLECULAR MECHANISMS OF TUMOR LYMPHANGIOGENESIS – Current knowledge concerning both molecular and cellular mechanisms of the tumor-associated *de novo* formation of lymphatic vessels is analyzed in this review. Special attention is focused on regulation of lymphangiogenesis by VEGF-C/D and their involvement into lymphatic metastasizing. The potential prognostic/predictive values of VEGF-C, VEGF-D, and/or lymphatic vessel density in patients with different solid tumors are also discussed.

**Ключові слова:** лимфангіогенні фактори, VEGFR-3, лімфатичні вузли, метастази, прогноз.

**Ключевые слова:** лимфангиогенные факторы, VEGFR-3, лимфатические узлы, метастазы, прогноз.

**Key words:** lymphangiogenic factors, VEGFR-3, lymph nodes, metastasis, prognosis.

**ВСТУП** Згідно з існуючими уявленнями лімфангіогенез є процесом утворення нових лімфатичних судин, що відбувається в нормальних і патологічно змінених тканинах еукаріотичних організмів під впливом паракринних регуляторів. Лімфангіогенез активується під час ембріонального та раннього постнатального періодів розвитку. В дорослому організмі тимчасова ініціація цього процесу спостері-

гається під час запалення, регенерації тканин і загоєння ран [1, 2].

Хоча перші відомості щодо існування лімфатичних судин з'явилися ще у XVII сторіччі [3], молекулярні механізми утворення та росту лімфатичних судин почали розкриватися лише недавно. Чимале значення у цьому контексті мали дослідження механізмів онкогенезу, зокрема стадії прогресії пухлинного росту. Останні успіхи у молекулярній лімфології, а саме відкриття лімфогенних цитокінів, рецепторів ендотеліальних клітин лімфатичних судин (ЕКЛС), факторів транскрипції, генів та високоспецифічних маркерів лімфангіогенезу, мають важливе значення з огляду на те, що утворення нових інтра- та/або перитуморальних лімфатичних капілярів (ЛК) вважається одним з провісників появи метастазів. Крім того, доцільність аналізу лімфангіогенезу у онкологічних хворих зумовлена міркуваннями перспективності оцінки цього процесу з прогностичною метою.

**Молекули та клітини, залучені до лімфангіогенезу.** Початок вивченню механізмів лімфангіогенезу було покладено відкриттям, що у дорослої людини білок VEGFR-3 (Flt4), який є специфічним рецептором факторів росту ендотелію судин типів C і D (VEGF-C/D) та має тирозин-кіназну активність, експресується переважно в ЕКЛС [4]. Хоча специфічними рецепторами VEGF-C і VEGF-D (також відомий як FIGF) є VEGFR-3 і VEGFR-2, головним медіатором утворення нових ЛК вважають саме VEGFR-3, тоді як VEGFR-2 переважно бере участь у регуляції ангиогенезу. Досліди з блокування ліганд-індукованої активації VEGFR-3 під час ембріогенезу переконливо свідчать про необхідність цієї молекули для утворення нових лімфатичних судин [5]. Окрім VEGFR-3 і VEGFR-2, VEGF-C здатен специфічно взаємодіяти з нейропідліном-2 та  $\alpha_9\beta_1$ -інтегрином, які також експресуються на поверхні ЕКЛС [6, 7]. Вважається, що нейропідліном-2 може регулювати міграцію ЕКЛС, виконуючи функцію корецептора VEGFR-3 і VEGFR-2. Роль

$\alpha_5\beta_1$ -інтегрину у регуляції лімфангіогенезу теж пов'язують з процесами адгезії та міграції ЕКЛС. Зокрема, через активацію  $\beta_1$ -інтегрину білки позаклітинного матриксу, такі як колаген та фібронектин, здатні значно підсилювати фосфорилування кінази VEGFR-3. Цікаво, що усі тварини, "нокаутовані" (тобто позбавлені обох алелей) по гену  $\alpha_5\beta_1$ -інтегрину, гинуть у перші два тижні після народження з ознаками лімфедми та хілотораксу [8]. Це підтверджує участь  $\alpha_5\beta_1$ -інтегрину у формуванні та функціонуванні лімфатичних судин.

Після зв'язування VEGFR-3 з лігандами активується кіназа цього рецептора, що призводить до стимуляції проліферації і міграції ЕКЛС, опосередкованої MAP-кіназою p42/p44 [9]. Слід зазначити, що під час пухлинного лімфангіогенезу ЕКЛС відкидають довгу філоподію у напрямку пухлинних клітин (ПК), що продукують VEGF-C, і таким чином здійснюється міграція ЕКЛС та формування нового відростка [10]. Крім того, внаслідок активації рецептора VEGFR-3 відбувається фосфорилування (та, відповідно, активація) кіназ Akt і JNK1/2, які блокують апоптоз та підтримують життєздатність ЕКЛС [9, 11]. Виживанню клітин, опосередкованому VEGFR-3, також може сприяти кіназа MKK4 [11].

Зрозуміло, що VEGF-C і VEGF-D це не єдині лімфангіогенні фактори. Є повідомлення [12] про формування у безтуморних тварин нових лімфатичних судин після інфікування аденовірусним вектором, який містить ген VEGF-A. Отже VEGF-A може виконувати функції не тільки головного стимулятора ангіогенезу, але й лімфангіогенного фактора. Хоча між вказаними біологічними ефектами цього цитокіну існують певні відмінності. Наприклад, для утворення у безтуморних тварин нових кровоносних судин необхідна постійна присутність VEGF-A, тоді як для наступного розвитку сформованих ЛК це не обов'язково [12]. Крім того, дія VEGF-A на ЛК може бути опосередкованою, наприклад, через залучення макрофагів, які продукують цей цитокін та VEGF-D, або шляхом підвищення експресії VEGF-C [13].

Іншими відомими індукторами лімфангіогенезу є лужний фактор росту фібробластів ( $\beta$ FGF), інсуліноподібні фактори росту (IGF-I і IGF-II), фактор росту гепатоцитів (HGF), фактор росту тромбоцитів (PDGF), а також деякі інші (табл. 1). PDGF, як відомо, вивільняється тромбоцитами та регулює проліферацію і міграцію різних клітин мезенхімного походження. Крім того, цей фактор росту підвищує проникність судин. Досліди з використанням "нокаутованих" мишей показали цілковиту необхідність PDGF для нормального ембріонального розвитку. У роботі [14] Y. Сао наводить докази прямої дії PDGF на лімфангіогенез: 1) антагоністи VEGF-C/-D або VEGFR-3 не здатні блокувати утворення нових ЛК, індуктованих PDGF-BB; 2) PDGF сприяє міграції ЕКЛС, отриманих від різних ссавців; 3) ЕКЛС експресують обидва типи рецепторів PDGFR ( $\alpha$  і  $\beta$ ); 4) PDGF-BB активує у ЕКЛС внутрішньоклітинні сигнальні системи, зокрема стимулює фосфорилування кіназ Akt, Src та Erk; і 5) ЛК, що

формується при дії PDGF, експресують рецептори PDGFR. До речі, існування такої кількості регуляторів утворення нових ЛК вказує на те, що інгібування активності тільки одного з них навряд чи буде достатнім для загального блокування лімфангіогенезу з терапевтичною метою.

Оскільки ЛК фактично позбавлені перичитів та гладком'язових клітин, головною мішенню лімфангіогенних факторів є саме ЕКЛС. В процес лімфангіогенезу, окрім ЕКЛС, залучені ПК та клітини стромы, що продукують VEGF-C/-D [15], а також макрофаги, асоційовані з пухлиною [16]. До речі, макрофаги, з одного боку, здатні до трансдиференціювання і подальшого вбудовування у стінку ЛК, а, з іншого – можуть стимулювати проліферацію ЕКЛС [17]. Достатню кількість VEGF-C містять також тромбоцити [18]. Можна припустити, що внаслідок підвищення проникності кровоносних судин у пухлині тромбоцити здатні до екстравазації, наступних контактів з ПК, а також секреції лімфангіогенних факторів.

Обговорюючи питання про клітинні механізми формування нових ЛК слід також зазначити можливу участь у цьому процесі попередників ЕКЛС, які можуть з периферичною кров'ю надходити у пухлинні вогнища з кісткового мозку. Вперше про існування таких клітин-попередників повідомили P. Salven та співавт. [19]. Вони показали, що субпопуляція CD34-позитивних клітин містить клітини, які експресують маркер стовбурових клітин CD133. У присутності лімфангіогенних факторів відбувається диференціювання попередників ЕКЛС у зрілі VEGFR-3-позитивні ЕКЛС.

Останніми роками було знайдено близько 30 молекул, експресія яких є характерною для клітин, що формують ендотелій лімфатичних або кровоносних судин. Деякі з цих маркерних молекул наведено у табл. 2. Для оцінки щільності ЛК найчастіше використовують такі біомаркери як LYVE-1, подопланін і Prox-1. З одного боку, їхнє виявлення може мати прогностичне значення для онкологічних хворих. Наприклад, за допомогою антитіл проти маркера LYVE-1 було встановлено, що в зразках метастазуючої меланоми щільність і розмір ЛК значно вищі від таких у хворих на меланому за відсутності в них метастазів [20]. Така різниця корелювала з тривалістю загального та безрецидивного виживання (найкоротший термін виживання спостерігався при загальній площі лімфатичної сітки в пухлині понад 1,5%). З іншого боку, саме використання біомаркерів лімфангіогенезу та ангіогенезу дозволило отримати з шкіри людини культури ЕКЛС та ендотеліальних клітин кровоносних судин (ЕККС) [21–23]. Оскільки ці клітини протягом тривалого культивування зберігають свої фенотипові ознаки, їх можна вважати найбільш адекватною моделлю для вивчення інтимних механізмів лімфангіогенезу.

**Значення лімфангіогенезу для метастазування.** Утворення метастазів не є результатом випадкових або неспецифічних реакцій чи подій. Процес метастазування становить каскад послідовних та взаємопов'язаних етапів (рис. 1), який включає: проникнення злоякісних клітин вглиб навколишніх тканин (інвазія), ангіогенез та лімфангіогенез, проникнення ПК у лімфатичні та кровоносні судини (інтравазація), просування ПК судиною з током лімфи або крові, затримку в найближчих або у віддалених ділянках тіла внаслідок прикріплення до судинного ендотелію (адгезія), вихід ПК з судин (екстравазація), утворення віддаленого від первинної пухлини вторинного пухлинного вузла (метастаз) у тканині чи органі (цит. за [24]). При цьому приблизно 80% солідних пухлин формують метастази переважно шляхом проникнення ПК у лімфатичну систему, і тільки 20% – через кровоносні судини. Як правило, карциноми мають схильність до лімфогенного (і значно меншою мірою – гематогенного) метастазування, а саркоми утворюють вторинні пухлинні вузли після потрапляння ПК у кров'яне русло. Через лімфатичні судини найчастіше поширюються такі форми злоякісних новоутво-

Табл. 1. Лімфангіогенні фактори та їхні специфічні рецептори

Ліганд	Рецептор
VEGF-C/D	VEGFR-3, VEGFR-2, нейропідліпін-2
VEGF-A	VEGFR-2, нейропідліпін-2
Лужний FGF	FGFR-3
IGF-I/II	IGF-1R
HGF	HGFR
Ангіопоетин-1/2	Tie2
IL-7	IL-7R
Ефрін В2	EphB4
PDGF-BB	PDGFR $\alpha$ /b

Табл. 2. Специфічні біомаркери для ендотеліальних клітин лімфоїдних та кровоносних судин

Маркер	Функція	Наявність/відсутність у	
		ЕКЛС	ЕККС
LYVE-1	Рецептор гіалуронану	++	-
Подопланін	Трансмембранний глікопротеїн	++	-
Pbox1	Фактор транскрипції	++	-
VEGFR-3	Рецептор VEGF-C та VEGF-D	+	-/+
Нейропідліл-2	Рецептор VEGF-C та семафорину-3F	+	-/+
CCL21	Хемокін	+	-
α9-інтегрин	Молекула адгезії	+	-
LyP-1	Маркер пухлинних ЕКЛС	+	-
Десмоплакін	Білок, що взаємодіє з кадгеринами	+	-
Fox C2	Фактор транскрипції	+	-
CD34	Рецептор α-селектину; молекула адгезії	-	+*
CD44	Рецептор гіалуронану, остеопонтину, фібронектину	-	+
CD54	Молекула адгезії	-	+
CD105	Низькоафінний рецептор b <sub>1</sub> - та b <sub>2</sub> -TGF	-	+
VEGFR-1	Рецептор VEGF-A, VEGF-B та PlGF	-	+
α5-інтегрин	Рецептор фібронектину та інвазину; молекула адгезії	-	+
Версікан	Хондроїтинсульфат протеоглікан	-	+
Нейропідліл-1	Рецептор VEGF <sub>165</sub> та семафорину-3A	-	+
N-кадгерин	Молекула адгезії	-	+
PAL-E	Глікопротеїн, асоційований з кавеолою	-	+

Примітки. \* Експресія у попередниках ЕККС.

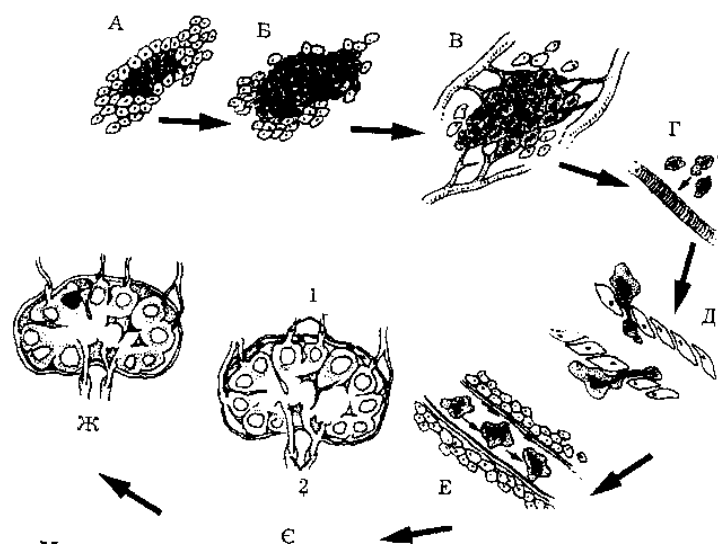


Рис. 1. Основні етапи формування лімфогенних метастазів:

А – утворення первинного пухлинного вузла; Б – секреція лімфогенних цитокінів; В – лімфангіогенез в навколишній зоні первинної пухлини; Г – міграція пухлинних клітин в напрямку лімфатичних капілярів; Д – їх інтравазація у лімфатичну систему; Е – емболія лімфатичних судин пухлинними клітинами; Є – проникнення пухлинних клітин до субкапсулярного синуса лімфатичного вузла (1, 2 – лімфатичні судини, що, відповідно, приносять або виносять лімфу); Ж – утворення й ріст метастазів у лімфатичних вузлах.

рень як рак передміхурової залози, меланома, карциноми молочної залози, шлунка і тонкої кишки, а також пухлини голови та шиї [25]. Також відомо, що затримка ПК, які мігрують лімфогенним шляхом, найчастіше відбувається у першому лімфатичному вузлі ("сторожовому"), розміщеному на їхньому шляху до регіонарного лімфоколектора [26]. Більш того, утворення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах вважається одним з початкових етапів дисемінації ПК до віддалених органів [27].

Аналізуючи умови лімфогенного та гематогенного шляхів метастазування, слід зазначити, що перший з них є більш сприятливим для поширення та колонізації ПК. По-перше, за відсутності перичитів, гладком'язових клітин та базальної мембрани характерною ознакою нових ЛК є підвищена проникність стінки капіляра [28]. По-друге, ефективному транспортуванню поодиноких ПК та їхніх конгло-

мератів сприяє більший діаметр ЛК, порівняно з кровоносними капілярами (20–120 проти 7–9 мікронів). І, по-третє, у лімфатичних судинах практично відсутні стресові ефекти так званої гідростатичної сили напруження (shear stress), що діє в системі циркуляції крові. Завдяки цьому значно підвищується виживання метастатичних клітин в умовах їх субстрат-незалежної дисемінації.

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що важливою умовою для метастазування ПК у лімфовузлі є стимуляція лімфангіогенезу та наступна інтравазація ПК у лімфатичні судини. Значну роль у цих процесах відіграють відповідно лімфангіогенні фактори та протеїназа MMP-2 [29]. Про безпосередній зв'язок між експресією VEGF-C або VEGF-D та утворенням метастазів свідчать експерименти з використанням рекомбінантного білка VEGF-C/D Trap, який блокує взаємодію VEGF-C з рецептором VEGFR-3, або антитіл

проти VEGF-D [30–32]. Крім того, експресія VEGF-C у клітинах хірургічно видалених пухлин жовчного міхура вірогідно ( $p < 0,001$ ) корелює з утворенням лімфогенних метастазів і гіршим наслідком після проведення операції у таких хворих [33]. Виявлено зв'язок між рівнем мРНК і білка VEGF-C в тканині раку шлунка, та інвазією пухлинних клітин у лімфатичних судинах, а також формуванням метастазів у лімфатичних вузлах [34]. Хворі, в яких був виявлений високий рівень експресії VEGF-C, мали значно гірший показник 5-річного виживання. Більше того, рівень VEGF-C виявився незалежним прогностичним фактором ризику смерті хворих на рак шлунка [34]. У роботі [35] експресія VEGF-C була зареєстрована в 72,3% випадків недрібноклітинного раку легені, а рецептора VEGFR3 – в 52,6% випадків. При цьому коекспресія VEGF-C і VEGFR3 вірогідно ( $p < 0,05$ ) корелювала з виявленням ПК у лімфатичних судинах, а метастазів – у лімфатичних вузлах. Для хворих з VEGF-C-позитивними пухлинами легені був характерним більш несприятливий прогноз у порівнянні з тими, у кого VEGF-C в пухлині був відсутній. Прогностичне значення виявлення VEGF-C або VEGF-D при різних формах солідних пухлин наведено у табл. 3.

Лімфангіогенні фактори виявляють також у сироватці

крові онкологічних хворих, що теж може враховуватися під час прогнозування перебігу захворювання. Наприклад, показано, що підвищений рівень VEGF-C у крові хворих на недрібноклітинний рак легені або рак ободової та прямої кишки корелює з наявністю метастазів у лімфатичних вузлах [36, 37]. Більше того, у випадку раку шлунка, хворі з високою концентрацією VEGF-C мають не тільки ризик утворення метастазів, але й більш несприятливий прогноз [38].

Оскільки при збільшенні щільності ЛК теоретично збільшується вірогідність проникнення ПК у лімфатичну систему, то вельми цікавими є результати дослідження кореляції між щільністю ЛК та частотою утворення метастазів. Наприклад, Q. Li і співавт. [35] виявили вірогідну залежність між показником щільності ЛК у недрібноклітинному раку легені і стадією захворювання, проникненням у лімфатичні судини ПК, а також утворенням лімфогенних метастазів. Для хворих на недрібноклітинний рак легені, які мали метастази у лімфовузлах та гірший показник загального виживання, кількість ЛК у зоні, що оточує пухлину, значно перевищила таку у хворих без метастазів та із більш сприятливим прогнозом [39]. Інші приклади виявлення коре-

Табл. 3. Приклади кореляції між рівнем VEGF-C/-D, щільністю лімфатичних капілярів та утворенням метастазів у лімфатичних вузлах або несприятливим прогнозом

Тип пухлини	Експресія		Висока щільність ЛК	Метастази у лімфовузлах	Несприятливий прогноз	Джерело літератури
	VEGF-C	VEGF-D				
Рак молочної залози	+			+	+	[51]
– “ –		+		+	+	[52]
– “ –			+	+	+	[53]
Рак шийки матки	+		+	+	+	[54]
Рак ендометрію	+			+	+	[55]
– “ –		+		+	+	[56]
– “ –			+		+	[45]
Рак яєчника	+	+		+	+	[57]
Рак шлунка	+			+	+	[58]
– “ –		+		+	+	[59]
– “ –			+	+	+	[60]
Рак ободової та прямої кишки	+	+		+++	+	[61]
Рак стравоходу	+			+	+	[62]
– “ –	+		+	+	+	[63]
Недрібно-клітинний рак легені	+			+	+	[35]
– “ –			+	+	+	[39]
Рак підшлункової залози	+	+		+	+	[64]
– “ –			+	–***		[42]
Плоскоклітинний рак ротової порожнини	+	+		+		[65]
– “ –	+		+	+		[66]
Рак язика	+			+	+	[67]
Меланома	+			+		[68]
– “ –			+	+		[69]
Рак сечового міхура	+			+	+	[70]
– “ –		+	+	+	+	[71]
Рак жовчного міхура	+			+	+	[33]
Рак перед-міхурової залози	+			+		[72]
– “ –		+		+		[73]
– “ –			+	+		[74]
Папілярний рак щитоподібної залози	+			+		[75]
– “ –		+		+		[76]
Рак голови та шиї	+				+	[15]
– “ –			+	+		[43]

Примітки. \* Кореляція з появою метастазів не тільки у лімфатичних вузлах, але й в очеревинній порожнині поза тазом.

\*\* Кореляція з появою метастазів не тільки у лімфатичних вузлах, але й у печінці.

\*\*\* Хоча існує кореляція з появою метастазів у печінці.

лятивного зв'язку між підвищеною щільністю ЛК та негативним прогнозом можна знайти у табл. 3.

До цього часу не припиняється дискусія навколо питання утворення яких саме, інтра- чи перитуморальних ЛК, найбільш сприяє метастазуванню. У випадках раку голови та ший, папілярного раку щитоподібної залози, або меланоми показано активацію саме інтратуморального лімфангіогенезу [20, 40–42]. Проліферативна активність ЕКЛС, що оцінювалася за допомогою антитіл проти маркера Ki-67, а також наявність всередині ЛК пухлинних емболів свідчать про участь нових ЛК у дисемінації ПК. Більш того, для хворих на плоскоклітинний рак голови та ший щільність інтратуморальних (а не перитуморальних) ЛК розглядається у якості незалежного прогностичного фактора ризику смерті [43]. У той самий час, згідно з даними, отриманими Koukourakis та співавт. [44], інтратуморальні ЛК взагалі відсутні при раку легені або ендометрію. Добре розвинені ЛК у цих хворих знаходяться лише у зоні, що оточує пухлину [44, 45]. Важливість перитуморального лімфангіогенезу для поширення метастатичних ПК була також показана у хворих на рак шийки матки та рак молочної залози [16, 46]. Причому в останньому випадку було встановлено кореляцію між щільністю перитуморальних ЛК та 5-річним безрецидивним виживанням. Протилежно цьому, ряд авторів [47, 48] показали, що активація перитуморального лімфангіогенезу є маркером кращого перебігу захворювання та більш тривалого виживання.

Маловивченим залишається питання про значення лімфангіогенезу для колонізації ПК у віддалені органи. Дослідження на експериментальних моделях свідчать, що індукція нових ЛК сприяє не тільки утворенню метастазів у лімфовузлах, але й у легені [49, 50]. Ці дані, а також деякі клінічні спостереження (див. табл. 3) є підставою для ствердження, що формування метастазів у лімфатичних вузлах може бути плацдармом для подальшої колонізації метастатичних ПК.

Нарешті, загальновідомо, що при певних формах солідних пухлин метастатичні ПК переважно колонізують ті ж самі органи чи тканини. Наприклад, метастази раку молочної залози найчастіше виявляють у кістках, печінці, легені або мозку, метастази меланоми – у легені, метастази пухлини ободової та прямої кишки – у печінці, а метастази пухлини передміхурової залози – у кістках. Проте залишається нез'ясованим, чи пов'язана така вибірковість із шляхом дисемінації ПК в організмі.

**Висновки.** Таким чином, аналіз наведених у роботі даних свідчить про те, що за останні 10 років було досягнуто певного прогресу у розкритті механізмів, які регулюють утворення нових лімфатичних судин. Зокрема, були виявлені основні цитокіни, що безпосередньо або опосередковано стимулюють міграцію, проліферацію та виживання ЕКЛС (VEGF-C/D, FGF, IGF, HGF, PDGF), а також маркерні білки (LYVE-1, подопланін, Prox-1 і деякі інші), за допомогою яких можна чітко віддиференціювати ЕКЛС від ЕККС. Були також отримані численні дані про участь пухлинного лімфангіогенезу у дисемінації ПК до регіонарних лімфовузлів та віддалених органів чи тканин. Більше того, було встановлено кореляційний зв'язок між високим рівнем VEGF-C/D або щільності ЛК та виявленням метастазів, а також скороченою тривалістю життя хворих з солідними пухлинами різного генезу. Подальше з'ясування ролі лімфангіогенезу у метастазуванні пухлин буде корисним не лише для оптимізації прогнозування перебігу злоякісного захворювання, але й відкриває перспективи в розробці нових лікарських препаратів з антиметастатичною активністю.

#### Література

- Ji R.C. Characteristics of lymphatic endothelial cells in physiological and pathological conditions // *Histol. Histopathol.* – 2005. – V. 20. – P. 155-175.
- Harvey N.L., Srinivasan R.S., Dillard M.E. et al. Lymphatic vascular defects promoted by prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity // *Nat. Genet.* – 2005. – V. 37. – P. 1072-1081.
- Asellius G. De lactibus sive lacteis venis / Milan: Mediolani. – 1627.
- Taipale J., Makinen T., Arighi E. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3 // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1999. – V. 237. – P. 85-96.
- Makinen T., Jussila L., Veikkola T. et al. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3 // *Nat. Med.* – 2001. – V. 7. – P. 199-205.
- Karpanen T., Heckman C.A., Keskitalo S. et al. Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors // *FASEB J.* – 2006. – V. 20. – P. 1462-1472.
- Vlahakis N.E., Young B.A., Atakilit A., Sheppard D. The lymphangiogenic vascular endothelial growth factors VEGF-C and -D are ligands for the integrin alpha9beta1 // *J. Biol. Chem.* – 2005. – V. 280. – P. 4544-4552.
- Huang X.Z., Wu J.F., Ferrando R. et al. Fatal bilateral chylothorax in mice lacking the integrin alpha9beta1 // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – V. 20. – P. 5208-5215.
- Makinen T., Veikkola T., Mustjoki S. et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3 // *EMBO J.* – 2001. – V. 20. – P. 4762-4773.
- Alitalo K., Tammela T., Petrova T.V. Lymphangiogenesis in development and human disease // *Nature.* – 2005. – V. 438. – P. 946-953.
- Salameh A., Galvagni F., Bardelli M. et al. Direct recruitment of CRK and GRB2 to VEGFR-3 induces proliferation, migration, and survival of endothelial cells through the activation of ERK, AKT, and JNK pathways // *Blood.* – 2005. – V. 106. – P. 3423-3431.
- Nagy J.A., Vasile E., Feng D. et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis // *J. Exp. Med.* – 2002. – V. 196. – P. 1497-1506.
- Cursiefen C., Chen L., Borges L.P. et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment // *J. Clin. Invest.* – 2004. – V. 113. – P. 1040-1050.
- Cao Y. Direct role of PDGF-BB in lymphangiogenesis and lymphatic metastasis // *Cell Cycle.* – 2005. – V. 4. – P. 228-230.
- Neuchrist C., Erovic B.M., Handisurya A. et al. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 expression in squamous cell carcinomas of the head and neck // *Head Neck.* – 2003. – V. 25. – P. 464-474.
- Schoppmann S.F., Birner P., Stockl J. et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis // *Am. J. Pathol.* – 2002. – V. 161. – P. 947-956.
- Kerjaschki D. The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 2316-2319.
- Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H. et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation // *Thromb. Haemost.* – 1998. – V. 80. – P. 171-175.
- Salven P., Mustjoki S., Alitalo R. et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells // *Blood.* – 2003. – V. 101. – P. 168-172.
- Dadras S.S., Paul T., Bertoncini J. et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival // *Am. J. Pathol.* – 2003. – V. 162. – P. 1951-1960.
- Podgrabska S., Braun P., Velasco P. et al. Molecular characterization of lymphatic endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – V. 99. – P. 16069-16074.
- Kriehuber E., Breiteneder-Geleff S., Groeger M. et al. Isolation and characterization of dermal lymphatic and blood endothelial cells reveal stable and functionally specialized cell lineages // *J. Exp. Med.* – 2001. – V. 194. – P. 797-808.
- Hirakawa S., Hong Y.K., Harvey N., et al. Identification of vascular lineage-specific genes by transcriptional profiling of isolated blood vascular and lymphatic endothelial cells // *Am. J. Pathol.* – 2003. – V. 162. – P. 575-586.
- Фильченков А.А. Молекулярные механизмы метастазирования опухолей // *Онкология.* – 1999. – Т. 1. – С. 122-135.
- Kaiserling E., Krober S., Geleff S. Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis // *Lymphology.* – 2003. – V. 36. – P. 52-61.
- Галайчук І.Й. Концепція "сторожового лімфатичного вузла" в онкології та її значення для діагностики і лікування меланоми шкіри // *Онкологія.* – 1999. – Т. 1. – С. 13-16.
- Sleeman J.P. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors // *Recent Results Cancer Res.* – 2000. – V. 157. – P. 55-81.
- Ji R.C., Kato S. Lymphatic network and lymphangiogenesis in the gastric wall // *J. Histochem. Cytochem.* – 2003. – V. 51. – P. 331-338.
- Bogusiewicz M., Stryjecka-Zimmer M., Szymanski M. et al. Activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in advanced laryngeal cancer // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – V. 128. – P. 132-136.
- He Y., Kozaki K., Karpanen T. et al. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – V. 94. – P. 819-825.
- Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. Vascular endothelial growth

- factor-D promotes the metastatic spread of cancer via the lymphatics // *Nature Med.* – 2001. – V. 7. – P. 186-191.
32. Karpanen T., Egeblad M., Karkkainen M.J., et al. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth // *Cancer Res.* – 2001. – V. 61. – P. 1786-1790.
33. Nakashima T., Kondoh S., Kitoh H. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression in human gallbladder cancer and its relationship to lymph node metastasis // *Int. J. Mol. Med.* – 2003. – V. 11. – P. 33-39.
34. Duff S.E., Li C., Jeziorska M. et al. Vascular endothelial growth factors C and D and lymphangiogenesis in gastrointestinal tract malignancy // *Br. J. Cancer.* – 2003. – V. 89. – P. 426-430.
35. Li Q., Dong X., Gu W. et al. Clinical significance of co-expression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2003. – V. 116. – P. 727-730.
36. Tamura M., Ohta Y. Serum vascular endothelial growth factor-C level in patients with primary nonsmall cell lung carcinoma: a possible diagnostic tool for lymph node metastasis // *Cancer.* – 2003. – V. 98. – P. 1217-1222.
37. Xu T., Chen D. Serum vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor level in patients with colorectal carcinoma and clinical significance // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2006. – V. 26. – P. 329-331.
38. Wang T.B., Deng M.H., Qiu W.S., Dong W.G. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 28. – P. 1794-1798.
39. Renyi-Vamos F., Tovari J., Fillinger J. et al. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11. – P. 7344-7353.
40. Maula S.M., Luukkaa M., Grenman R. et al. Intratumoral lymphatics are essential for the metastatic spread and prognosis in squamous cell carcinomas of the head and neck region // *Cancer Res.* – 2003. V. 63. – P. 1920-1926.
41. Hall F.T., Freeman J.L., Asa S.L. et al. Intratumoral lymphatics and lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – V. 129. – P. 716-719.
42. Rubbia-Brandt L., Terris B., Giostra E. et al. Lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor-C expression correlate with malignant behavior in human pancreatic endocrine tumors // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 15. – P. 6919-6928.
43. Kyzas P.A., Geleff S., Batistatou A. et al. Evidence for lymphangiogenesis and its prognostic implications in head and neck squamous cell carcinoma // *J. Pathol.* – 2005. – V. 206. – P. 170-177.
44. Koukourakis M.I., Giattomanolaki A., Sivridis E. et al. LYVE-1 immunohistochemical assessment of lymphangiogenesis in endometrial and lung cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – V. 58. – P. 202-206.
45. Stefansson I.M., Salvesen H.B., Akslen L.A. Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer // *Cancer Res.* – 2006. – V. 66. – P. 3303-3309.
46. Bono P., Wasenius V., Heikkilä P. et al. High LYVE-1-positive lymphatic vessel numbers are associated with poor outcome in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10. – P. 7144-7149.
47. Straume O., Jackson D.G., Akslen L.A. Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of low-grade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – V. 9. – P. 250-256.
48. Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis // *Cancer Res.* – 2005. – V. 65. – P. 9789-9798.
49. Skobe M., Hawighorst T., Jackson D.G. et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis // *Nat. Med.* – 2001. – V. 7. – P. 192-198.
50. Krishnan J., Kirkin V., Steffen A. et al. Differential in vivo and in vitro expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats // *Cancer Res.* – 2003. – V. 63. – P. 713-722.
51. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor-C in breast carcinoma with long-term follow-up // *Mod. Pathol.* – 2003. – V. 16. – P. 309-314.
52. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in breast carcinoma with long-term follow-up // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – V. 9. – P. 716-721.
53. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – V. 91. – P. 125-132.
54. Gombos Z., Xu X., Chu C.S. et al. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11;11 № 23. P. 8364-8371.
55. Hirai M., Nakagawara A., Oosaki T. et al. Expression of vascular endothelial growth factors (VEGF-A/VEGF-1 and VEGF-C/VEGF-2) in postmenopausal uterine endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – V. 80. – P. 181-188.
56. Yokoyama Y., Charnock-Jones D.S., Licence D. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-D and its receptor, VEGF receptor 3, as a prognostic factor in endometrial carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – V. 9. – P. 1361-1369.
57. Yokoyama Y., Charnock-Jones D.S., Licence D. et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma // *Br. J. Cancer.* – 2003. – V. 88. – P. 237-244.
58. Ding S., Li C., Lin S. et al. Distinct roles of VEGF-A and VEGF-C in tumour metastasis of gastric carcinoma // *Oncol. Rep.* – 2007. – V. 17. – P. 369-375.
59. Juttner S., Wissmann C., Jons T. et al. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24. – P. 228-240.
60. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2006. – V. 59. – P. 77-82.
61. Onogawa S., Kitadai Y., Tanaka S. et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma // *Cancer Sci.* – 2004. – V. 95. – P. 32-39.
62. Kimura Y., Watanabe M., Ohga T. et al. Vascular endothelial growth factor C expression correlates with lymphatic involvement and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma // *Oncol. Rep.* – 2003. – V. 10. – P. 1747-1751.
63. Loges S., Clausen H., Reichelt U. et al. Determination of microvessel density by quantitative real-time PCR in esophageal cancer: correlation with histologic methods, angiogenic growth factor expression, and lymph node metastasis // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – V. 13. – P. 76-80.
64. Kurahara H., Takao S., Maemura K. et al. Impact of vascular endothelial growth factor-C and -D expression in human pancreatic cancer: its relationship to lymph node metastasis // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10. – P. 8413-8420.
65. Shintani S., Li C., Ishikawa T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C, and D in oral squamous cell carcinoma // *Oral Oncol.* – 2004. – V. 40. – P. 13-20.
66. Sedivy R., Beck-Mannagetta J., Haverkamp C. et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C correlates with the lymphatic microvessel density and the nodal status in oral squamous cell cancer // *J. Oral Pathol. Med.* – 2003. – V. 32. – P. 455-460.
67. Tanigaki Y., Nagashima Y., Kitamura Y. et al. The expression of vascular endothelial growth factor-A and -C, and receptors 1 and 3: correlation with lymph node metastasis and prognosis in tongue squamous cell carcinoma // *Int. J. Mol. Med.* – 2004. – V. 14. – P. 389-395.
68. Goydos J.S., Gorski D.H. Vascular endothelial growth factor C mRNA expression correlates with stage of progression in patients with melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – V. 9. – P. 5962-5967.
69. Dadras S.S., Lange-Asschenfeldt B., Velasco P. et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes // *Mod. Pathol.* – 2005. – V. 18. – P. 1232-1242.
70. Suzuki K., Morita T., Tokue A. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression predicts lymph node metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder // *Int. J. Urol.* – 2005. – V. 12. – P. 152-158.
71. Miyata Y., Kanda S., Ohba K. et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in bladder cancer: prognostic implications and regulation by vascular endothelial growth factors-A, -C, and -D // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – V. 12. – P. 800-806.
72. Jennbacken K., Vallbo C., Wang W., Damber J.E. Expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF receptor-3 in human prostate cancer is associated with regional lymph node metastasis // *Prostate.* – 2005. – V. 65. – P. 110-116.
73. Kaushal V., Mukunyadzi P., Dennis R.A. et al. Stage-specific characterization of the vascular endothelial growth factor axis in prostate cancer: expression of lymphangiogenic markers is associated with advanced-stage disease // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11. – P. 584-593.
74. Zeng Y., Opekin K., Horvath L.G. et al. Lymphatic vessel density and lymph node metastasis in prostate cancer. *Prostate.* – 2005. – V. 65. – P. 222-230.
75. Yu X.M., Lo C.Y., Chan W.F. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor C in papillary thyroid carcinoma correlates with cervical lymph node metastases // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11. – P. 8063-8069.
76. Yasuoka H., Nakamura Y., Zuo H. et al. VEGFD expression and lymph vessels play an important role for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma // *Mod. Pathol.* – 2005. – V. 18. – P. 1127-1133.

Солодянникова О.І., Смоланка І.І., Сукач Г.Г.  
**РАДІОНУКЛІДНИЙ СПОСІБ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ СТОРОЖОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ХВОРИХ  
 НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

Інститут онкології АМН України (Київ)

Поширеність злоякісних пухлин на лімфатичні вузли відіграє важливу роль не тільки у виживанні пацієнтів, але й виборі тактики їх лікування. Точність різноманітних методів візуалізації у діагностиці метастатичних уражень лімфатичних вузлів обмежена і, частіше за все, при певних локалізаціях пухлин для стадіювання процесу рутинно використовується комп'ютерна томографія. З прийняттям концепції сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) в онкології значно зросла роль лімфосцинтиграфії [1, 2].

Анатомо-фізіологічні особливості лімфатичної системи і механізми лімфогенного метастазування зумовили основні принципи концепції СЛВ вузлів [3,4]:

- лімфовідтік здійснюється від пухлини до регіонарного лімфатичного басейну;
- дисемінація злоякісних клітин проходить руслом лімфатичної судини до першого лімфатичного вузла;
- перший лімфатичний вузол, який фільтрує аферентну лімфу, стає «капканом» для злоякісних клітин;
- селективна біопсія цього лімфатичного вузла – об'єктивний діагностичний критерій поширеності злоякісного процесу.

У відповідності до сучасної концепції СЛВ, лімфосцинтиграфія спрямована на ідентифікацію перших лімфатичних вузлів, які є дренажними по відношенню до первинної пухлини. Наявність першого збільшеного лімфатичного вузла і візуалізація аферентної лімфатичної судини від пухлини до нього — специфічні ознаки СЛВ. Загальновідомо, що лімфосцинтиграфія залежно від необхідності візуалізувати ту чи іншу структуру має проводитися в різні часові інтервали після введення радіофармацевтичного препарату (РФП). При меланомі, раку статевих членів і вульви необхідне динамічне дослідження, яке доцільно починати якомога скоріше після внутрішньокірного введення мітки навколо пухлини з одержанням ранніх і пізніх зображень [5]. У хворих на рак грудної залози (РГЗ) паратуморальне введення мітки поєднувалося з пізньою візуалізацією лімфатичних вузлів, тоді як при внутрішньопухлинному введенні в 40 % пацієнтів останні виявлялися до 30 хв. з моменту введення РФП [6, 7]. Іншим важливим методичним аспектом візуалізації СЛВ є розмір частинок РФП. За даними різних авторів, швидкість транспорту мітки лімфатичними шляхами чітко відповідає розміру частинок колоїду. Дрібні частинки (< 5 нм) можуть проникати крізь капілярні мембрани з інкорпорацією в крові, великі частинки (500 нм) характеризуються більш повільною міграцією з місця ін'єкції. Різні РФП, від <sup>99m</sup>Tc-сульфіду сурми з розміром частинок 3–30 нм до нефільтрованого <sup>99m</sup>Tc-сірчаного колоїду з розміром частинок 100–4000 нм можуть використовуватись для лімфосцинтиграфії СЛВ, однак для якісної відстроєної візуалізації з наступною інтраопераційною детекцією найоптимальнішим є використання <sup>99m</sup>Tc-наноколоїду. Майже 80 % частинок цього РФП менші за 30 нм, що гарантує чітку візуалізацію лімфатичних судин. Понад 20 % частинок розміром 30–80 нм забезпечують тривалу фіксацію в лімфатичних вузлах. Саме тому ця мітка найбільше підходить для діагностичного дослідження. [4,8].

Використання лімфосцинтиграфії не тільки для візуалізації СЛВ, але й її ідентифікації викликало дискусію серед ядерних медиків, зумовлену також проблемою об'єму речовини, яку вводять, і місця введення. Так, при множинному перитуморальному введенні, за даними літератури, ідентифікація СЛВ досягалась у 73–98 % хворих на РГЗ [9, 10]. При підшкірному введенні мітки безпосередньо над пухлиною ідентифікація СЛВ спостерігалась у 98 % пацієнтів [10].

З метою визначення найбільш ефективного способу введення <sup>99m</sup>Tc-наноколоїду (інтрадермальний чи перитуморальний) для ідентифікації СЛВ при РГЗ, ін'єкцію препарату в перший день проводили перитуморально, а на другий — інтрадермально [6]. Аксиллярні СЛВ ідентифікувались у 71 % обстежених після перитуморального введення мітки і в 96 % — після інтрадермального. У 62 % хворих кількість і локалізація СЛВ були ідентичними.

Для ідентифікації СЛВ у хворих на РГЗ рекомендується комбінувати лімфосцинтиграфію з гамма-детекцією [11, 12]. При цьому 10-15 МБк <sup>99m</sup>Tc-наноколоїду вводиться підшкірно безпосередньо над пухлиною з наступним проведенням лімфосцинтиграфії в передній і боковій проекціях. Аксиллярні СЛВ, за даними літератури, ідентифікувались в 94 % хворих, з них у 31% візуалізовані вузли містили метастази. Чутливість даної методики з урахуванням гістологічного статусу складала 92,3 % [2].

Задовільні результати візуалізації СЛВ одержано в ранніх дослідженнях, а також роботи з вивчення використання барвників для ідентифікації СЛВ привели до створення в Нідерландському раковому інституті методу марнової лімфосцинтиграфії з одноразовою внутрішньопухлинною ін'єкцією мітки в малому об'ємі (0,2 мл) для детекції СЛВ [13]. І хоча роль лімфосцинтиграфії у виявленні СЛВ до кінця не визначена, в даний час є чіткі підтвердження, що лімфатичне картування не тільки підвищує точність диференціювання лімфатичних вузлів першого і другого порядку, але й дає можливість виявити лімфатичний дренаж за межами аксиллярної зони. Подібне спостерігалось в 16–35 % хворих на РГЗ, у яких використовували перитуморальне введення мітки і 23 % — інтрадермальне. Тільки підшкірне введення, схоже, пов'язане з нижчою частотою візуалізації лімфатичних вузлів [9].

Лімфатичне картування може бути корисним і при інших видах пухлин, коли виникають суперечності з приводу необхідності видалення лімфатичних вузлів при вже наявних метастазах і потребі в системному лікуванні

У відділенні ядерної медицини Інституту онкології АМН України проведено дослідження сторожових лімфатичних вузлів у 43 хворих на РГЗ. Лімфосцинтиграфію в поєднанні з інтраопераційною детекцією СЛВ здійснювали з використанням <sup>99m</sup>Tc-наноколоїду, який у дозі з розрахунку 10 МБк на 1 кг маси пацієнтки та об'ємі 0,2–0,3 мл вводили перитуморально та інтрадермально. Наступний етап дослідження проводили за допомогою ОФЕКТ Е. САМ (Siemens) для одержання ранніх (20 хв.) і пізніх (2 год. з моменту введення РФП) зображень. Через 1 добу ручним гамма-датчиком Europrobe (Canberra Packard) проводили інтраопераційну детекцію СЛВ. Згідно з одержаними даними встановлено, що у 36 із 43 пацієнток візуалізовані лімфатичні вузли аксиллярного басейну на боці ураження. У 32 з них ідентифіковані СЛВ. За результатами гістологічного дослідження у 27 хворих вони виявилися метастатично ураженими, у 5 — не містили злоякісних клітин.

Таким чином, на основі літературних та власних даних можна зробити наступні висновки:

- лімфосцинтиграфія є важливим діагностичним засобом лімфатичного картування для виявлення груп лімфатичних вузлів з ризиком ракової дисемінації при раку молочної залози;
- використання лімфосцинтиграфії в комбінації з гамма-детекцією і подальшою біопсією СЛВ — важливий спільний напрямок ядерної медицини та хірургічної мамології.



**Література**

1. Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C. et al. // J. Am. Med. Assoc. – 1996. – Vol. 276. – P. 1818-1822.
2. Turner R.R., Ollila D.W., Krasne D.L. et al. // Ann. surg. – 1997. – Vol. 226. – P. 271-278.
3. Hayes D.F. Atlas of breast cancer. – Mosby, 1993.
4. Paganelli G., Chicco C., Cremonesi M. et al. // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 42. – P. 49-53.
5. Della Rovere G., Bird P.A. // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 421-422.
6. Cox C.E., Pendas S., Cox J.M. et al. // Ann. Surg. – 1998. – Vol. 227. – P. 643-653.
7. Dixon M. // Br. J. – 1998. – Vol. 317. – P. 295-259.
8. Garzom O.L., Palcos M.C., Radicella R. // Int. J. Appl. Radiat. Isotopes. – 1965. – Vol. 16. – P. 613.
9. Keshtgar P.J. // Eur. J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 26, № 1. – P. 57-67.
10. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1864-1867.
11. Borgstein P.J. // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 186. – P. 275-283.
12. Tiourina T., Arends B., Huysmans D. et al. // Eur. J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 25. – P. 1224-1231.
13. Uren R.F., Howman-Gilles R.B., Thompson J.F. et al. // J. Nucl. Med. – 1995. – Vol. 36. – P. 1775-1780.

**Угляр Ю.В., Шкробот Л.В., Угляр Т.Ю., Гнатюк Р.М., Бельма Л.Т.  
ЛАКТУВІТ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК**

**Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

ЛАКТУВІТ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК – Проаналізовано результати лікування 24 хворих на колоректальний рак. У 13 хворих в комплексне лікування включали лактувіт (медикаментозний препарат на основі вуглеводу лактулози). Підтверджено його дезінтоксикаційну та активуючу дію на антиоксидний захист організму і антирадикальну дію у пацієнтів зі згаданою патологією.

ЛАКТУВІТ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ БОЛЬНИХ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ – Проаналізовані результати лікування 24 больных с колоректальным раком. У 13 больных в комплексном лечении использовали лактувит (медикаментозный препарат на основе углевода лактулозы). Подтверждено его дезинтоксикационное и активизирующее действие на антиоксидантную защиту организма, а также антирадикальное действие у больных с вышеуказанной патологией.

USING OF LACTUVIT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER – The article presents the results of treatment of 24 patients with colorectal cancer. In 13 of all patients for complex postoperative treatment was used Lactuvit (25 mg orally every day). This medicine blocks free radicals in serum of cancer patients and also has desintoxication and antioxidation properties.

**Ключові слова:** лактувіт, колоректальний рак, дисбактеріоз.

**Ключевые слова:** лактувит, колоректальний рак, дисбактеріоз.

**Key words:** lactuvit, colorectal cancer, disbacteriosis.

**ВСТУП** Відомо, що при онкологічних ураженнях тонкої та товстої кишок суттєво порушується їхня мікроекологія. Необхідно зазначити, що мікроекологією кишок в останні роки широко цікавляться численні дослідники, а також клініцисти багатьох спеціальностей, в тому числі онкологи [1]. Склад кишкової флори людини досить складний і представляє собою динамічний комплекс, що включає в себе різні за кількістю та якісним складом асоціації мікроорганізмів, біохімічна активність яких проявляється в певних умовах їх існування. В той же час, відомо багато причин, через які виникають зміни нормальної мікрофлори травного каналу. Тимчасові зміни – це дисбактеріальні реакції, стійкі називають дисбактеріозом [2, 3]. Останній має місце при колоректальному раку, і, як наслідок, посилюється ендогенна інтоксикація, яка негативно впливає на перебіг хвороби. В організмі онкологічних хворих зростання ендогенної інтоксикації призводить до активації перекисного окислення ліпідів, збільшення кількості токсичних продуктів розпаду тканин, пригнічення імунної системи, порушення обмінних процесів, які негативно впливають на перебіг основної патології. Дисбактеріоз, який має місце при онкологічних ураженнях кишок, ще більшою мірою посилює рівень ендогенної інтоксикації [3,4].

Зниження рівня ендогенної інтоксикації, зменшення активності перекисного окислення ліпідів, підвищення антиоксидантного захисту організму суттєво сприяють покращенню стану онкологічних хворих, активують імунну систему, покращують гомеостаз, тому триває пошук медика-

ментозних препаратів з різними механізмами дії, які б призводили до зниження рівня ендогенної інтоксикації.

Для нормалізації складу мікрофлори кишок, усунення дисбактеріозу в клініці широко використовується медикаментозний препарат на основі вуглеводу лактулози, який має назву лактувіт [5]. Останній прискорює транзит кишкового вмісту, розм'якшує вміст кишечника, обумовлює корекцію хронічних запорів практично при будь-якій їх формі, не викликаючи при цьому побічних ефектів та звикання. Коротколанцюгові карбонові кислоти, які є у складі лактувіту, позитивно впливають на епітелій товстої кишки і, всмоктуючись в портальну систему, використовуються гепатоцитами в якості живильних речовин з енергетичною дією. Лактувіт інгібує продукцію аміаку, утилізує його, сприяє елімінації його з каловими масами, має гепатопротекторну дію [5,6]. Необхідно також зазначити, що застосування лактувіту у хворих на колоректальний рак вивчено недостатньо.

**Мета даної роботи** – дослідження ефективності використання лактувіту у хворих на колоректальний рак.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 34 особи, які були поділені на 3<sup>и</sup> групи. 1-а група (контрольна) включала 10 практично здорових людей, 2-а – 11 пацієнтів (жінок – 3, чоловіків – 8, віком від 57 до 73 років з колоректальним раком), яким було проведено комплексне лікування (променева терапія, неад'ювантні курси поліхіміотерапії, оперативне втручання), 3-я група 13 пацієнтів (жінок – 4, чоловіків – 9) з онкологічною патологією товстої кишки, в комплексне лікування яких включали лактувіт. Препарат призначали по 25 мг на добу, як правило вранці під час їди після появи перистальтики кишок у оперативних хворих. Біохімічними методами у досліджуваних визначали стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту організму, а також концентрацію середньомолекулярних пептидів у сироватці крові.

Показники стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту вивчали наступним чином: відновлений глутатіон в крові – за С. L. Elman [7], активність каталази за М.А. Королюк [8], рівні малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів за Placer [9]. Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за концентрацією середньомолекулярних пептидів у сироватці крові за методом В.М. Николаїчика і співавт. [10] при довжині світлової хвилі 254 нм (СМП<sub>1</sub>) та 280 нм (СМП<sub>2</sub>). Кількісні показники цифровими величинами визначали за Стьюдентом [11].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Отримані в результаті проведеного обстеження дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та рівень середніх молекул у обстежуваних осіб (M±m)

Показник	Групи обстеження		
	1-а	2-а	3-я
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	17,05 ± 0,42	27,50 ± 0,48***	2240 ± 0,39***
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	2,20 ± 0,05	3,70 ± 0,09***	2,88 ± 0,09**
Церулоплазмін, ммоль/л	2,85 ± 0,07	1,10 ± 0,06***	1,90 ± 0,08***
Відновлений глутатіон, ммоль/л	49,70 ± 1,26	27,50 ± 0,69***	36,60 ± 0,63***
Каталаза, мккат/л	112,30 ± 2,61	58,60 ± 1,40***	79,80 ± 1,50***
СМП <sub>1</sub> , ум. од.	160,80 ± 4,80	235,60 ± 4,50***	190,10 ± 3,90**
СМП <sub>2</sub> , ум. од.	167,90 ± 4,20	266,40 ± 4,80***	208,50 ± 4,80**

Примітка: зірочками позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних (\*\* - P < 0,01; \*\*\* P < 0,001).

Аналізом наведених у таблиці показників встановлено, що рівень дієнових кон'югатів у пацієнтів з колоректальним раком, лікованих за загальноприйнятою схемою зростав з (17,05 ± 0,42) до (27,50 ± 0,48) мкмоль/л. Наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися між собою (p < 0,01). При цьому останній показник перевищував попередній на 61,3%. Майже аналогічна динаміка спостерігалася при оцінці концентрацій малонового діальдегіду. Рівень останнього у 2-й групі підвищився з (2,20 ± 0,05) до (3,70 ± 0,09), тобто майже у 1,7 раза. Між наведеними цифровими величинами виявлена також статистично достовірна (p < 0,001) різниця. Встановлене зростання параметрів свідчило про посилення реакцій перекисного окислення ліпідів [9, 12]. Використання в комплексному лікуванні згаданої патології лактувіту позитивно впливало на вищевказані процеси. При цьому концентрація дієнових кон'югат знизилася з (27,50 ± 0,48) до (22,40 ± 0,39) мкмоль/л, тобто на 18,5 %, а рівень малонового діальдегіду – на 22,1 %. Встановлене свідчить, що лактувіт, крім перерахованих фармакологічних характеристик, безпосередньо або опосередковано інактивує вільні радикали.

Концентрація церулоплазміну в 2-й групі пацієнтів знизилася з (2,85 ± 0,07) до (1,10 ± 0,06) ммоль/л. Необхідно зазначити, що наведені цифрові величини суттєво (p < 0,001) відрізнялися між собою і останній показник виявився меншим за попередній на 61,4 %. Рівень відновленого глутатіону в 2-й групі спостережень зменшився у 1,8 раза. Активність каталази також знизилася у зазначених спостереженнях. Так, названий контрольний показник складав (112,30 ± 2,61), а у 2-й групі хворих на колоректальний рак (58,60 ± 1,40) мккат/л. При цьому наведені показники статистично достовірно відрізнялися між собою (p < 0,001), а остання цифрова величина була менша за попередню на 47,8 %. Слід вказати, що динаміка наведених показників, тобто рівнів церулоплазміну, відновленого глутатіону та активності каталази вказували на суттєве зниження антиоксидантного захисту організму [13,14] яке постійно має місце у онкологічних хворих, не дивлячись на проведене комплексне лікування.

Проведені дослідження та отримані результати показали, що застосування лактувіту в комплексному лікуванні хворих на колоректальний рак позитивно впливало на систему антиоксидантного захисту організму. В цих корегуючих умовах рівень церулоплазміну зростав з (1,10 ± 0,06), до (1,90 ± 0,08) ммоль/л. Дані показники статистично достовірно відрізнялися між собою і остання цифрова величина перевищувала попередню на 72,7 %. Аналогічна динаміка встановлена при аналізі концентрацій відновленого глутатіону. Остання величина у 3-й групі спостережень виявилася збільшеною на 33,1 % порівняно з попереднім параметром. Активність каталази у 2-й групі пацієнтів складала (58,60 ± 1,40) мккат/л, а у 3-й – (78,80 ± 1,50) мккат/л. Встановлено, що останній показник зріс на 36,2 % порівняно з такою ж величиною попередньої групи

спостережень. Необхідно також зазначити, що між цими показниками встановлена статистично достовірна (p < 0,001) різниця. Наведені вище показники, аналіз їхньої динаміки свідчать, що застосування лактувіту у комплексному лікуванні хворих на колоректальний рак суттєво підвищує та активізує систему антиоксидантного захисту організму [15].

Проведені дослідження та отримані результати також вказують, що у даних онкологічних хворих істотно змінюється у крові рівень середньомолекулярних пептидів (СМП<sub>1</sub>, СМП<sub>2</sub>). При цьому у 2-й групі спостережень концентрація СМП<sub>1</sub> збільшилася з (160,80 ± 4,80) до (235,60 ± 4,50) ум. од. Необхідно вказати, що наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися між собою (p < 0,001) і останній показник перевищував попередній 46,5%. Концентрація СМП<sub>2</sub> в цих умовах дослідження зросла майже у 1,7 раза.

Встановлена динаміка середньомолекулярних пептидів (СМП<sub>1</sub>, СМП<sub>2</sub>) у крові хворих на колоректальний рак свідчила, що у них була виражена ендогенна інтоксикація [10, 15, 16], яка негативно впливає на перебіг коригованої діагностованої патології.

Використання лактувіту в комплексному лікуванні хворих на колоректальний рак позитивно впливало на рівень молекул середньої маси у крові. Так, концентрація СМП<sub>1</sub> в даних умовах дослідження в пацієнтів 3-ї групи знизилася з (235,60 ± 4,50) до (190,10 ± 3,90) ум. од. Різниця між цими показниками виявилася статистично достовірною. При цьому остання цифрова величина була меншою за попередню на 19,3 %. Концентрація СМП<sub>2</sub> в цих умовах дослідження знизилася з (266,40 ± 4,80) до (208,50 ± 4,80) ум. од., тобто на 21,7 %. Між наведеними цифровими величинами також встановлена суттєва (p < 0,001) різниця. Проаналізована та описана динаміка концентрацій середньомолекулярних пептидів у 3-й групі спостережень свідчила, що під впливом лактувіту суттєво знижується ендогенна інтоксикація у хворих на колоректальний рак.

**ВИСНОВОК** При включенні в комплексне лікування хворих на колоректальний рак лактувіту, останній проявляє свої антирадикальні властивості, істотно підвищує антиоксидантний захист організму, знижує рівень ендогенної інтоксикації, тому його доцільно використовувати в лікуванні пацієнтів з вказаною патологією. Подальше детальне вивчення лактувіту дасть можливість встановити багатогранність його фармакологічної дії.

#### Література

1. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 13-14. – С. 1-6.
2. Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А. Дисбактериозы кишечника // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 66-74.
3. Мазанкова Л.Н., Запруднов А.М. Микроэкология кишечника у детей в патологии // Российские медицинские вести. – 2001. – № 1. – С. 34-43.
4. Угляр Ю.В., Гнатюк М.С., Бабанли Ш.Р. Эффективность застосування берлітіону в онкологічних хворих // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 65-67.

5. Благодатный В.Н. Лактувит – украинский препарат на основе лактулозы // Терапевт. архив. – 1998. – № 2. – С. 69-72.
6. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики // Лікування та діагностика. – 2001. – № 1. – С. 21-28.
7. Elman C.L. Tissue sulphhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1989. – Vol. 83, № 4. – P. 70-74.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
9. Бараба В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи соврем. биолог. – 1991. – № 6. – С. 33-37.
10. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. Средние молекулы – образование и способы определения // Лаб. дело. – 1989. – № 8. – С. 31-33.
11. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 348 с.
12. Тевторадзе Л.Ш., Баратиони Э.Д. Изменение биохимических показателей в пожилом и старческом возрасте при остром холецистите // Хирургические заболевания органов брюшной полости. – Тбилиси: Мецниереба, 1996. – С. 120-124.
13. Гонський Я.І., Гранківська С.С., Миханків М.М. Вплив гістидинату міді на деякі показники крові тварин різного віку з хімічними ураженнями печінки // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 163-166.
14. Дорохин К.М., Спас В.В. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 2. – С. 56-60.
15. Ляпис М.О., Іващук Л.Ю. Вплив малих доз іонізуючого опромінення на стан процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту при перитоніті у хворих, що проживають у радіаційно забруднених регіонах // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 3-4. – С. 56-58.
16. Шаповальяну С.Г., Тембулатов М.М., Чжао А.В. Комплексная оценка степени тяжести состояния больных с механической желтухой // Хирургия. – 1992. – № 2. – С. 105-108.

**Бабанли Ш.Р., Дрижак В.І.\* , Кривокульський Д.Б., Кривокульський Б.Д., Самбор Л.Ф.  
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ МЕТАСТАЗУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

**Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер, \* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ МЕТАСТАЗУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ – Проведені клініко-морфологічні дослідження дозволили відзначити вплив несприятливих факторів стосовно здатності РШМ до метастазування. Встановлено, що вірогідність виявлення регіонарних метастазів незначна при невеликих високодиференційованих плоскоклітинних РШМ, з поверхневою інвазією і локалізацією в ектоцервіксі. І, навпаки, аденокарцинома і низькодиференційований рак цервікального каналу або розповсюджений на всю шийку матки, який характеризувався ендодітним ростом та глибокою інвазією, супроводжувались метастазуванням у лімфатичні вузли таза у кожній 3-4 хворій.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ – Проведенные клинико-морфологические исследования позволяют отметить влияние некоторых факторов на возможность метастазирования РШМ. Установлено, что вероятность определения регионарных метастазов незначительна при небольших высокодифференцированных плоскоклеточных РШМ с поверхностной инвазией и локализацией в эктоцервиксе. И наоборот, аденокарцинома и низкодифференцированный рак цервикального канала или распространяющийся на всю шейку матки, характеризующийся эндодифитным ростом и глубокой инвазией, сопровождаются метастазированием в лимфатические узлы таза у каждой 3-4 больной.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS OF METASTAZING OF CERVICAL CANCER – Carried out clinical and morphological investigations allowed to mark the influence of unfavourable factors concerning ability of cervical cancer to metastazing. The reliability of revealing of regional metastases was established to be insignificant at small highly-differentiated plane-cellular cervical cancer with surface invasion and localization in ectocervix. And, on the contrary, adenocarcinoma and low-differentiated cancer of cervical channel or spread on the whole cervix to be characterized by endophyte growth and deep invasion was accompanied by metastazing into lymphatic nodes in each of three patients.

**Ключові слова:** рак шийки матки, метастази, фактори прогнозу.  
**Ключевые слова:** рак шейки матки, метастазы, факторы прогноза.  
**Key words:** cervical cancer, metastases, prognostic factors.

**ВСТУП** Діагностика та лікування лімфогенного метастазування – центральне питання хірургічної, урологічної і гінекологічної онкології. Екстирпація первинної пухлини в межах здорових тканин, разом з шляхами її лімфатичного поширення, є фундаментальним хірургічним принципом. Додаткове видалення навколоматкових і паравагінальних тканин за Вертгеймом і Шауті, а пізніше – і лімфатичних вузлів, – значно підвищило виживання хворих на рак шийки матки (РШМ). Згодом така методика була поширена на хворих з II стадією раку ендометрію з розповсюдженням на шийку матки. Італійські хірурги запропонували роз-

ширити лімфаденектомію у хворих на РШМ до параортальної зони, а також в подальшому видалення параортальних лімфовузлів до рівня ниркових вен.

Процес метастазування залежить як від анатомо-морфологічних особливостей самої первинної пухлини, так і від стану організму в цілому: від вікових і статевих особливостей, супутньої патології, імунологічної реактивності і тощо [1-6].

Численні дослідження дозволили встановити, що на вірогідність виникнення лімфогенних метастазів РШМ впливають глибина інвазії, анатомічна форма росту та гістологічна будова пухлини [7-10]. Здатність пухлини до метастазування визначається також станом протипухлинного імунітету [11, 12].

Сукупність клінічних і морфологічних ознак, які характеризують пухлину шийки матки та її метастази, необхідно враховувати при виборі методу лікування і визначенні об'єму операції.

Метою даного дослідження було вивчити клініко-морфологічні фактори, що впливають на метастазування раку шийки матки та вибір методу лікування і профілактики ускладнень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Матеріалом для дослідження стали відомості про 309 хворих на РШМ, які перебували на лікуванні в Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері в період з 1993 по 2005 роки. Джерелом інформації були історії хвороби, амбулаторні карти, протоколи доопераційної променевої терапії, неоад'ювантної поліхіміотерапії, протоколи операцій, дані лабораторних та інструментальних методів досліджень під час лікування, опис результатів морфологічних досліджень.

З метою виключення метастазів в додатки матки і діагностики первинно-множинних пухлин яєчників перед операцією проводилось ультразвукове дослідження органів таза. Обстежувався стан суміжних органів (цистоскопія, ректороманоскопія), при необхідності – сечовивідних шляхів (хромочистоскопія, екскреторна урографія). Для виключення віддалених метастазів здійснювались рентгенографія органів грудної клітки, а при показаннях – рентгенографія кісток, сканування.

В останні роки інвазивні методи обстеження поступають неінвазивним (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія і тощо).

Дворучне обстеження і огляд в дзеркалах у більшості випадків передують ультразвуковому обстеженню і дозволяють отримати досить надійну інформацію. Поряд з цим, ультразвукове обстеження може дати ряд цінних додаткових відомостей про стан шийки матки.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
В основному РШМ виникає із вагінальної її частини, і легко виявляється при огляді в дзеркалах. У випадках розвитку пухлини в цервікальному каналі її рання діагностика досить складна. Власне, при вказаній локалізації пухлини використання ехографії може дати найбільш цінну інформацію.

На ранніх етапах розвитку пухлина шийки матки, в більшості випадків, визначається у вигляді округлої або овальної форми з досить чіткими контурами і з підвищеним рівнем ехогенності. З ростом пухлини форма її стає неправильною, а структура – неоднорідною. При значних розмірах пухлини в ній визначаються поодинокі множинні ділянки зниженої ехогенності, а зовнішній контур у цих випадках майже ніколи не визначається.

При великих розмірах пухлини шийка взагалі перестає диференціюватись з оточуючими тканинами.

Збільшені лімфатичні вузли таза на ехограмах зазвичай не візуалізуються. В пізніх стадіях можна виявити парааортальні і паракавальні лімфатичні вузли. На сканограмах вони визначаються як гіпоехогенні утворення різних розмірів, овальної форми, що прилягають безпосередньо до нижньої порожнистої вени.

Використання ультразвукового дослідження в багатьох

випадках дає певну додаткову інформацію і сприяє покращенню діагностики РШМ, визначенню глибини пухлинної інвазії, стану регіонарних лімфатичних вузлів, суміжних органів з метою вибору адекватного методу лікування.

Нами отримані наступні дані зіставлення віку хворих з частотою лімфогенного метастазування РШМ.

Як видно з даних таблиці 1, три чверті хворих на РШМ знаходились у віковій групі понад 40 років – 231 (74,8 %).

Відсоток виявлених метастазів в лімфатичних вузлах таза дещо вищий у старших вікових групах (від 9,7 % до 17,0 % у віці до 50 років і 20,1 % – понад 50 років,  $p < 0,05$ ), найімовірніше, через прогностично несприятливі ознаки первинної пухлини.

Вплив гістологічного типу пухлини і ступеня диференціювання на частоту метастазування простежуються за даними табл. 2 і 3.

Деяка тенденція до збільшення частоти метастазування в лімфатичні вузли таза стерігається у хворих на залозистий рак (19,1 %), порівняно з плоскоклітинним (16,8 %), а статистичні відмінності недостовірні,  $p > 0,05$ .

Дані табл. 3 свідчать, що ступінь диференціювання пухлини має виражений вплив на частоту метастазування. Так, якщо при високодиференційованому раку метастази в лімфатичних вузлах спостерігаються в 14,5 %, то при низькодиференційованому – в 21,4 % ( $p < 0,05$ ).

Найбільший вплив на метастазування РШМ має не локалізація пухлини, а ступінь місцевого її поширення. Дані табл. 4 свідчать, що при пухлинах, обмежених ектоцервік-

Таблиця 1. Зіставлення віку хворих на РШМ з частотою метастазів в регіонарні лімфатичні вузли таза

Стан лімфатичних вузлів	Вік, роки									
	до 30		30 – 39		40 – 49		понад 50		всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pNO	28	90,3	39	83,0	85	83,4	103	79,9	255	82,6
pNI	3	9,7	8	17,0	17	16,6	26	20,1*	54	17,4
Всього	31	10,0	47	15,2	102	33,1	129	41,7	309	100

Примітка. \* $p < 0,05$  по відношенню до показників у віковій групі до 30 років

Таблиця 2. Зіставлення гістологічного типу РШМ і стану регіонарних лімфатичних вузлів

Стан лімфатичних вузлів	Плоскоклітинний рак		Аденокарцинома		Світлоклітинний рак		Аденосквамозний рак		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pNO	198	83,2	38	80,9	11	78,6	8	80,0	255	82,6
pNI	40	16,8	9	19,1	3	21,4	2	20,0	54	17,4
Всього	238	77,0	47	15,3	14	4,5	10	3,2	309	100,0

Таблиця 3. Зіставлення ступеня диференціювання первинної пухлини РШМ і стану регіонарних лімфатичних вузлів

Стан лімфатичних вузлів	Ступінь диференціювання пухлини						Всього	
	G1		G2		G3		n	%
	n	%	n	%	n	%		
pNO	91	85,5	118	82,5	46	78,6	255	82,6
pNI	16	14,5*	25	17,5	13	21,4*	54	17,4
Всього	107	34,6	143	46,3	59	19,1	309	100,0

Примітка. \*  $p < 0,05$

Таблиця 4. Зіставлення частоти лімфогенного метастазування з локалізацією РШМ

Стан лімфатичних вузлів	Ектоцервікс		Ендоцервікс		Ектоцервікс+ендоцервікс		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%
pNO	126	85,2	53	81,5	76	78,4	255	82,6
pNI	21	14,8*	12	18,5*	21	21,6*	54	17,4
Всього	147	47,6	65	21,0	97	31,4	309	100,0

Примітка. \*  $p < 0,05$

сом, лімфогенні метастази були виявлені у 14,8 % випадків, при ураженні цервікального каналу – у 18,5 %, а при ураженні всієї шийки матки – у 21,6 % (  $p < 0,05$ ).

Істотний вплив на частоту лімфогенного метастазування має анатомічна форма пухлини, що відображає динаміку її росту (табл.5).

Із загального числа 309 оперованих хворих частота виявлення лімфогенних метастазів при екзофітних формах

складає 14,2%, а при ендофітних і змішаних – 23,4% (  $p < 0,001$ ), що підтверджується і літературними даними [13-15].

В табл. 6 наведена частота виявлення метастазів залежно від глибини інвазії пухлини в строму шийки матки.

При інвазії до 0,3 см метастази були виявлені у 2 (5,4 %) хворих, від 0,3 до 0,5 см – у 24 (15,4 %), а при інвазії понад 0,5 см – у 28 (24,1 %) хворих (  $p < 0,001$ ).

Таблиця 5. Зіставлення частоти лімфогенного метастазування і анатомічної форми росту РШМ

Стан лімфатичних вузлів	Форма пухлини				Всього	
	екзофітна		ендофітна та змішана		п	%
	п	%	п	%		
pNO	170	85,8	85	76,6	255	82,6
pNI	28	14,2*	26	23,4*	54	17,4
Всього	198	64,1	111	35,9	309	100,0

Примітка. \*  $p < 0,001$

Таблиця 6. Зіставлення частоти лімфогенного метастазування і глибини інвазії РШМ

Стан лімфатичних вузлів	Глибина інвазії, см						Всього	
	до 0,3		до 0,5		понад 0,5		п	%
	п	%	п	%	п	%		
pNO	35	94,6	132	84,6	88	75,9	255	82,6
pNI	2	5,4*	24	15,4*	28	24,1*	54	17,4
Всього	37	12,0	156	50,5	116	37,5	309	100,0

Примітка. \*  $p < 0,001$ ,

Порівняно невелика частота виникнення лімфогенних метастазів при мікрокарциномі (за даним літератури, від 1,9 % до 13,0 %) спонукає деяких авторів зробити висновок про недоцільність проведення розширеної гістеректомії з видаленням лімфатичних вузлів таза, оскільки частота ускладнень, пов'язаних з розширенням об'єму операції, в декілька разів перевищує частоту виявлення лімфогенних метастазів. Тут необхідно зважити на дві обставини: по-перше, було б невірно відносити усі наші спостереження з інвазією до 0,5 см до мікроінвазивного раку, оскільки точні критерії останнього передбачають поєднання поверхневої інвазії з невеликим діаметром пухлини (до 0,7 см), при безпосередній відсутності ракових емболів в кровоносних і лімфатичних судинах строми. По-друге, згідно із сучасними уявленнями, до мікроінвазивного РШМ необхідно відносити лише ті випадки, в яких, при відповідно зазначених вище критеріях, інвазія не перевищує 0,3 см [16, 17]. Але можливість проникнення пухлинних емболів в лімфатичні судини шийки матки і реалізація лімфогенного поширення мікрокарциноми наближає вірогідність виявлення регіонарних метастазів до частоти метастазування РШМ в стадії Іb.

**ВИСНОВКИ** Конкретні клінічні спостереження дозволяють відзначити поєднання сприятливих і несприятливих факторів стосовно здатності РШМ до метастазування. Так, вірогідність виявлення регіонарних метастазів незначна при невеликих високодиференційованих плоскоклітинних пухлинах з поверхневою інвазією, що локалізуються в ектоцервіксі. І, навпаки, аденокарцинома і низькодиференційований рак, розташовані в цервікальному каналі або поширені на всю шийку матки, поєднані з ендофітним ростом та глибокою інвазією, супроводжуються метастазуванням в лімфатичні вузли таза у кожної 3-4 хворої.

**Література**

1. Бохман Я.В. Руководство по онкологии. – СПб.:Фолиант, 2002. – 544 с.  
 2. Джилаван Г.А. Влияние гистотипа опухоли на частоту послеоперационных параметров у больных раком шейки матки // Матеріали Х з'їзду онкологів України. – Крим, 2001 .  
 3. Джилаван Г.А., Микаелян Л.С. Влияние факторов опухолевого роста

на частоту послеоперационных лимфокист у больных раком шейки матки // Матеріали ІІІ съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск. – 2004. – Часть ІІ. – С. 196.

4. Закириходжаев Д.З., Ушарова С.Г. Прогностические факторы при раке шейки матки. Современные методы профилактики и лечение: Матеріали научно-практической конференции. – Душанбе. – 1998. – С. 123-124.

5. Зотиков А.И., Лактионов К.П., Марьяна Л.А.и др. Современные подходы к прогнозированию лечения плоскоклеточного рака шейки матки Ів стадии // Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН. г. Москва. Россия. – Тезисы ІІ съезда онкологов стран СНГ. – Киев. – 2000 – С. 1010.

6. Zielinski J. Complications of the combined treatment of stage Іb and ІІa invasive carcinoma of the cervix // Nowotwory. Tom 49. – 1999. – 25.

7. Вишнеўська Е.Е., Протасеня М.М., Океанова Н.И. и др.. Результаты и пути совершенствования методов лечения рака шейки матки // Матеріали ІІІ съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск. – 2004. – Часть ІІ. – С. 192.

8. Джилаван Г. Пути повышения эффективности комбинированного лечения больных раком шейки матки // Тезисы ІІ съезда онкологов стран СНГ. – Киев. – 2000 – С. 1003.

9. Джилаван Г.А. Наиболее значимые факторы в возникновении послеоперационных осложнений у больных раком шейки матки // Матеріали ІІІ съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск. – 2004. – Часть ІІ. С. 197.

10. Косенко И.А. Прогностические критерии рака шейки матки и их связь с методами лечения // Матеріали ІІІ съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск. – 2004. – Часть ІІ – С. 201.

11. Кодагидзе З.Г., Кунин В.И., Орел Н.Ф. Роль и значение показателей иммунологического статуса в онкологической клинике // В кн.: Иммунология опухолей. – Рига: Зинатне, 1982. – С. 125-129.

12. Чарквиани Л.И., Чарквиани Т.Л. Об оптимизации комбинированного лечения рака шейки матки на опыте 2000 операций Вертгейма // Матеріали ІІІ съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск. – 2004. – Часть І. – С. 91.

13. Олейник В.В., Максимов С.Я., Симонов Н.Н. и др. Лимфатические кисты после расширенных операций по поводу рака шейки и тела матки // Вопросы онкологии. 1997. – Т. 43, № 3. – С. 335-339.

14. Monaghan J.M. Management decision making using clinical and operative staging in cervical cancer / In: Burghard E. Monaghan M., eds Operative treatment of cervical cancer // Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol. – 1988. – № 2. – Р. 737.

15. Pennhouat G., Mosseri V., Durand S.C. et al. Lymphocele et peritonisation apres lymphadenectomie pour cancers de l'uterus. S Gynecala // Obstet. Biol. Reprod. – 1988. Vol. 7. – Р. 373.

**ВІСНИК НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ 2007 № 3**

16. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки // Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – С. 644-649.

17. Балашова О.И., Хотиненко Е.В., Шляхова Е.В. и др. Органосохраняющее лечение минимального рака шейки матки // Матеріали науково-практичної конференції "Нові технології в діагностиці та лікуванні хворих на онкогінекологічні захворювання" – Одеса, 2004. – С. 44-46.