



Scientific Medical Journal
Established in October 2004

Заснований у жовтні 2004 р.
Виходить один раз на 4 місяці

2014, №3 (32)
(вересень – грудень)

Editorial Board

Editor-in-Chief - V.A. Tumanskiy,
Deputy Editor-in-Chief - A.V. Abramov,
Executive secretary - S.I. Tertyshniy,

O.Ye. Berezin (Zaporizhzhya, Ukraine),
V.I. Cherniy (Donetsk, Ukraine),
V.N. Elskiy (Donetsk, Ukraine),
S.G. Gichka (Kiev, Ukraine),
Yu.M. Kolesnik (Zaporizhzhya, Ukraine),
V.D. Markovsky (Kharkiv, Ukraine),
V.F. Mislitskiy (Chernivtsi, Ukraine),
A.A. Moybenko (Kiev, Ukraine),
A.G. Reznikov (Kiev, Ukraine),
A.M. Romanenko (Kiev, Ukraine),
V.A. Shavrin (Zaporizhzhya, Ukraine),
G.A. Shifrin (Zaporizhzhya, Ukraine),
V.G. Shlopov (Donetsk, Ukraine),
G.G. Skibo (Kiev, Ukraine),
I.S. Shpon'ka (Dnipropetrovsk, Ukraine),
T.D. Zadorozhnaya (Kiev, Ukraine),
D.D. Zerbino (Lviv, Ukraine)

Scientific Editorial board

Samir S. Amr (Dhahran, Saudi Arabia),
N.M. Anichkov (St. Petersburg, Russia),
Ya.Ya. Bodnar (Ternopil, Ukraine),
Ch. Busch (Uppsala, Sweden),
P. I. Cherviak (Kiev, Ukraine),
I.S. Davidenko (Chernivtsi, Ukraine),
V.I. Filimonov (Zaporizhzhya, Ukraine),
Sh. Fukushima (Kanagawa, Japan),
A.S. Gavrish (Kiev, Ukraine),
A.I. Gozhenko (Odessa, Ukraine),
M. Jelen (Wroclaw, Poland),
F. Joubert (Paris, France),
L.V. Kaktursky (Moscow, Russia),
N.A. Klimenko (Kharkiv, Ukraine),
G. Kontogeorgos (Athens, Greece),
N.S. Mykhailovska (Zaporizhzhya, Ukraine),
I.M. Michailiuk (Ivano-Frankivsk, Ukraine),
B. Nathwani (Los Angeles, USA),
M.K. Nedz'ved' (Minsk, Belarus),
M.A. Paltsev (Moscow, Russia),
Yu.A. Pospishil (Lviv, Ukraine),
I.S. Reshetnikova (Lugansk, Ukraine),
V.P. Silchenko (Kiev, Ukraine),
I.V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine),
V.P. Tereschenko (Kiev, Ukraine),
E.L. Tumanova (Moscow, Russia),
I.V. Vasilenko (Donetsk, Ukraine),
A.F. Yakovtsova (Kharkiv, Ukraine)

Journal of «ПАТОЛОГІЯ»
<http://pat.zsmu.edu.ua>
Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhya,
69035, UKRAINE
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34
tumanskiy@zsmu.zp.ua;
med.jur@zsmu.zp.ua

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР – ПРОФ. В.О. ТУМАНСЬКИЙ,
ЗАСТ. ГОЛ. РЕДАКТОРА – ПРОФ. А.В. АБРАМОВ,
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР – ПРОФ. С.І. ТЕРТИШНИЙ,
ПРОФ. О.С. БЕРЕЗІН (Запоріжжя),
ЧЛ.-КОР. НАМН України, ПРОФ. В.М. ЄЛЬСЬКИЙ (Донецьк),
ПРОФ. С.Г. ГИЧКА (Київ), ПРОФ. Т.Д. ЗАДОРЖНА (Київ),
АКАДЕМІК НАМН, ЧЛ.-КОР. НАН України, ПРОФ. Д.Д. ЗЕРБИНО (Львів),
ПРОФ. Ю.М. КОЛЕСНИК (Запоріжжя), ПРОФ. В.Д. МАРКОВСЬКИЙ (Харків),
ПРОФ. В.Ф. МИСЛИЦЬКИЙ (Чернівці),
АКАДЕМІК НАН України, ПРОФ. О.О. МОЙБЕНКО (Київ),
ЧЛ.-КОР. НАН ТА НАМН України, ПРОФ. О.Г. РЕЗНІКОВ (Київ),
АКАДЕМІК НАМН, ЧЛ.-КОР. НАН України, ПРОФ. А.М. РОМАНЕНКО (Київ),
ПРОФ. Г.Г. СКІБО (Київ),
ЧЛ.-КОР. НАМН України, ПРОФ. В.І. ЧЕРНІЙ (Донецьк),
ПРОФ. В.О. ШАВРІН (Запоріжжя), ПРОФ. Г.А. ШИФРІН (Запоріжжя),
ПРОФ. В.Г. ШЛОПОВ (Донецьк), ПРОФ. І.С. ШПОНЬКА (Дніпропетровськ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

ПРОФ. САМІР С. АМР (Дахран, Саудівська Аравія),
ЧЛ.-КОР. РАМН, ПРОФ. Н.М. АНІЧКОВ (Санкт-Петербург),
ПРОФ. Я.Я. БОДНАР (Тернопіль),
ПРОФ. КРИСТЕР БУШ (Уппсала, Швеція), ПРОФ. І.В. ВАСИЛЕНКО (Донецьк),
ПРОФ. О.С. ГАВРИШ (Київ), ПРОФ. А.І. ГОЖЕНКО (Одеса),
ПРОФ. І.С. ДАВИДЕНКО (Чернівці), ПРОФ. ФРЕНСІС ЖУБЕР (Париж, Франція),
ЧЛ.-КОР. РАМН, ПРОФ. Л.В. КАКТУРСЬКИЙ (Москва), ПРОФ. М.О. КЛИМЕНКО (Харків),
ПРОФ. ДЖОРДЖ КОНТОГЕОРГОС (Афіни, Греція),
Д. МЕД. Н. Н.С. МИХАЙЛОВСЬКА (Запоріжжя),
ПРОФ. МІХАЛ ЄЛЕНЬ (Вроцлав, Польща), ПРОФ. І.М. МИХАЙЛЮК (Івано-Франківськ),
ПРОФ. БАРАТ НАТВАНІ (Лос Анжелес, США), ПРОФ. М.К. НЕДЗЬВЕДЬ (Мінськ),
АКАДЕМІК РАМН, ПРОФ. М.А. ПАЛЬЦЕВ (Москва),
ПРОФ. Ю.О. ПОСПИШІЛЬ (Львів), ПРОФ. О.С. РЕШЕТНИКОВА (Луганськ),
ПРОФ. І.В. СОРОКІНА (Харків), ПРОФ. В.П. СІЛЬЧЕНКО (Київ),
ПРОФ. В.П. ТЕРЕШЕНКО (Київ), ПРОФ. Є.Л. ТУМАНОВА (Москва),
ПРОФ. В.І. ФІЛІМОНОВ (Запоріжжя), ПРОФ. П.І. ЧЕРВ'ЯК (Київ),
ПРОФ. ШОДЖИ ФУКУШИМА (Канагава, Японія), ПРОФ. А.Ф. ЯКОВЦОВА (Харків)

Свідоцтво про реєстрацію **КВ № 20604-10404 від 27.02.2014 р.**
Передплатний індекс – **95911**

АТЕСТОВАНИЙ як наукове фахове видання, в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузі медичних наук (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1081 від 29.09.2014 р.)
Адреса редакції і видавця: 69035, Україна, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ, редакційно-видавничий відділ, тел.: +38 (061) 233-02-34,
E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua, med.jur@zsmu.zp.ua
Веб-сайт журналу: <http://pat.zsmu.edu.ua>

Начальник відділу – В.М. Миклашевський,
літературний редактор – О.С. Савеленко, технічний редактор – О.І. Чумакова
Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.
Електронні копії опублікованих статей передаються до
Національної бібліотеки ім. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line.
Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі», серія «Медицина».

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думки авторів.
Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ, протокол №5 від 16.12.2014 р.

Підписано до друку 17.12.2014 р. Віддруковано в друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
Формат 60x84/8. 69068, м. Запоріжжя, вул. Кругова, 165/18
Палір крейдяний тел. (061) 220-42-29
Умов. друк. арк. 6 Свідоцтво про державну реєстрацію
Тираж 200 прим. Зам. № 12/14 АОО №198468 від 01.07.1999 р.
© Запорізький державний медичний університет, 2014

Огляди

Шевченко А. И., Сидоренко А. М., Крохмальня Е. Р.
Эпидемиология неходжкинских лимфом в XX и в начале XXI века

Малахова С. М.
Сучасний погляд на проблему артеріальної гіпертензії у підлітків

Сміян С. І., Мазур І. П., Білозецький І. І.
Генералізований пародонтит і ревматоїдний артрит: імунологічні аспекти взаємообтяження

Оригінальні дослідження

Перцева Н. О.
Кореляції між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертонією на тлі поганої компенсації глікемії

Завгородня Н. Г., Михальчик С. В.
Результати комплексного лечения диабетической ретинопатии

Кисельов С. М.
Особливості змін гемостазу під впливом різних режимів антиагрегантної терапії хворих на Q-інфаркт міокарда

Родинський О. Г., Козлова Ю. В.
Зміни мікроелементного складу головного мозку в умовах експериментальної міокардіальної дисфункції

Купріянова Л. С.
Морфологические особенности строения маточных труб плодов от матерей с физиологической беременностью

Бібікова В. М.
Зміни неврологічних функцій щурів при моделюванні геморагічного інсульту

Клименко В. Н., Клименко А. В., Стешенко А. А.
Сравнительная оценка и технические аспекты панкреатодигестивных анастомозов при выполнении паренхимосохраняющих операций у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией

Туманский В. А., Евсеев А. В.
Сравнительная оценка экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, Ki-67 и E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Хмара О. В., Дядик О. О.
Імуногістохімічні особливості деяких складових сполучної тканини нирок при мезангіокапілярному гломерулонефриті I типу та дифузному вовчаковому гломерулонефриті

Нерянова Ю. Н.
Эффективность рациональной психотерапии в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта

Шевченко Т. М., Воронкова О. С., Вінніков А. І.
Характеристика чутливості до антибіотиків та фагів штамів стафілококів, що виділені з репродуктивного тракту мишей

Гльченко С. І.
Клініко-мікробіологічні особливості перебігу муковісцидозу у дітей великого промислового міста

Reviews

Shevchenko A. I., Sidorenko A. M., Krohmalnaya E. R.
4 Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphomas in the 20th and at the beginning of the 21st century

Malakhova S. N.
10 Modern views on the problem of hypertension in teenagers

Smiyan S. I., Mazur I. P., Bilozetskyi I. I.
16 Generalized periodontitis and rheumatoid arthritis: immunological aspects of mutual aggravation

Original researches

Pertseva N. O.
22 Correlations between clinical, laboratory and morphological parameters of endothelial dysfunction and vascular-platelet hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension with poor glycemic compensation

Zavgorodnyaya N. G., Mikhalechik S. V.
29 Results of complex treatment of diabetic retinopathy

Kyselov S. M.
34 Peculiarities of hemostasis changes under the influence of different regimens of antiplatelet therapy in patients with Q-wave myocardial infarction

Rodinskij A. G., Kozlova Ju. V.
39 Changes in trace element composition of the brain under conditions of experimental myocardial dysfunction

Kupriyanova L. S.
42 Morphological peculiarities of uterine tubes of fetuses from mothers with physiological pregnancy

Bibikova V. N.
46 The changes of neurologic functions of rats in the modeling of hemorrhagic stroke

Klimenko V. M., Klimenko A. V., Steshenko A. A.
51 Comparative evaluation and technical aspects of pancreatodigestive anastomoses during parenchyma-preserving operations in patients with chronic pancreatitis with ductal hypertension

Tumanskiy V. A., Evseyev A. V.
55 Comparative estimation of ErbB family growth receptors, Ki-67 and E-cadherin expression in pancreatic ductal adenocarcinoma cells

Khmara O. V., Dyadyk O. O.
60 Immunohistochemical features of some connective tissue components of kidney in mesangiocapillary glomerulonephritis type I and diffuse lupus glomerulonephritis

Neryanova Y. N.
64 Effectiveness of rational psychotherapy in complex treatment of patients in early reparative period of the brain ischemic hemispheric stroke

Shevchenko T. N., Voronkova O. S., Vinnikov A. I.
68 Characteristic of sensitivity to antibiotics and phages of staphylococci strains, isolated from mice reproductive tract

Ilchenko S. I.
73 Clinical and microbiological peculiarities of mucoviscidosis course in children of big industrial city

- Маслова И. Н.**
Вміст PNA- та SBA -позитивних лімфоцитів у структурах великих слинних залоз шурів у ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної антигенної дії
- Шановал О. С., Воронцова Л. Л.**
Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у женщин репродуктивного возраста с новообразованиями яичников
- Тітова Ю. П.**
Патоморфологічна характеристика впливу пінного склерозанту на венозну стінку при варикозній хворобі
- Вотсева В. Е., Тertiшній С. І.**
Имуногистохимические особенности розподілу молекул міжклітинної адгезії в доброякісних та злоякісних менингіомах головного мозку
- Туманский В. А., Хрыстенко Т. А.**
Гиперпластические полипы желудка: иммуногистохимическая характеристика пролиферации и апоптоза
- Каджоян А. В.**
Аналіз перебігу недрібноклітинного раку легені III–IV стадій при застосуванні високодозової антиестрогенної терапії в комплексному хіміопроменевому лікуванні хворих
- Резніченко Н. Ю.**
Корекція змін стану шкіри та гомеостазу організму у чоловіків, які працюють, із застосуванням курсів вітамінотерапії
- Баранова Е. В., Абрамов А. В., Дарий В. И.**
Сравнительная характеристика методов определения маркера воспаления матриксной металлопротеиназы-9
- Профессор Н. А. Левкова – педагог, организатор, ученый
- 78 Maslova I. N.**
PNA- and SBA-positive lymphocytes content in the major salivary glands' structures during early postnatal period after intrauterine antigenic action
- 83 Shapoval O. S., Vorontsova L. L.**
State of cellular and humoral immune system in women of reproductive age with tumor-like ovary formations
- 88 Titova Yu. P.**
Pathomorphological characteristic of the impact of foam sclerosant on the venous wall in case of varicose disease
- 92 Voteva W. E., Tertishny S. I.**
Immunohistochemical peculiarities of cell adhesion molecules distribution in benign and malignant brain meningiomas
- 96 Tumanskiy V. A., Khrystenko T. A.**
Gastric hyperplastic polyps: immunohistochemical characteristic of proliferation and apoptosis
- 100 Kadzhoian A. V.**
Analysis of advanced non-small cell lung cancer course during high dose antiestrogen therapy use in complex chemoradiotherapy treatment of patients
- 105 Reznichenko N. Yu.**
Correction of skin condition and homeostasis of the body in employed men by the courses of vitamin therapy
- Baranova E. V., Abramov A. V., Dariy V. I.**
Comparative characteristic of methods for determining the inflammation marker matrix metalloproteinase-9
- 115 Professor N. A. Levkova – pedagogue, organizer, scientist**

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (США):**WorldCat (США):** http://www.worldcat.org/title/patolohiia/oclc/260006269&referer=brief_results**The National Library of Medicine (США):** http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v1=1&ti=1,1&Search_Arg=Pathologia&Search_Code=JALL&SL=None&CNT=25&PID=gATyrKW75IFCFItxUc1ajaR9n&SEQ=20141105025042&SID=3**The National Center for Biotechnology Information:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101470944>**WORLDWIDE ELIBRARY(США):** <http://www.sciary.com/journal-scientific-patology-article-77962>**getCITED (США):** <http://www.getcited.org/pub/103524559>**BASE (Bielefeld Academic Search Engine) (ФРН):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F&type=all&oaboost=1&ling=1&name=&thes=&refid=dcesde&newsearch=1>**JournalTOCs (Великобританія):** http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29710&pageb=1&userQueryID=&sort=&local_page=1&sortType=&sortCol=1**CiteFactor (США):** http://www.citefactor.org/journal/index/10492/pathologia#.VDJGUWd_smg**Index Copernicus (Польща):** <http://www.journals.indexcopernicus.com/masterlist.php?q=%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F>**ROAD (Франція):** http://road.issn.org/issn/2310-1237-patologia#.VDJG2d_smg**Research Bible (Японія):** <http://journalseeker.researchbib.com/?action=viewJournalDetails&issn=23068027&uid=r88c07>**SciTitles (iCubica) (США):** <http://www.scititles.com/journal-articles/24569?page=1>**Google Scholar (Академія):** http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F%2C+Pathologia&btnG=&hl=ru&as_sdt=1%2C5&as_ylo=2014&as_vis=1**DRJI (Індія):** <http://www.drji.org/Publisher/PublisherHome.aspx?msg=Success&uname=2310-1237>**Open Academic Journals Index (Російська Федерація):** <http://oaji.net/journal-detail.html?number=858>**InnoSpace (Марокко):** <http://www.sjifactor.inno-space.org/passport.php?id=1556>**Universal Impact Factor:** <http://www.sjifactor.inno-space.org/passport.php?id=1556>**РИНЦ (Російська Федерація):** http://elibrary.ru/title_about.asp?id=38052**Киберленінка (Російська Федерація):** <http://cyberleninka.ru/journal/n/patologiya>

УДК: 616-006.44-036.22"19/20"

А. И. Шевченко, А. М. Сидоренко, Е. Р. Крохмальня

Эпидемиология неходжкинских лимфом в XX и в начале XXI века

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, заболеваемость, смертность, факторы риска.

С целью изучения динамики заболеваемости, смертности, выживаемости больных неходжкинскими лимфомами в мире, Украине, Запорожской области в XX и в начале XXI века произведен обзор специализированной литературы. Рассмотрены современные представления об этиологии и факторах риска данного заболевания. Неходжкинские лимфомы относятся к сложным и плохо поддающимся лечению заболеваниям, которые диагностируют повсеместно и в любом возрасте. Пик заболеваемости приходится на людей пожилого и старческого возраста. Продолжающееся изучение неходжкинских лимфом способствует улучшению понимания этого заболевания, что приводит к снижению смертности и увеличению выживаемости больных неходжкинскими лимфомами.

Епідеміологія неходжкінських лімфом в XX і на початку XXI століття

А. І. Шевченко, О. М. Сидоренко, О. Р. Крохмальня

З метою вивчення динаміки захворюваності, смертності, виживання хворих неходжкінськими лімфомами у світі, Україні та Запорізькій області в XX і на початку XXI століття провели огляд спеціалізованої літератури. Розглянули і сучасні уявлення про етіологію і фактори ризику цього захворювання. Неходжкінські лімфоми належать до складних захворювань, які погано піддаються лікуванню, трапляються повсюдно та в будь-якому віці. Пік захворюваності припадає на людей похилого та старечого віку. Вивчення неходжкінських лімфом сприяє поліпшенню розуміння захворювання, а це призводить до зниження смертності та збільшення виживаності хворих на неходжкінські лімфоми.

Ключові слова: неходжкінські лімфоми, захворюваність, смертність, фактори ризику.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 4–9**Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphomas in the 20th and at the beginning of the 21st century**

А. І. Шевченко, А. М. Сидоренко, Е. Р. Крохмальня

Aim. To study the dynamics of incidence, mortality, survival of patients with non-Hodgkin lymphomas in the world, Ukraine and Zaporizhzhya region in the 20th and at the beginning of the 21st century. The modern understanding of the etiology and prognostic factors of the disease was considered.

Methods and results. In order to study the dynamics of incidence, mortality, survival of patients with non-Hodgkin lymphomas in the world, Ukraine, Zaporizhzhya region in the 20th and early 21st century the review of the specialized literature was conducted. We also considered the current ideas about etiology and risk factors of the disease. Non-Hodgkin lymphomas are complicated and poorly treatable diseases, which are found everywhere, and affect all age groups of people. The peak incidence occurs in the elderly and senile age. Continuing the study of non-Hodgkin lymphomas contributes to a better understanding of this disease, which leads to the reduction in mortality and increased survival of patients with non-Hodgkin lymphomas.

Conclusion. So, at the beginning of the 21st century, the non-Hodgkin lymphomas remain to be difficult to prevent, diagnose and treat malignant tumors, the incidence of which continues to increase.

Key words: non-Hodgkin Lymphomas, Morbidity, Mortality, Risk Factors.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 4–9

В настоящее время в мире проживает более 750 тысяч человек, у которых подтвержден диагноз одной из форм неходжкинских лимфом (НХЛ). Ежегодно на планете регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев заболевания НХЛ (2,8% среди всех злокачественных опухолей) и 170 тыс. больных умирают от них [17]. В 2008 году в США в структуре заболеваемости (Зб) злокачественными опухолями (ЗО) НХЛ занимали пятое ранговое место, составляя 5% регистрируемых в течение года опухолей у мужчин и 4% – у женщин. При этом НХЛ являются причиной 3% случаев смерти от ЗО, занимая в структуре смертности (См) шестое место среди женщин и девятое место среди мужчин [16].

Цель работы

Изучение динамики заболеваемости, смертности и результатов лечения неходжкинских лимфом в мире,

Украине и Запорожской области в XX и в начале XXI века. Показать современные представления об этиологии и факторах прогноза этой болезни.

Неходжкинские лимфомы встречаются повсеместно, но уровни заболеваемости различаются в разных регионах мира. Относительно низкая заболеваемость НХЛ отмечается в Азии (Китай, Япония, Индия, Сингапур) и восточной Европе (Украина), средний уровень Зб – в Европе (исключая страны восточной Европы), наиболее высокая Зб зарегистрирована в северной Америке (США, Канада) и Австралии (рис. 1). Среди детей наиболее высокая заболеваемость НХЛ зарегистрирована в Египте, Кувейте и Португалии. В странах тропической Африки (Уганда, Нигерия) отмечается эндемический и наиболее высокий уровень заболевания лимфомой Беркитта, особенно среди детского населения [6,17].

© А. И. Шевченко, А. М. Сидоренко, Е. Р. Крохмальня, 2014

ISSN 2306-8027 Патологія, 2014, №3 (32)

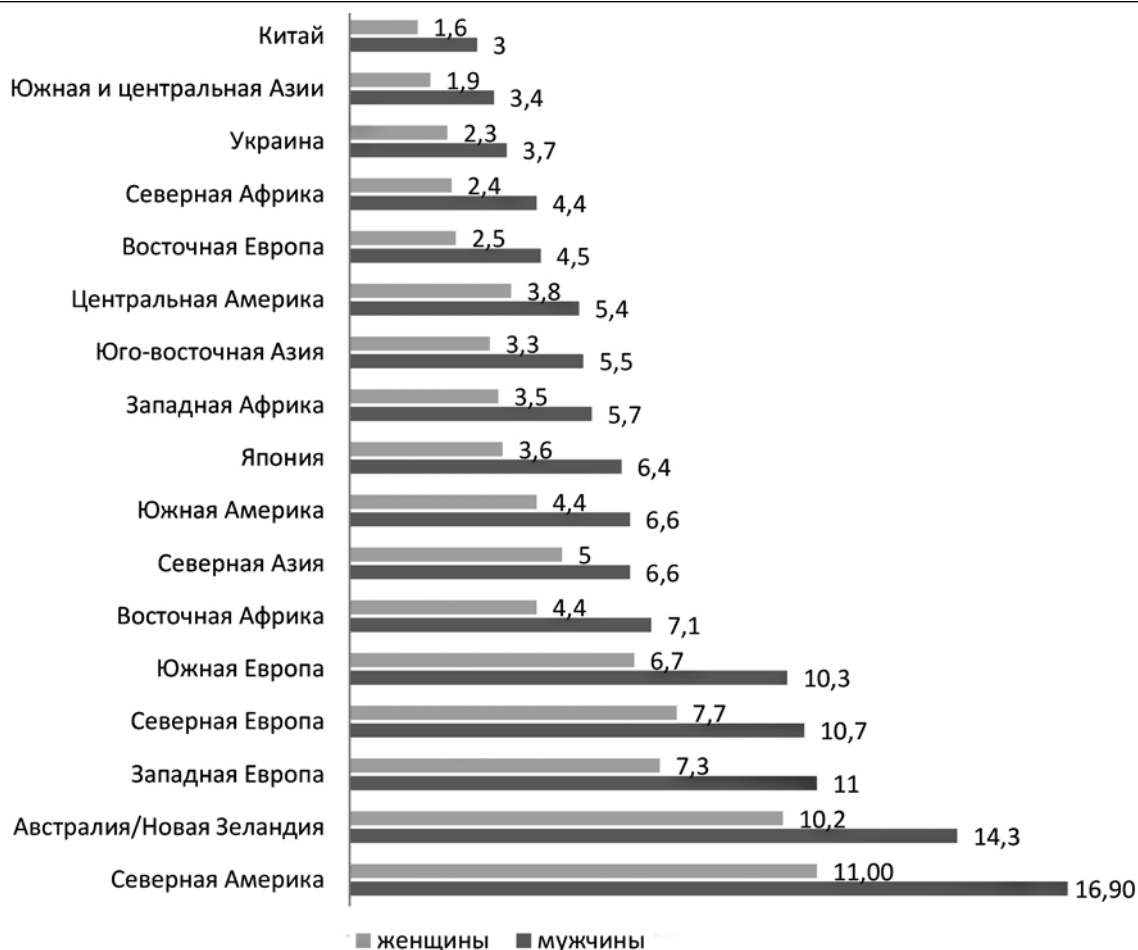


Рис. 1. Заболеваемость неходжкинскими лимфомами в 2002 году (показатель на 100 тыс. населения, мировой стандарт).

В XX–XXI вв. заболеваемость НХЛ неуклонно растет. Уровень 36 НХЛ выше в развитых странах (за последние 40 лет отмечено увеличение более чем на 50%) и превышает по темпу прироста лимфому Ходжкина. Так, в период с 1960 по 1970 г. в мире ежегодный рост НХЛ у мужчин составил 1,3%, у женщин – 1,8%. Наибольшие темпы роста отмечены в Финляндии, штате Коннектикут (США), провинции Альберта (Канада) (6–7%) [4].

В 1960 г. наиболее высокая заболеваемость НХЛ в мире среди мужчин и женщин была зарегистрирована в Канаде: 5,9 и 3,7 на 100 тыс. населения соответственно, а самая низкая заболеваемость среди мужчин – в Дании: (2,0 на 100 тыс. населения), у женщин – в Японии (0,7 на 100 тыс. населения) [4].

В 1970 г. самые высокие показатели 36 НХЛ у мужчин и женщин отмечены в Канаде: 6,3 и 3,8 на 100 тыс. населения, а самые низкие – в Японии: 1,9 и 1,1 на 100 тыс. населения соответственно. Высокая заболеваемость НХЛ была зарегистрирована в Швейцарии, Швеции, Нигерии и Израиле, самые низкие ее показатели – в Индии, Пуэрто-Рико [4].

В Англии увеличение числа случаев НХЛ с 1971 г. было самым высоким среди всех видов злокачественных опухолей, за исключением 30 плевры и меланом у мужчин. В США 36 НХЛ составляла 10,2 случаев на 100 тыс. на-

селения в 1970 г. и возросла до 18,5 случаев к 1990 г. [6].

В 1960–70-х годах удельный вес НХЛ в структуре 36 30 несколько превосходил лимфогранулематоз, составляя 1–2%. Наибольшая доля НХЛ в структуре 36 30 у мужчин и женщин отмечалась в США (Гавайские острова, Нью-Йорк): 2,3–2,6% и 1,9– 2,5% соответственно. Наименьший удельный вес НХЛ в этот период (около 1%) отмечен у мужчин в Канаде, Японии и Югославии, а у женщин – в Исландии (0,6%) и в провинции Ньюфаундленд (Канада) (0,8%) [4].

Заболеваемость НХЛ также различается по половой и расовой принадлежности: мужчины болеют чаще женщин, белокожие чаще темнокожих, американцы чаще японцев. НХЛ болеют лица любого возраста, включая детей и подростков. Возрастной пик заболеваемости НХЛ в мире приходится на людей пожилого и старческого возраста, достигая максимума к 80–90 годам [1,6,13,17].

Неходжкинские лимфомы представляют собой особую группу гистологически и биологически неоднородных злокачественных новообразований лимфоидной ткани. Поэтому на протяжении большей части XX века существовавшие тогда классификации возможности морфологической диагностики и канцер-регистрации затрудняли корректный учет заболеваемости и смертности от злокачественных лимфом. Так, в СССР и

многих других странах все виды ЗО лимфатической и кроветворной ткани, включая НХЛ (лимфосаркомы), лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз) и лейкозы, были объединены в одну обширную группу под названием «гемобластозы».

Сегодня достигнуты большие успехи в изучении НХЛ, что, в свою очередь, способствовало совершенствованию классификации НХЛ и улучшению качества лечения. Важно, что различные типы НХЛ имеют неодинаковое происхождение и значительно отличаются по своему клиническому течению и прогнозу. В 2008 году была принята действующая классификация лимфоидных новообразований ВОЗ. Для точной классификации НХЛ и установления диагноза необходимо использовать морфологическое исследование, анализ экспрессии генов и определение фракции пролиферирующих клеток [1,3,14,15,20].

В настоящее время выделяют три основных вида злокачественных лимфом: В-клеточные лимфомы, Т/ЕК-клеточные лимфомы и лимфома Ходжкина. Периферические Т-клеточные лимфомы включают несколько

различных опухолей, отличающихся по естественной истории от В-клеточных лимфом. Наиболее распространенной среди всех НХЛ является крупноклеточная В-лимфома (33%), далее следует В-клеточная фолликулярная лимфома (22%), остальные типы лимфом встречаются с частотой менее 10%. К широко известным злокачественным лимфомам относятся MALT-лимфома и лимфома мантимальной зоны [1,5,6,10].

В конце 90-х годов XX века в Украине в статистических данных начинается раздельная регистрация лейкозов, лимфомы Ходжкина и НХЛ, что позволило корректно оценивать эпидемиологию каждой нозологической формы отдельно [7].

В Украине в 1999 году общая заболеваемость НХЛ составляла 3,9 на 100 тыс. населения, среди женского населения – 3,2 на 100 тыс. у мужчин – 4,7 на 100 тыс. В 2012 г. в стране зарегистрировано 2414 новых случаев НХЛ (1257 мужчин и 1157 женщин) [7,9]. В 2012 году в Украине заболеваемость НХЛ увеличилась на 36% и составила 5,3 на 100 тыс. населения (рис. 2).

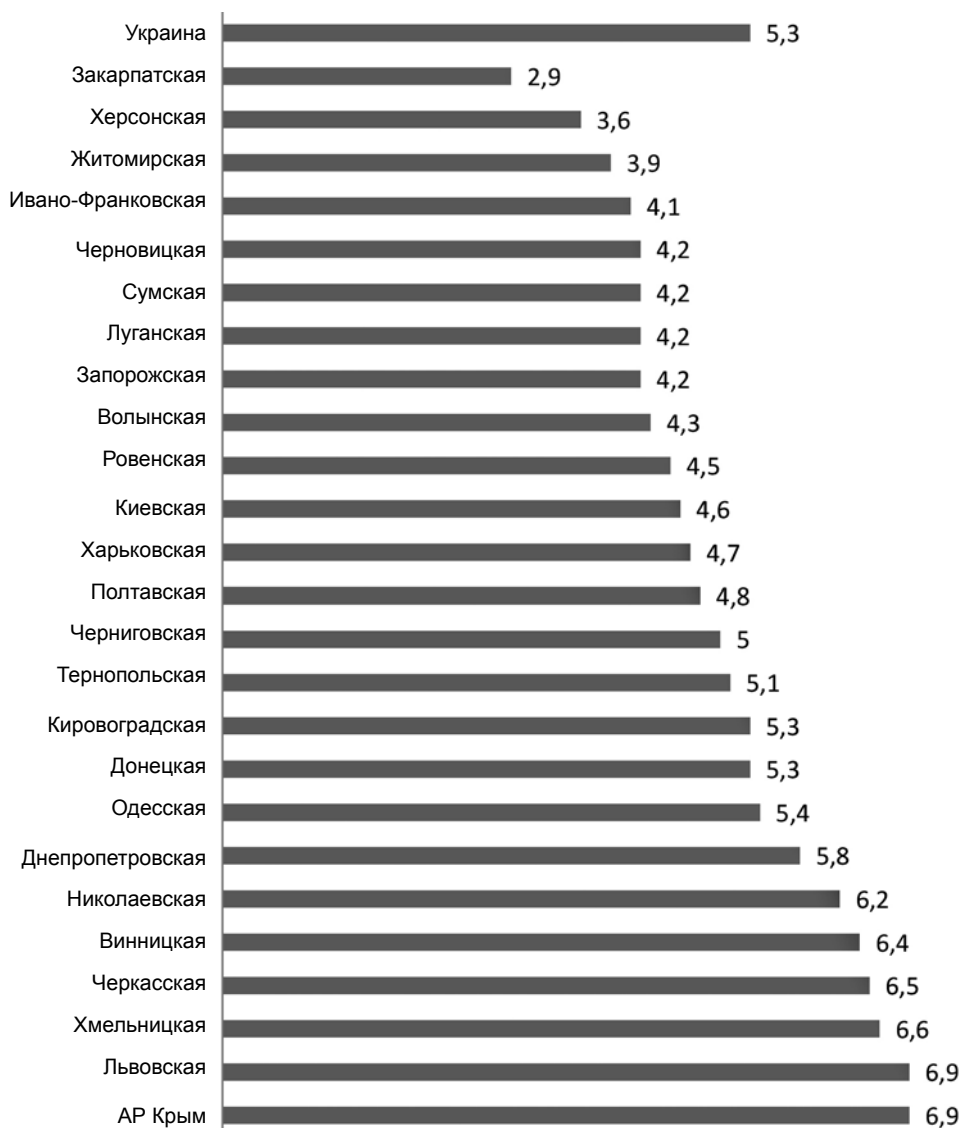


Рис. 2. Заболеваемость неходжкинскими лимфомами в Украине в 2012 году (показатель на 100 тыс. населения, грубый интенсивный показатель).

При этом заболеваемость НХЛ среди женщин возросла на 47% и составила 4,7 на 100 тыс. населения, у мужчин – на 6%, достигнув уровня 6,0 на 100 тыс. населения [9].

В 2002 г. показатель заболеваемости НХЛ в Запорожской области составил 2,1 на 100 тыс. населения, у мужчин – 2,7 на 100 тыс. населения, у женщин – 1,5 на 100 тыс. населения. Рост общей 36 НХЛ с 2002 г. в Запорожской области составил 100% (у мужчин – 119% и у женщин – 86%) [8].

Самый высокий уровень 36 НХЛ в Украине в 2012 г. зарегистрирован в АР Крым и Львовской области (6,9 на 100 тыс. населения). В 2012 г. в Запорожской области зарегистрировано 75 новых случаев НХЛ (48 мужчин и 27 женщин). В 2012 г. Запорожская область в структуре заболеваемости НХЛ в Украине занимала 18 место, и показатель 36 составлял 4,2 на 100 тыс., среди женского населения – 2,8 на 100 тыс., среди мужчин – 5,9 на 100 тыс. населения [9].

Увеличение 36 НХЛ в большинстве регионов планеты, вероятно, связано с постарением населения, усовершенствованием классификации НХЛ, улучшением диагностики и регистрации данной патологии. Однако основные причины быстрого роста 36 НХЛ остаются неизвестными [6,17].

Показатели См при НХЛ различаются в регионах мира и зависят от уровней заболеваемости, возраста пациентов, агрессивности и степени злокачественности лимфомы, качества оказания медицинской помощи [15,16].

В США уровень См при НХЛ в 1990 г. среди мужчин составил 10,0 на 100 тыс. населения, в 2004 г. – 8,9 на 100 тыс. населения, среди женщин – 6,7 и 5,7 на 100 тыс. населения соответственно. За указанный период снижение См при НХЛ среди мужчин составило 11% и среди женщин – 16%. Уменьшение показателей См при НХЛ в США связано с успехами в лечении данной патологии [16].

В 1999 г. См от НХЛ в Украине составила 2,5 на 100 тыс. населения, в 2012 году – 2,9 на 100 тыс. населения. В 1999 г. самый высокий уровень См был зарегистрирован в Сумской области: 3,5 на 100 тыс. населения, а самый низкий – в Волынской области: 1,7 на 100 тыс. населения [7].

В 2012 г. в нашей стране умерло от НХЛ 1315 больных (714 мужчин, 601 женщина), в Запорожской области – 61 пациент (36 мужчин и 25 женщин). В 2012 году в Запорожской области уровень См при НХЛ составил 3,4 на 100 тыс. населения, в 2002 году – 1,4 на 100 тыс. населения. Увеличение См от НХЛ коррелирует с ростом 36 НХЛ [8,9].

Летальность больных в течение 12 месяцев с момента установления диагноза НХЛ в Украине в 1999 году составила 45%, в 2012 г. – 33,7%. В Запорожской области данный показатель в 2002 году составил 35%, в 2012 г. – 42,3% [7,8,9].

В США была изучена 5-летняя выживаемость больных НХЛ в период с 1975 по 2003 г., учитывая возраст, цвет кожи и национальность пациентов. Так, у пациентов с белой кожей выживаемость стабильно повышалась с

48% до 65%, у афроамериканцев – с 49% до 56%, у детей до 15 лет – с 43% до 87% [15,16]. Показатели 5-летней выживаемости больных НХЛ в США в 1996–2002 гг. составляли для мужчин 60%, для женщин – 65%. Показатели 5-летней выживаемости больных НХЛ в Европе в 1990–1994 гг. составляли для мужчин 48%, для женщин – 54% [13].

Пятилетняя выживаемость при НХЛ зависит от морфологического варианта. Так, при В-клеточных фолликулярных лимфомах она превышает 70%, а при Т-лимфобластных и периферических Т-клеточных НХЛ этот показатель ниже 30%. К благоприятным вариантам с 5-летней выживаемостью свыше 60% относятся первичные НХЛ пищеварительного тракта, кольца Пирогова-Вальдейера, орбиты, слюнных желез и легких. Первичные НХЛ яичка и яичников, костей, молочной железы, центральной нервной системы отличаются высоко агрессивным течением [3].

Неблагоприятные факторы прогноза при НХЛ: возраст пациента (старше 60 лет), неудовлетворительное общее состояние, диссеминация процесса, размер опухоли более 10 см, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга, высокая степень злокачественности и т.д. [18].

Этиология НХЛ до сих пор остается неясна, за исключением случаев, связанных с ВИЧ-инфекцией. У ВИЧ-инфицированных людей заболеваемость НХЛ в 100 раз превышает таковую в общей популяции. Наиболее часто у этих пациентов встречаются лимфомы В-клеточной природы, преимущественно крупноклеточные, и лимфома Беркитта. Приблизительно у 5–10% ВИЧ-инфицированных людей и у 3% больных СПИД развивается НХЛ. Например, в Сан-Франциско уровень заболеваемости НХЛ среди мужчин в возрасте от 20 до 55 лет вырос с 1982 г. по 1990 г. в 8 раз; он начал понижаться только в 1995 г. вскоре после внедрения активной антивирусной терапии. Примечательно, это недавнее снижение коснулось только случаев НХЛ, связанных с ВИЧ-инфекцией. Спонтанная заболеваемость НХЛ осталась стабильной и даже возросла [1,2,6,11,12,17].

Общепризнано, что различные иммунодефицитные состояния могут выступать в качестве безусловного фактора риска при НХЛ. Вирус Эпштейна-Барр признается важным фактором риска, особенно в случае африканской или эндемической лимфомы Беркитта. Кроме того, такие дефекты реакций иммунитета, как дисбаланс выработки цитокинов и генетические нарушения реаранжировки иммуноглобулинов Т-клеточных рецепторов в ходе лимфопоэза вносят свой вклад в развитие НХЛ. Пациентов, подвергающихся иммунодепрессивной терапии в связи с трансплантацией костного мозга или других органов, отличает увеличение риска развития НХЛ в 30–50 раз. Подобный эффект связан как с разбалансировкой пролиферации лимфоцитов, так и с активацией латентной инфекции вируса Эпштейна-Барр. Имеются данные, что развитию НХЛ могут способствовать избыточное ультрафиолетовое излучение, инфицирование лимфоцитарным вирусом типа I (HTLV-1), *Helicobacter pylori* и, возможно, вирусом гепатита С. Хроническое инфи-

цирование H. pilory связано с 6-кратным увеличением риска возникновения MALT-лимфомы желудка. Повышенный риск развития НХЛ отмечается среди больных ревматоидным артритом и красной волчанкой [1,5,6,17].

Особую группу лиц с повышенным риском развития НХЛ составляют пациенты с лимфогранулематозом. Риск возрастает в зависимости от того, получал ли больной химиотерапевтическое или радиотерапевтическое лечение или применялись обе терапии. Предполагается, что причиной высокой заболеваемости метастатической НХЛ при лимфоме Ходжкина являются серьезные нарушения функционирования иммунитета. Увеличение частоты НХЛ также отмечается у женщин, получивших лечение по поводу рака яичников [6,19].

Таким образом, в начале XXI века НХЛ остаются сложными для профилактики, диагностики и лечения, заболеваемость этими злокачественными новообразованиями продолжает увеличиваться.

Выводы

Заболеваемость неходжкинскими лимфомами увеличивается в большинстве регионах мира, что связано с постарением населения, улучшением диагностики и канцер-регистрации.

Показатели смертности при неходжкинских лимфомах различаются в регионах мира и зависят от уровней заболеваемости, возраста пациентов, агрессивности и степени злокачественности лимфомы, качества оказания медицинской помощи.

Развитию неходжкинских лимфом могут способствовать инфицирование вирусом Эпштейна-Барр, лимфоцитарным вирусом типа I (HTLV-1), *Helicobacter pilory* и, возможно, вирусом гепатита C, избыточное ультрафиолетовое излучение.

Летальность больных неходжкинскими лимфомами в течение 12 месяцев с момента установления диагноза в Украине в 1999 году составила 45%, в 2012 году – 33,7%.

Список литературы

1. Вуд М. Э. Секреты гематологии и онкологии / М.Э. Вуд, П.А. Банн. – М. : БИНОМ, 1997. – С. 189–202.
2. Карнабеда О.А. ВИЧ-ассоциированные неходжкинские лимфомы / О.А. Карнабеда, Л.И. Гетьман, С.Н. Антоняк и др. // Клиническая онкология. – 2013. – №2(10). – С. 108–115.
3. Сивкович С.А. Неходжкинские лимфомы / С.А. Сивкович, А.А. Губарева // Мистецтво лікування. – 2006. – №1(027). – С. 77–81.
4. Смудевич В.Б. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований. Серия: Онкология / В.Б. Смудевич, Л.Г. Соленова, С.В. Белякова. – М. : ВИНТИ, 1988. – Т. 17. – С. 74–76.
5. Туманский В.А. Мукозо-ассоциированная (MALT) лимфома желудка: особенности патоморфологической диагностики / В.А. Туманский, В.А. Шаврин // Патология. – 2013. – №1(27). – С. 85–89.
6. Хансон К.П. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом / К.П. Хансон, Е.И. Имянитов // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5. – №3. – С. 163–167.
7. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Е.Л. Горох и др. // Рак в Україні. – 2001. – №1.
8. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Е.Л. Горох и др. // Рак в Україні. – 2004. – №5.
9. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Е.Л. Горох и др. // Рак в Україні. – 2013. – №14.
10. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin Lymphoma Classification Project // Blood. – 1994. – Vol. 89. – P. 3909–3918.
11. Beral V. AIDS, associated non-Hodgkin lymphoma / V. Beral, T. Peterman, R. Berkelman, H. Jaffe // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 884–885.
12. Clarke C.A. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas of US. / C.A. Clarke, S.I. Glaser // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 2015–2023.
13. Global Cancer Facts & Figures 2007 / A. Jemal, M. Garcia, E.M. Ward, M.M. Center, et al. – Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
14. New approaches to lymphoma diagnosis / N.L. Harris, H. Stein, S.E. Coupland et al. // Hematology. – 2001. – Vol. 1. – P. 194–220.

15. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). – Lyon : IARC Press, 2001. – 352 p.
16. Global Cancer Statistics 2008 / A. Jemal, R. Siegel, R. Ward et al. // CA Cancer J Clin. – 2008. – Vol. 58. – P. 71–96.
17. Global Cancer Statistics, 2002 / M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // CA Cancer J Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
18. Rosenvald A. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma / A. Rosenvald, G. Wright, W.C. Cfan // New.Engl.J.Med. – 2002. – Vol. 364. – P. 1937–1947.
19. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment / A.J. Swerdlow, J.A. Barber, G.V. Hudson et al // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 498–509.
20. Swerdlow S.H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. – Lyone : IARS, 2008.

References

1. Vud, M., & Bann, P. (1997). *Sekrety gematologii i onkologii [Secrets of hematology and oncology]*. Moscow: BINOM. [in Russian].
2. Karnabeda, O., Het`man, L., & Antonyak, S. (2013). VICH-associirovannye nehodzhkinskie limfomy [AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma]. *Klinicheskaya onkologiya*, 10(2), 108–115. [in Ukrainian].
3. Sivkovich, S., & Gubareva, A. (2006). Nehodzhkinskie limfomy [Non-Hodgkin's lymphoma]. *Mystetstvo I Likuvannia*, 027(1), 77–81. [in Ukrainian].
4. Smulevich, V., Solenova, L., & Belyakova, S. (1988). *Zabolevaemost` i smertnost` ot zlokachestvennykh novoobrazovanij. Seriya: onkologiya [Morbidity and mortality from cancer. Series: Oncology]*. Moscow: VINITI. [in Russian].
5. Tumanskij, V., & Shavrin, V. (2013). Mukozo-associirovannaya (MALT) limfoma zheludka: osobennosti patomorfologicheskoi diagnostiki [Mucositis-associated (MALT) lymphoma of the stomach: features Pathology Diagnostics]. *Patologiya*, 27(1), 85–89. [in Ukrainian].
6. Khanson, K., & Imyanitov, E. (2004). Epidemiologiya i biologiya nehodzhkinskih limfom [Epidemiology and biology of non-Hodgkin's lymphoma]. *Prakticheskaya onkologiya*, 5(3), 163–167. [in Russian].

7. Fedorenko, Z., Hulak, L., & Horokh, E. (2001). Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy [Byuliten of the National Cancer Registry of Ukraine]. *Rak v Ukraini*, 1, 100–102. [in Ukrainian].
8. Fedorenko, Z., Hulak, L., & Horokh, E. (2004). Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy [Byuliten of the National Cancer Registry of Ukraine]. *Rak v Ukraini*, 5, 55–57. [in Ukrainian].
9. Fedorenko, Z., Hulak, L., & Horokh, E. (2013). Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy. [Byuliten of the National Cancer Registry of Ukraine]. *Rak v Ukraini*, 14, 66–67. [in Ukrainian].
10. (1994). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89, 3909–3918.
11. Beral, V., Peterman, T., Berkelman, R., & Jaffe, H. (1991). AIDS, associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*, 338, 884–885.
12. Clarke, C., & Glaser, S. (2014). Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas of US. *Cancer*, 94, 2015–2023.
13. Garcia, M., Jemal, A., Ward, E., & Center, M. (2007). *Global Cancer Facts & Figures*. Atlanta.
14. Harris, N., Stein, H., & Coupland, S. (2001). New approaches to lymphoma diagnosis. *Hematology*, 1, 194–220.
15. Jaffe, E., Harris, N., & Stein, H. (2014). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press.
16. Jemal, A., Siegel, R., & Ward, R. (2008). Global Cancer Statistics 2008. *CA Cancer J Clin*, 58, 71–96.
17. Parkin, M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55, 74–108.
18. Rosenvald, A., Wright, G., & Cfan, W. (2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New.Engl.J.Med*, 364, 1937–1947.
19. Swerdlow, A., Barber, J., & Hudson, G. (2000). Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *Clinical Oncolgi*, 18, 498–509.
20. Swerdlow, S., Campo, E., & Harris, N. (2008). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARS.

Сведения об авторах:

Шевченко А.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: ai_shevchenko@ukr.net.

Сидоренко А.М., к. мед. н., доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет.
Крохмальна Е.Р., интерн каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 20.11.2014 р.

С. М. Малахова

Сучасний погляд на проблему артеріальної гіпертензії у підлітків

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: артеріальні гіпертензія, підлітки, фактори ризику.

З метою систематизації відомостей щодо артеріальної гіпертензії підлітків здійснили огляд фахової літератури. Численні наукові дослідження дають можливість встановити фактори ризику розвитку захворювання. Відомими є обтяжена спадковість, низька фізична активність, надлишкова маса тіла, початок статевого дозрівання, метаболічні порушення, шкідливі звички, підвищене споживання кухонної солі. В останнє десятиліття доведена роль молекулярно-генетичних маркерів розвитку артеріальної гіпертензії. Серед них найбільш вивчено поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту, ген ангіотензиногена, ген судинного рецептора ангіотензину II, дисфункцію ендотелію. Зважаючи на той факт, що у більшості підлітків захворювання має безсимптомний перебіг, необхідно більш ретельно обстежувати підлітків із факторами ризику розвитку захворювання, з розробкою надалі немедикаментозних заходів корекції.

Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии у подростков

С. Н. Малахова

С целью систематизации данных об артериальной гипертензии у подростков проведен обзор специализированной литературы. Многочисленные научные исследования позволили определить факторы риска развития заболевания. Наиболее изученными являются наследственность, низкая физическая активность, избыточная масса тела, начало полового созревания, метаболические нарушения, вредные привычки, повышенное потребление поваренной соли. В последнее десятилетие доказана роль молекулярно-генетических маркеров развития артериальной гипертензии. Среди них наиболее изучены полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, ген ангиотензиногена, ген сосудистого рецептора ангиотензина II, дисфункция эндотелия. Учитывая тот факт, что у большинства подростков заболевание протекает бессимптомно, необходимо более тщательно обследовать подростков с факторами риска развития заболевания, с последующей разработкой немедикаментозных мероприятий коррекции.

Ключевые слова: артериальные гипертензия, подростки, факторы риска.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 10–15

Modern views on the problem of hypertension in teenagers

S. N. Malakhova

Aim. The literature review is devoted to the actual problem of modern medicine – hypertension in teenagers. Numerous scientific studies have allowed identifying risk factors for the disease. Heredity, low physical activity, overweight, early puberty, metabolic disorders, bad habits, increased intake of salt are the most studied. In the last decade the role of molecular genetic markers of hypertension was proved. Among them, gene polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen gene, the gene of vascular angiotensin receptor II, endothelial dysfunction are the most studied.

Conclusion. Given the fact that in most teenagers the disease is asymptomatic, it is necessary to examine adolescents with risk factors for the disease more carefully, with the subsequent development of non-drug measures of correction.

Key words: Hypertension, Teenagers, Risk Factors.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 10–15

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з головних проблем сучасної медицини, значуща причина інвалідизації та летальних наслідків у осіб працездатного віку, є провідним фактором ризику виникнення інфаркту міокарда та інсульту, які становлять 40% у структурі причин смерті серед дорослого населення і більше ніж 80% усіх випадків смерті від серцево-судинних захворювань [6].

Мета роботи

На підставі аналізу відомостей фахової літератури представити сучасний погляд на проблему артеріальної гіпертензії підлітків.

Нині не викликає сумніву той факт, що її основи закладаються ще в дитячому і підлітковому віці. Епідеміологічні дані свідчать про те, що поширеність захворювання у підлітків становить до 20% [16]. Варіабельність даних

може бути пов'язана з відмінностями географічних та екологічних характеристик, соціального статусу обстежуваних, харчування і способу життя.

Діагноз первинної АГ встановлюється на підставі комплексного клінічного обстеження: дослідження загального аналізу крові та сечі, креатиніну та сечовини сироватки, за показаннями – ліпідів сироватки, тиреотропного та адренокортикотропного гормонів. Обов'язково здійснюються вимірювання артеріального тиску (АТ) на верхніх і нижніх кінцівках, дослідження очного дна, ультразвукове сканування органів сечової системи, надниркових і щитоподібної залоз, а також магістральних судин і серця з вимірюванням діаметра лівого шлуночка і товщини задньої стінки міокарда згідно з сучасними нормативами діагностики ускладнень АГ у дітей і підлітків. Крім того, доцільним є проведення

ДМАТ за стандартною осцилометричною методикою за допомогою портативного електронного монітора із плечовою манжеткою [16]. Терапія помірно вираженої АГ (при відсутності уражень внутрішніх органів) повинна починатись з немедикаментозних заходів, принципом яких є модифікація способу життя, що виявляється у зниженні маси тіла (при ожирінні), зміні характеру і режиму харчування, відмові від куріння і підвищенні фізичної активності [3].

У більшості підлітків захворювання має безсимптомний перебіг, а це ускладнює виявлення, а отже і своєчасне лікування. У підлітків, які мають АГ вище середнього, з віком зберігається тенденція до його підвищення. Надалі АТ залишається підвищеним у 33–42%, а у 17–26% АГ прогресує, тобто у кожного третього підлітка, який має підвищення артеріального тиску, є підстави для формування гіпертонічної хвороби в майбутньому [17].

Для реальної зміни становища найбільше значення має первинна профілактика, в основу якої покладена концепція корекції факторів ризику серцево-судинних захворювань, підтверджена численними епідеміологічними і клінічними дослідженнями [35]. У педіатрії ця концепція ще не отримала значного поширення, оскільки до останнього часу домінувала точка зору, що фактори ризику в основному впливають на захворюваність і смертність від серцевої патології в середньому і літньому віці. Діти, підлітки та особи молодого віку традиційно належать до групи низького ризику. Однак останніми роками з'явилися результати досліджень, котрі змушують поглянути на цю проблему по-новому і звернути увагу на необхідність врахування чинників ризику серцево-судинних захворювань у підлітковому віці [6,7,28,35]. Так, було показано, що у віці 18–55 років найнижча смертність від серцево-судинних причин спостерігається у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском, при відсутності гіперхолестеринемії та деяких інших традиційно визнаних факторів ризику [28].

Водночас на підставі обстеження підлітків віком 16–18 років встановлено, що поширеність традиційних факторів ризику у них дуже висока, тому існує нагальна необхідність починати немедикаментозну корекцію артеріальної гіпертензії саме в цьому віці [4,9].

На сучасному етапі АГ прийнято розглядати як поліетіологічне захворювання. Фактори, що сприяють її розвитку, умовно можна поділити на ендогенні й екзогенні.

Обтяжена спадковість – один зі значущих чинників ризику для реалізації артеріальної гіпертензії. На її значення вказують висока конкордантність за рівнем АТ і захворюваності на АГ серед монозиготних близнюків, а також частота розвитку АГ у найближчих родичів [7,16,33].

В останнє десятиліття проведені численні дослідження, котрі присвячені вивченню ролі різноманітних молекулярно-генетичних маркерів розвитку АГ [4,12,14,19]. Вони не є достатньо вивченими, але найбільший прогрес у розумінні ролі спадкової схильності до АГ досягнутий

щодо генотипів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [14]. Одним із перших був описаний поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ), який розміщується на хромосомі 17 (17q23). Ген визначає утворення ангіотензину II з ангіотензину I. Ген АСЕ може бути представлений довгими і короткими алелями, так званий Insertion/Deletion (I/D) поліморфізм, який визначається наявністю або відсутністю блоку із 287 пар нуклеотидів в 16 нітроні [4,12]. DD-генотип розцінюється як незалежний фактор ризику розвитку есенціальної гіпертензії. У популяції доведена асоціація алеля D, особливо DD-генотипу, з несприятливим перебігом АГ та інфарктом міокарда. Найвищий рівень експресії гена АСЕ властивий ендотелію дрібних артерій і артеріол м'язів. Експресія гена АСЕ різко підвищена в раптово померлих хворих на АГ [22]. Також виявлена асоціація великого поширення пошкоджуючих алелів DD у хворих на АГ із гіпертрофією лівого шлуночка [18].

Ген ангіотензиногена визначає рівень ангіотензину I [12,14]. Встановили участь гена ангіотензиногена у формуванні профілю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ген ангіотензиногена локалізується в хромосомі Iq42-q43. Нині описано 10 поліморфних станів цього гена. Найбільш вивчений поліморфізм M235T (заміна метіоніну треоніном у положенні 235) і T174M9 (заміна треоніну метіоніном у положенні 174). При цьому ушкоджувальний ефект асоціюється з алелем M (метіонін) і генотипом MM. Захисна дія пов'язана з алелем T (треонін) і генотипом TT.

Ген судинного рецептора ангіотензину II визначає не тільки конструктивну дію, але й експресію фактора росту, проліферацію гладкої мускулатури [14]. Описано алелі цього гена, які кодують різні за амінокислотною послідовністю варіанти цього рецептора, що призводить до відмінностей в ефективності зв'язування ангіотензину II, а внаслідок цього – до відмінностей у функціонуванні судинної стінки. Поліморфізм цього гена, що локалізований у хромосомі 3q21-q25, зумовлений варіабельністю розташування аденіну і цитозину в положенні 1166 нуклеотидної послідовності. Доведено взаємозв'язок алеля 1166C з АГ. Алель А (аденін) і генотип AA послаблюють ризик. Алель С (цитозин) асоціюється з формуванням судинорухової дисфункції ендотелію та підвищенням ризику ускладнень.

Показники судинного ремоделювання використовують сьогодні для оцінювання кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ [5,24]. І структурні, і функціональні зміни артерій при АГ зумовлені дисфункцією ендотелію (ДЕ). Встановлено, що нестача або прискорений розпад NO призводять до розвитку серцево-судинних захворювань, що пов'язані з ДЕ, підвищення тону судин і АТ [8]. Описано декілька механізмів розвитку ДЕ. Один з них – конкурентне зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Генетичними факторами зумовлені 30–40% випадків первинної АГ. Є припущення, що і ДЕ може бути первинним, генетично детермінованим

феноменом. ДЕ виявляють у нормотензивних родичів хворих на АГ. Доведено високий асоціативний зв'язок ДЕ з розвитком і прогресуванням АГ [34]. При цьому не завжди виявляють зв'язок між ступенем ДЕ і рівнем АТ: нормалізація АТ не завжди супроводжується відновленням ендотеліалізалежної вазодилатації.

Генетичні чинники визначають до 38% фенотипічної мінливості систолічного артеріального тиску і до 42% – діастолічного, але не завжди призводять до розвитку АГ. На рівні клітин і тканин прогіпертензивні генетичні ефекти можуть послаблюватись фізіологічними механізмами, які забезпечують стабільність рівня АТ (калікрен-ін-кінінова система). Вплив генів на рівень АТ значною мірою посилюється екзогенними факторами. Саме ці чинники є такими, що модифікуються, їх усунення є метою превентивного втручання [5].

Надлишкова маса тіла є одним із провідних факторів ризику підвищення АТ. Багато авторів відзначають існування тісного взаємозв'язку між його рівнем і масою тіла [11]. Надмірна вага, яку можна визначити з використанням масо-ростових індексів, товщини шкірної складки на плечі, животі призводить до збільшення ризику розвитку АГ в 2–6 разів. Також слід мати на увазі і характер жирових відкладень. Визначено, що як із систолічною, так і з діастолічною гіпертензією корелює чоловічий тип ожиріння [25]. Цей ефект пояснюють меншою щільністю рецепторів до інсуліну на поверхні клітин жирової тканини брижі і сальника. При збільшенні маси вісцерального жиру у кровообіг через систему ворітної вени надходить надмірна кількість вільних жирних кислот, яка може в 20–30 разів перевищувати їхню концентрацію, що спостерігається при відсутності вісцерального ожиріння. У результаті печінка зазнає постійний потужний вплив вільних жирних кислот, а це призводить до розвитку метаболічних порушень [27]. Свій внесок у прогіпертензивний ефект ожиріння має також лептин, який виробляється в адіпоцитах, і (завдяки збільшенню активності симпатичної нервової системи) зумовлює підвищення АТ [26].

Початок статевого дозрівання значно впливає на показники фізичного розвитку та рівень АТ, у регуляцію якого залучаються гормони гіпофіза і статевих залоз [7,21]. Підвищення АТ у цей час розглядається як фізіологічна реакція, котра спрямована на підтримку кровопостачання на оптимальному рівні при швидкому збільшенні росту і маси тіла. Це визначає особливості вікової динаміки АТ у підлітків та осіб молодого віку [21]. У дівчат найвищий рівень АТ, що перевищує такий у юнаків, виявляється у 13–14 років. У 15 років і старше цей показник підвищується в юнаків. Відмінності в динаміці показників пояснюються різними термінами початку статевого дозрівання в юнаків та дівчат [7]. Вікові еволюційні процеси і специфіка нейрогуморальної регуляції зумовлюють широкі фізіологічні коливання судинного тону, що створює певні труднощі в оцінюванні відхилень АТ у підлітків та осіб молодого віку.

В останні роки були здійснені дослідження, які

підтверджують взаємозв'язок між факторами ризику розвитку атеросклерозу у дітей та захворюваністю на АГ у їхніх дорослих родичів [17]. Це дає можливість екстраполювати концепцію факторів ризику розвитку атеросклерозу на дитячий вік, яка з погляду профілактики має величезне значення. Проблема атерогенних порушень та АГ більш актуальна для юнаків, оскільки саме для них надалі характерний ранній дебют і швидкий розвиток серцево-судинних ускладнень і, відповідно, вища смертність у дорослому віці. АГ як фактор ризику атеросклерозу не викликає сумніву. Частіше ці захворювання поєднуються. АГ може посилювати темп розвитку атеросклерозу, а нерідко й ініціювати його початок шляхом травматизації судинної стінки, що полегшує проникнення ліпопротеїдів під внутрішню оболонку артерій [28].

Протягом останніх 10 років взаємозв'язок між АГ і метаболічними порушеннями – одна з ключових проблем у практиці кардіологів, педіатрів та ендокринологів. У хворих із метаболічним синдромом у 2–4 рази частіше розвивається атеросклероз, а ризик інфаркту міокарда – в 6–10 разів вищий, ніж у загальній популяції [17]. Метаболічний синдром розглядається як цілісне порушення обміну речовин, що характеризується комплексом метаболічних і гормональних змін, які призводять до інсулінорезистентності, сприяють виникненню і прогресуванню атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і гіпертонічної хвороби [36]. Основна роль у зв'язку метаболічного синдрому і швидкого розвитку атеросклерозу відводиться гіперінсулінемії, яка призводить до проліферації гладком'язових клітин і фібробластів у судинній стінці і стимулює синтез колагену в атеросклеротичних бляшках [10]. Активація симпатичної нервової системи є одним з основних факторів, що призводить до периферичної інсулінорезистентності, тоді як гіперінсулінемія стає надалі найважливішим фактором активації симпатичної нервової системи, замикаючи порочне коло «*circulus vitiosus*». Механізми, в результаті яких активація симпатичної нервової системи призводить до інсулінорезистентності, можуть бути різними. Зменшується надходження глюкози у клітини, збільшується число інсулінорезистентних м'язових волокон, зменшується щільність судинного русла. Однією з причин інсулінорезистентності також є вазоконстрикція, зумовлена стимуляцією альфа-адренорецепторів судин [36].

Для підлітків із метаболічним синдромом у поєднанні з АГ характерний зсув ліпопротеїдів в атерогенну сторону, гіперінсулінемія, що різко підвищує ймовірність розвитку ішемічної хвороби серця та цукрового діабету II типу [23].

Тривалий час уявлення про гіпертонічну хворобу пояснювалося з позиції нейрогенної теорії Г.Ф. Ланга. В її основі – два головних чинники: психічна травматизація і психічне перенапруження тривалими загальмованими емоціями негативного характеру. Сучасні уявлення про АГ пов'язані з клінічними й експериментальними даними, котрі дають можливість стверджувати, що не абсо-

лютна сила стресора, а соціально-особистісне ставлення до нього визначає виникнення емоційного напруження. Есенціальна АГ виникає як вторинна реакція первинно несформованого у структурах центральної нервової системи емоційного збудження. Підвищення АТ при емоційних перевантаженнях пов'язують зі зростанням тонічних впливів лімбіко-ретиккулярних утворень на бульбарні симпатичні відділи судинного центру. Вихід зі стану емоційного збудження ліквідує гемодинамічні зрушення. Тривале нервово-психічне напруження сприяє формуванню «застійного» емоційного вогнища з «невідреагованими» емоціями, коли катехоламіни і пресорні аміни, що не утилізуються у процесі психогенного пригнічення ефекторного компонента, «обрушуються» на серцево-судинну систему [5].

Малорухливий спосіб життя є одним із провідних факторів ризику. Метааналіз 27 великих досліджень засвідчив: в осіб із достатньою фізичною активністю ризик розвитку ішемічної хвороби серця вдвічі нижче, ніж у тих, хто веде малорухливий спосіб життя [32]. За рекомендацією Американської асоціації кардіологів, для підтримки задовільного стану здоров'я дорослим і дітям старше п'яти років необхідно щодня приділяти 30–40 хвилин помірним фізичним навантаженням. Оптимальним вважається навантаження 5–6 годин на тиждень. Критерієм малорухомого способу життя вважається навантаження менше ніж 3 години на тиждень [30,31]. Отже, слід із раннього віку привчати дітей до фізичних навантажень, тоді це стане звичкою, а потім і необхідністю. Фізична активність – найбільш ефективний засіб боротьби з надмірною масою тіла, артеріальною гіпертензією [29]. Під впливом тренування встановлюються вірогідно нижчі значення рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і вищі об'ємні показники кровообігу в порівнянні з аналогічними параметрами однолітків, які страждають на гіподинамію. Особливо ефективно впливають на серцево-судинну систему дитини ранкова гімнастика, ходьба пішки, заняття плаванням, катання на велосипеді або тренування на велотренажері [13,15]. Водночас протипоказані статичні навантаження: підняття тягарів, різні види боротьби [9].

Тютюнопаління є одним із факторів ризику смертності від серцево-судинних захворювань [20]. Відомо, що у курців ризик розвитку серцевої патології у 2–3 рази вищий. Ризик розвитку ішемічної хвороби серця у курців

тим вищий, чим більше вони споживають сигарет [2]. Механізми атерогенного впливу куріння вивчені: порушення ендотеліязалежної дилатації коронарних судин, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, активація тромбоцитарно-судинного гемостазу, виникнення спазму коронарних судин [33].

Одним з екзогенних факторів, що впливають на рівень АТ, є підвищене споживання кухонної солі [1]. Затримка натрію прямо вбудовується у схему патогенезу гіпертензії. Адекватним для підлітків вважають споживання кухонної солі до 3–4 г на добу. Однак у сучасному суспільстві її споживання зросло до 10–18 г на добу. Чим раніше підліток починає зловживати кухонною сіллю під час харчування, тим сильніше і негативніше це позначатиметься на індивідуальній резистентності до неї. Крім того, чутливість до солі у різних людей варіює, це пов'язується з генетичними механізмами.

Висновки

Отже, незважаючи на наукові досягнення сучасної медицини, проблема АГ у підлітків залишається актуальною. Численні дослідження не тільки доводять вплив традиційних факторів ризику на розвиток захворювання, а й виявляють нові тенденції прогнозування розвитку АГ, укотре підтверджуючи поліетіологічність захворювання. Оскільки реалізація АГ починається в дитячому і підлітковому віці, саме корегованим факторам ризику треба приділяти найбільшу увагу, особливо зважаючи, що у більшості підлітків перебіг захворювання безсимптомний. На нашу думку, змінення цього становища можливе шляхом розширення меж традиційного медичного огляду підлітків, що передбачатиме обов'язкове визначення модифікованих (підвищена маса тіла, надмірне вживання кухонної солі, тютюнопаління, малорухливий спосіб життя) і немодифікованих (обтяжена спадковість, молекулярно-генетичні маркери розвитку АГ) факторів ризику. Терапія помірно вираженої АГ у підлітків при відсутності уражень внутрішніх органів повинна починатись з немедикаментозних заходів, принципом яких є модифікація способу життя, що проявляється у зниженні маси тіла (при ожирінні), зміні характеру і режиму харчування, відмові від куріння і підвищенні фізичної активності. Саме такий підхід дає змогу своєчасно встановити діагноз первинної артеріальної гіпертензії з розробкою, в першу чергу, немедикаментозних заходів корекції.

Список літератури

1. Агаєв А.А. Влияние злоупотребления поваренной солью на заболеваемость населения артериальной гипертензией / А.А. Агаєв // Світ медицини та біології. – 2011. – №2. – С. 88–90.
2. Баранов А.А. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути решения / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, И.В. Звездина. – М. : Литтерра, 2007. – 216 с.
3. Волосовец А.П. Артериальная гипертензия у детей и подростков: современные подходы к диагностике и лечению / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, Т.С. Мороз // Therapia. – 2010. – №2(44). – С. 25–27.
4. Глозов А.С. Генетический полимофизм, мультифакторные болезни и долголетие / А.С. Глозов, В.С. Баранов // Медицинская генетика. – 2007. – №4(6). – С. 17–29.
5. Гундаров И.А. Артериальная гипертензия – фактор риска или индикатор риска? / И.А. Гундаров, В.А. Полески, В.В. Власов // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 3(10). – С. 98–101.
6. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. – М. : Миклош, 2007. – 288 с.
7. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте: вопросы диагностики и лечения / О.А. Кисляк // Фарматека. – 2012. – №1. – С. 47–52.

8. Кравченко Н.А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Украинский терапевтический журнал. – 2007. – №1. – С. 82–89.
9. Крыжановский В.Л. Тактика ведения и программа немедикаментозного лечения артериальной гипертензии / В.Л. Крыжановский // Медицинская панорама. – 2007. – №8. – С. 12–15.
10. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – №3. – С. 4–16.
11. Леженко Г.А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г.А. Леженко, К.В. Гладун, Е.Е. Пашкова // Здоровье Украины. – 2011. – №5. – С. 23–34.
12. Линчак Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии / Р.М. Линчак // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №1(2). – С. 126–132.
13. Михалюк Є.Л. Зсуви пульсу та артеріального тиску у студентів з артеріальною гіпертензією під час тестування на велоергометрі / Є.Л. Михалюк, С.М. Малахова // Науковий часопис Національного педагогічного університету ім. М.П. Драгоманова. – 2014. – №3. – С. 177–182.
14. Образцова Г.И. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / Г.И. Образцова, А.С. Готов, Т.В. Степанова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №1. – С. 127–134.
15. Патент на корисну модель № 89087 «Спосіб прогнозування ефективності дозованих фізичних навантажень на велотренажерах з метою фізичної реабілітації осіб з первинною артеріальною гіпертензією» / Є.Л. Михалюк, О.Г. Іванько, С.М. Малахова. Промислова власність, 2014 // Бюл. № 7.
16. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №4. – 32 с.
17. Розанов В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. / В.Б. Розанов. – М., 2007. – 42 с.
18. Савинкова Е.А. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка / Е.А. Савинкова, В.В. Заварин, Е.С. Мазур // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – №2(2). – С. 10–16.
19. Сафроненко А.В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии / А.В. Сафроненко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №1. – С. 28–34.
20. Светлова Л.В. Современные возможности ранней диагностики артериальной гипертензии у подростков / Л.В. Светлова, Е.С. Дергачев, В.Б. Жукова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 113–114.
21. Утев М.Д. Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией / М.Д. Утев, В.В. Смирнов, А.И. Морозкина // Лечащий врач. – 2014. – №6. – С. 72–75.
22. Целуйко В.И. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных натрийзависимой артериальной гипертензией / В.И. Целуйко, А.Б. Львова, Н.А. Кравченко // Международный медицинский журнал. – 2004. – №1. – С. 28–32.
23. Bacha F. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? / F. Bacha, R. Saad, N. Gungor // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 599–604.
24. Brunner E. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / E. Brunner, A. Hanspeter, E. Cockcroft // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23(2). – P. 233–246.
25. Cruz L. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents / L. Cruz, I. Goran // Current Diabetes Reports. – 2004. – Vol. 4. – P. 53–62.
26. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 356–359.
27. Jessup A. The Metabolic Syndrome: Look for it in Children and Adolescents, Too! / A. Jessup, J. Harrell // Clinical Diabetes. – 2005. – Vol. 23. – P. 26–32.
28. Jolliffe C. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents / C. Jolliffe, I. Janssen // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 48–56.
29. Meirelles L.R. Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway / L.R. Meirelles, A.C. Mendes-Ribeiro, M. Mendes // Scand J Med Sci Sports. – 2009. – Vol. 19. – P. 67–74.
30. Rossi A. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review / A. Rossi, A. Dikareva, S.L. Bacon // J Hypertens. – 2012. – Vol. 30(7). – P. 77–88.
31. Ruiz R.J. Isolated and combined effects of aerobic and strength exercise on post-exercise blood pressure and cardiac vagal reactivation in normotensive men / R.J. Ruiz, R. Simao, M.G. Saccomani // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2011. – Vol. 12. – P. 640–644.
32. Soergel M.S. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects / M.S. Soergel, M. Kirschstein, C. Busch // J Pediatrics. – 2007. – Vol. 130. – P. 178–184.
33. Sporisevic L. Evaluation of cardiovascular risk in school children / L. Sporisevic, V. Krzelj, A. Bajraktarevic // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2009. – Vol. 9(3). – P. 182–186.
34. Tuomo R. NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study / R. Tuomo, R. Treva, L. Pe'russe // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 885–889.
35. Zimmet P. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, K. Alberti, F. Kaufman // Pediatr. Diabetes. – 2007. – Vol. 8(5). – P. 299–306.
36. Zimmet P. The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet, G. Alberti // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 2059–2061.

References

1. Agaev, A. A. (2011) Vliyanie zloupotrebleniya povarennoj sol'yu na zabolevaemost' naseleniya arterial'noj gipertenziy [Effect of abuse on the incidence of common salt hypertensive population]. *Svit medytsyny ta biolohii*, 2, 88–90. [in Ukrainian].
2. Baranov, A. A., Kuchma, V. R., & Zvezdina, I. V. (2007) *Tabakokurenje detej i podrostkov: gigienicheskie i mediko-social'nye problemy i puti resheniya* [Tobacco at children and adolescents: hygienic and medical-social problems and solutions] Moscow: Litterra. [in Russian].
3. Volosovec, A. P., Krivopustov, S. P. & Frost, T. S. (2010) Arterial'naya gipertenziya u detej i podrostkov: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Hypertension in children and adolescents: current approaches to diagnosis and treatment]. *Terapiya*. 2(44), 25–27. [in Ukrainian].
4. Glotov, A. C. & Baranov, V. S. (2007) Geneticheskij polimorfizm, mul'tifaktornye bolezni i dolgoletie [Genetic polymorphism, multifactorial disease and longevity]. *Medicinskaja genetika*, 4(6), 17–29. [in Russian].
5. Gundarov, I. A., Polesskii, V. A., & Vlasov, V. V. (2007) Arterial'naya gipertenziya – faktor riska ili indikator riska? [Hypertension – risk factor or risk indicator?]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 3(10), 98–101. [in Ukrainian].
6. Kislyak, O. A. (2007) *Arterial'naya gipertenziya v podrostkovom vozraste* [Arterial hypertension in adolescence]. Moscow: Miklos. [in Russian].

7. Kislyak, O. A. (2012) Arterial'naya gipertenziya v podrostkovom vozraste: voprosy diagnostiki i lecheniya [Arterial hypertension in adolescents: the diagnosis and treatment]. *Farmateka*, 1, 47–52. [in Russian].
8. Kravchenko, N. A. & Yarmish, N. V. (2007) Biokhimicheskie i molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy regulyatsii sinteza oksida azota e'ndotelial'noj NO-sintazoj v norme i pri serdechno-sosudistoj patologii [Biochemical and molecular genetic mechanisms of regulation of nitric oxide synthesis in endothelial NO-synthase in health and cardiovascular disease]. *Ukrainskij terapevticheskij zurnal*, 1, 82–89. [in Ukrainian].
9. Kryzhanovskij, V. L. Taktika vedeniya i programma nemedikamentoznogo lecheniya arterial'noj gipertenzii [Clinical management of the program and non-drug treatment of hypertension]. *Medicinskaya panorama*, 8, 12–15. [in Belarus].
10. Leontyeva, I. V. (2008) Metabolicheskij sindrom kak pediatricheskaya problema [Metabolic syndrome as a pediatric problem] *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*, 3, 4–16. [in Russian].
11. Lezhenko, G. A., Gladun, K. V., & Pashkov, E. E. (2011) Faktory formirovaniya arterial'noj gipertenzii u detej s ozhireniem [Formation factors of hypertension in obese children] *Zdorov'e Ukrainy*, 5, 23–34. [in Ukrainian].
12. Linchak, R. M. (2007) Geneticheskie aspekty arterial'noj gipertenzii [Genetic aspects of hypertension]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*, 1(2), 126–132. [in Russian].
13. Mikhalyuk, E. L. & Malakhova, S. M. (2014) Zsuvy pulsu ta arterial'nogo tysku u studentiv z arterialnoiu khipertenzieiu pid chas testuvannia na veloerhometri [Landslides heart rate and blood pressure in students with hypertension during testing on bicycle]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. M.P. Drahomanova*, 3, 177–182. [in Ukrainian].
14. Obratsova, G. I., Glotov, A. S., Stepanova, T. V., Ivashchenko, T. E., Kovalev, Yu. R. (2008) Kliniko-genealogicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov [Clinico-genealogical and moleculogenetic aspects of arterial hypertension of children and adolescents] *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, 1, 127–134. [in Russian].
15. Mikhaliuk, E. L., Ivanko, O. G., & Malakhova, S. M. (2014) Patent na korysnu model № 89087 «Sposib prohnouzuvannia efektyvnosti dozovanykh fizychnykh navantazhen na velotrenazherakh z metoiu fizychnoi reabilitatsii osib z pervynnoiu arterialnoiu hipertenzieiu». Promyslova vlasnist [Patent for a utility model number 89087 «Method of forecasting efficiency graduated exercise on a stationary bike for the purpose of physical rehabilitation of persons with primary arterial hypertension». Industrial Property]. *Bull.*, 7. [in Ukrainian].
16. Rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu arterial'noj gipertenzii [Recommendations for prevention, diagnosis and treatment of hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 4. [in Russian].
17. Rozanov, V. B. (2007) *Prognosticheskoe znachenie faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanij, svyazannykh s aterosklerozom, u detej i podrostkov i otдалennye rezul'taty profilakticheskogo vmeshatel'stva*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk). [Prognostic significance of risk factors for cardiovascular disease associated with atherosclerosis in children and adolescents, and long-term results of preventive intervention] Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
18. Savinkova, E. A., Zavarin, V. V., & Mazur, E. S. (2012) Geneticheskij polimorfizm v patogeneze arterial'noj gipertenzii i gipertrofii levogo zheludochka [Genetic polymorphism in pathogenesis of hypertension and left ventricular hypertrophy]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal*, 2(2), 10–16. [in Russian].
19. Safronenko, A. V. (2012) Genealogicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty arterial'noj gipertenzii [Genealogic and molecular-genetic aspects of arterial hypertension]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 1, 28–34. [in Russian].
20. Svetlova, L. V., Dergachov, E. S., & Zhukov, V. B. (2010) Sovremennye vozmozhnosti rannej diagnostiki arterial'noj gipertenzii u podrostkov [Modern possibilities of early diagnosis of hypertension in adolescents]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2, 113–114. [in Russian].
21. Utev, M. D., Smirnov, V. V., & Morozkina, A. I. (2014) [Hypertension in children and adolescents with endocrine disorders]. *Lechaschij vrach*, 6, 72–75. [in Russian].
22. Celujko, V. I., Lvova, A. B., & Kravchenko, N. A. (2004) Polimorfizm gena angiotenzinprevrashchayuschego fermenta u bol'nykh natrijzavisimoy arterial'noj gipertenziej [Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with sodium-hypertension]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 1, 28–32. [in Ukrainian].
23. Bacha, F., Saad, R., & Gungor, N. (2006) Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?. *Diabetes Care.*, 29, 599–604. doi: 10.2337/dc06-0581.
24. Brunner, E. Hanspeter, A., & Cockcroft, E. (2005) Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertension*, 23(2), 233–246. doi: 10.1097/00004872-200502000-00001.
25. Cruz, L. & Goran, I. (2004) The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reports*, 4, 53–62.
26. Ford, E. S., Giles, W. H. & Dietz, W. H. (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition. *JAMA.*, 287, 356–359. doi:10.1001/jama.287.3.356.
27. Jessup, A., & Harrell, J. (2005) The Metabolic Syndrome: Look for it in Children and Adolescents, Too!. *Clinical Diabetes.*, 23, 26–32. doi: 10.2337/diaclin.23.1.26.
28. Jolliffe, C. & Janssen, I. (2006) Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation.*, 114, 48–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620864
29. Meirelles, L. R., Mendes-Ribeiro, A. C., & Mendes, M. (2009) Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Scand J Med Sci Sports.*, 19, 67–74. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00755.x.
30. Rossi, A., Dikareva, A. & Bacon, S. L (2012) The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*, 30(7), 77–88. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283544669.
31. Ruiz, R. J., Simao, R., & Saccomani, M. G. (2011) Isolated and combined effects of aerobic and strength exercise on post-exercise blood pressure and cardiac vagal reactivation in normotensive men. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 12, 640–644.
32. Soergel, M. S., Kirshtein, M. & Busch, C. (2007) Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatrics*, 130, 178–184.
33. Sporisevic, L., Krzelj, V. & Bajraktarevic, A. (2009) Evaluation of cardiovascular risk in school children. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 9(3), 182–186.
34. Tuomo, R., Treva, R. & Pe'russe, L. (2000) NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study. *Hypertension.*, 36, 885–889. doi: 10.1161/01.HYP.36.5.885.
35. Zimmet, P., Alberti, K. & Kaufman, F. (2007) IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes*, 8(5), 299–306.
36. Zimmet, P. & Alberti, G. (2007) The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.*, 369, 2059–2061.

Відомості про автора:

Малахова С.Н., к. мед. н., асистент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, E-mail: malakhova_sn@ukr.net.

Надійшла в редакцію 10.11.2014 р.

С. І. Сміян^{2,3}, І. П. Мазур¹, І. І. Білозецький^{2,3}

Генералізований пародонтит і ревматоїдний артрит: імунологічні аспекти взаємообтяження

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ,
²ДВНЗ «Тернопільський медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
³КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня»

Ключові слова: ревматоїдний артрит, генералізований пародонтит, тумор-некротичний фактор альфа.

Поєднання ревматоїдного артриту і пародонтиту може мати несприятливе прогностичне значення для обох захворювань. З метою вивчення взаємозв'язків між перебігом генералізованого пародонтиту та вмістом тумор-некротичного фактора альфа (TNF- α) обстежили 60 хворих на ревматоїдний артрит. Встановили, що маркери активності й агресії ревматоїдного артриту, такі як наявність ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду та збільшений вміст TNF- α , відіграють вагомую роль у прогресуванні пародонтиту.

Генерализованный пародонтит и ревматоидный артрит: иммунологические аспекты взаимоотношения

С. И. Смиян, И. П. Мазур, И. И. Билозетский

Сочетание ревматоидного артрита и пародонтита может иметь неблагоприятное прогностическое значение для обоих заболеваний. С целью изучения взаимосвязей между течением генерализованного пародонтита у больных ревматоидным артритом и содержанием тумор-некротического фактора альфа (TNF- α) обследовали 60 больных ревматоидным артритом. Установили, что маркеры активности и агрессии ревматоидного артрита, такие как наличие ревматоидного фактора, антител к циклическому цитрулиновому пептиду и увеличенное содержание TNF- α , играют весомую роль в прогрессировании пародонтита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генерализованный пародонтит, тумор-некротический фактор альфа.

Патология. – 2014. – №3 (32). – С. 16–21

Generalized periodontitis and rheumatoid arthritis: imunological aspects of mutual aggravation

S. I. Smiyan, I. P. Mazur, I. I. Bilozetskyi

Aim. The combination of rheumatoid arthritis and periodontitis may have an adverse prognostic significance for both diseases.

Methods and results. In order to study the relationships between generalized periodontitis course and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level 60 patients with rheumatoid arthritis were examined.

Conclusion. It was established that markers of activity and aggression of rheumatoid arthritis, such as the presence of rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide and increased level of TNF- α , play a key role in the progression of periodontitis.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Periodontal Diseases, Tumor Necrosis Factor-alpha.

Pathologia. 2014; №3 (32): 16–21

Дані сучасних досліджень в галузі стоматології і ревматології засвідчують, що, з одного боку, ревматоїдний артрит (РА) частіше діагностують у хворих на пародонтит, з іншого, – в пацієнтів із РА поширеність генералізованого пародонтиту (ГП) удвічі перевищує середні показники в загальній популяції. Дослідження акцентують на необхідності профілактики й адекватної стоматологічної допомоги в пацієнтів із РА [1]. Враховуючи частоту пародонтиту та деяких спільних фізіологічних і патологічних механізмів, є необхідність у клінічних випробуваннях для оцінювання лікування пародонта як можливості покращити біологічні та клінічні параметри РА. Протягом останніх років велика увага надається вивченню впливу існування антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АТ до ЦЦП) за умов РА на глибину уражень ротової порожнини. Встановлено, що за серозитивного РА поширеність хронічного пародонтиту вища і ступінь ураження більший [2,3]. Але, з іншого боку, в численних роботах підкреслюється важливість запального навантаження при хронічних захворюваннях за умов їхнього прогресування із втягненням у патоло-

гічний процес прозапальних цитокінів, тумор-некротичного фактора альфа (TNF- α), з якими пов'язані значні періодонтальні втрати у пацієнтів із РА [4,5].

TNF- α індукуює синтез простагландинів, лейкотрієнів, тромбоцит-активуючого фактора, закису азоту (NO) і прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6. Поряд з цим TNF- α пригнічує синтез протеогліканів і стимулює резорбцію кістки. ІЛ-1 пов'язаний з клітинною інфільтрацією синовії та ерозивним процесом у хрящі. Цитокіни при РА беруть участь у формуванні васкуляризованої грануляційної тканини (паннуса), яка руйнує суглобовий хрящ і кістку. У деструктивних процесах при РА беруть участь також металопротеїнази (ММП). ММП синтезуються синовіальними фібробластами і моноцитами. TNF- α та ІЛ-1 індукують синтез ММП хондроцитами і синовіальними фібробластами, внаслідок чого знижується продукція колаген-синтетази і протеогліканів. Дотепер є оригінальні дані щодо автоімунних механізмів залежно від важкості процесу при ГП. Обстеження констатують підвищений синтез колагену I типу, який своєю чергою підвищує рівень антиген-реактивних лімфоцитів і сти-

мулює утворення автоантитіл проти колагену I типу. Інтенсивність цих процесів посилює запалення, пародонтит відповідно стає більш агресивним [6].

Отже, в результаті комплексного впливу різних механізмів прогресує ураження суглобів. При ГП відбуваються аналогічні імунні процеси і виявляється схожий цитокіновий профіль. Прогресування пародонтиту асоціюється, з одного боку, з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів насамперед TNF- α та IL-1, з іншого, – зниженням синтезу IL-10 і фактора росту пухлини. Стан екстрацелюлярного матриксу при обох захворюваннях визначається співвідношенням ММП та їх інгібіторів. Кісткова резорбція залежить від балансу процесів синтезу і резорбції кісткової тканини. На кісткову резорбцію впливають простагландин E₂, TNF- α , IL-1 та IL-6. У цілому як РА, так і ГП пов'язані з подібними генетичними факторами, котрі контролюють імунну відповідь, синтез антитіл і патологію м'яких тканин і кістки. Серед системних факторів ризику, що призводять до зниження резистентності організму і створюють схильність до виникнення захворювань пародонта, варто відзначити РА. Патогенез цього захворювання відрізняється вираженою гетерогенністю. Однак загально визнана провідна роль належить поєднаним змінам клітинної і гуморальної ланок імунітету. За результатами наукових досліджень встановили, що клінічні прояви ГП зумовлені формою і варіантом перебігу РА. Виразені запально-деструктивні зміни у тканинах пародонта характерні для ГП I–II ступенів; II ступінь із загостренням середньої важкості виявили тільки у хворих із системними проявами РА. У хворих на ГП, що асоційований із суглобовою формою РА (серонегативний варіант), превалювали клінічні ознаки перебігу, при якому провідними були деструктивні процеси альвеолярної кістки з менше вираженими ознаками запалення в м'яких тканинах пародонта [7].

Мета роботи

Вивчити взаємозв'язки між перебігом ГП у хворих на РА та вмістом TNF- α .

Пацієнти і методи дослідження

Провели комплексне дослідження, в якому взяли участь 60 хворих на РА віком від 49 до 68 років. Обстеження пацієнтів здійснили за традиційною методикою: збір анамнезу, огляд, пальпація органів і тканин рота, інструментальне обстеження, ортопантомографія, визначення рентгенологічних та пародонтальних індексів. Лабораторне обстеження пацієнтів включало загальний та біохімічний аналізи крові, визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) та ревматоїдного фактора (РФ) методом латекс-аглотинації, оцінювання титру (АТ до ЦЦП) методом ELISA (діагностична межа ≥ 15 ум. од./мл). Для характеристики активності РА використовували шкалу активності хвороби DAS28 (із включенням у формулу для розрахунку як значення ШОЕ, так і СРП). Для оцінювання цитокінового статусу в обстежених осіб визначали вміст у крові і слині TNF- α методом твердофазного ІФА з використанням моноклональних антитіл. Метод ґрунтується на реакції взаємодії антигена з антитілом. Для виявлення імунних комплексів використовується фермент, яким попередньо помічається компонент імунного комплексу (антиген або

антитіло). Візуалізація наявності ферменту, а відповідно і речовини, що визначається методом ІФА, досягається застосуванням хромогену – речовини, що надає забарвлення під впливом ферменту. Кількість імунних комплексів оцінюють за каталітичною активністю ферментної мітки, тобто за інтенсивністю забарвлення. Ми використовували «сендвіч»-метод ІФА для виявлення антигенів із використанням набору реагентів А-8756 (ІФА-БЕСТ із використанням наборів візців RnDSystem Inc. США). Облікували результати дослідження за допомогою фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, встановлюючи нульове поглинання по лунці зі стандартом 0. Концентрацію цитокінів визначали за калібрувальним графіком.

Статистично результати опрацювали після створення бази даних у редакторі SPSS 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences), використовуючи методи варіаційної статистики. Залежно від типу даних (якісні, кількісні), закону розподілу, парного або множинного порівняння використовували параметричні (коефіцієнт Стьюдента – t) і непараметричні (U-критерій Манна-Вітні) критерії. Силу та направленість зв'язків між кількісними чи якісними параметрами визначали за допомогою парного коефіцієнта рангової лінійної кореляції Спірмена (r). Рівень значущості приймали на рівні $p < 0,05$. Також використали три різних методи кластеризації, що базуються на різних математичних теоріях: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка). При послідовному порівнянні показників TNF- α слини і крові в пацієнтів та клініко-лабораторними показниками РА, вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $p^* = p/k$, де k – кількість парних порівнянь).

Результати та їх обговорення

Серед хворих з верифікованим діагнозом РА, яких обстежили, 13,3 % мали здоровий пародонт, 86,7 % – ознаки ГП, серед них – у 35 % ГП I ступеня, 30 % – II ступеня, 21,7 % – III ступеня.

Беручи до уваги те, що РА розглядається як автоімунне захворювання, тоді як пародонтит має інфекційну етіологію зі складною запальною реакцією, вважають, що генетичні чинники є рушійною проблемою імунологічних зсувів за умов цих захворювань [8]. Відомо, що TNF- α , прозапальні цитокіни регулюють каскад запальних явищ як за РА, так і за ГП, унаслідок чого представляють особливий інтерес для розуміння імунних реакцій стосовно взаємообтяження цих захворювань [9]. TNF- α виділяється у відповідь на дію побічних продуктів життєдіяльності бактерій, індукує синтез СРП і IL-1, який своєю чергою регулює NF κ B-остеопротегерин-RANKL і викликає активацію остеокластів. Ці запальні процеси призводять до резорбції кістки як за причиною РА, остеопорозу, так і за ГП [10]. Чим вищий рівень прозапальних цитокінів у слині та місці, де є *P. gingivalis*, тим важчий перебіг патології пародонта, а також РА та остеопорозу [11].

Деякі автори, результати досліджень яких опубліковані у 2014 році, вважають, що рівень TNF- α у слині є

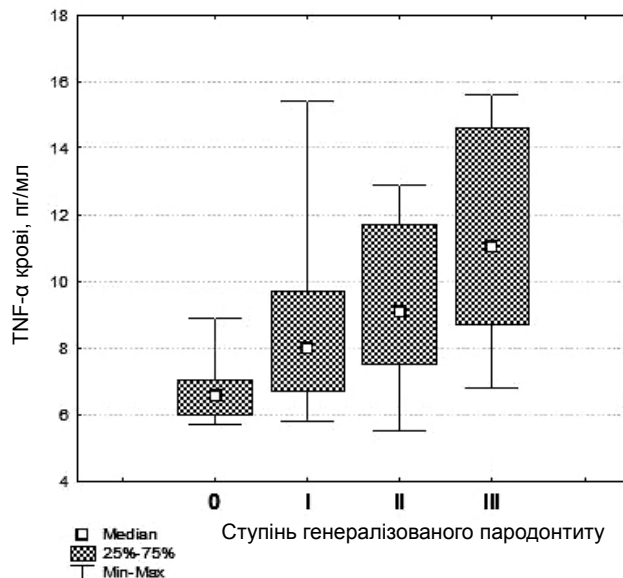
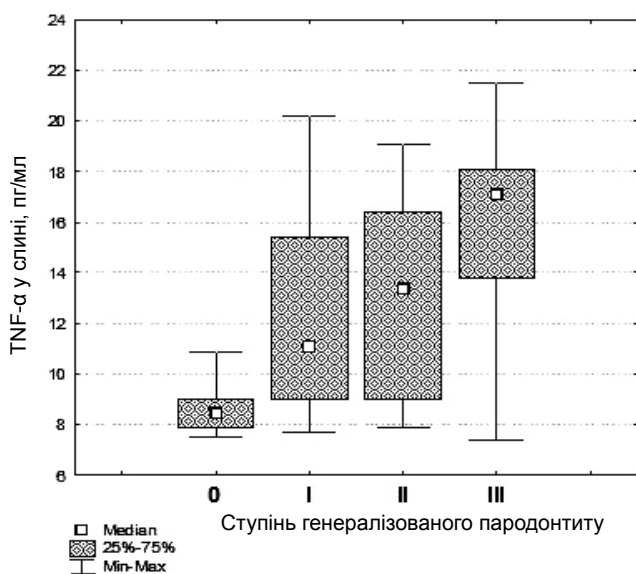


Рис. 1. Рівень TNF-α у пацієнтів із різним ступенем ГП.

Примітка: 0 – пацієнти зі здоровим пародонтом, I – пацієнти з генералізованим пародонтитом I ступеня, II – пацієнти з генералізованим пародонтитом II ступеня, III – пацієнти з генералізованим пародонтитом III ступеня.

потенційним маркером деструкції при захворюваннях пародонта [12], тому доцільним було вивчити і зіставити рівень цього цитокіну у крові і слині хворих в аспекті важкості РА і ГП.

Аналіз вмісту TNF-α у слині і крові (рис. 1) свідчив про вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показника у пацієнтів із ГП та осіб зі здоровим пародонтом. За аналізом порівняння цього показника між ступенями ГП встановлена тенденція до наростання з вірогідними відмінностями між пацієнтами з I і III ступенями. Слід відзначити, що аналогічні результати отримали за рівнем TNF-α як в сироватці крові, так і у слині.

Під час проведення дисперсійного аналізу Краскла – Уолліса статистичних характеристик показників TNF-α у слині та крові хворих на РА з'ясовано, що критерій Краскла – Уолліса (H) за обома параметрами високо значущий: H (кров)=14,34 ($p=0,0025$), H (слина)=16,24 ($p=0,0010$). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп пацієнтів статистично значуще відрізняються між собою, а рівень досліджених показників залежить від належності пацієнтів до тієї чи іншої групи, тобто від ступеня ГП.

Наукові дослідження показали, що АТ до ЦЦП на додаток до РФ передують початку РА і володіють високою прогностичною цінністю [13]. У 2004 році Е. Розенштейн та співавт. [14] представили гіпотезу, що наявність *P. gingivalis* сприяє підвищеному синтезу цих антитіл, і саме цей факт може бути чинником розвитку РА. Одночасно доведено, що підвищений рівень АТ до ЦЦП спостерігається в яснах пацієнтів із пародонтитом, що призводить до утворення імунних комплексів, які можуть бути пов'язані із запальними клітинами через рецептори Fc, і викликає викид медіаторів запалення та відіграє вагомий роль у втраті автотолерантності [15,16]. Тому наступним етапом нашої роботи було встановити взаємозв'язки між рівнем прогизапального цитокіну та вмістом, фактом наявності АТ до ЦЦП.

Порівняли рівні TNF-α у слині та крові пацієнтів із РА залежно від наявності АТ до ЦЦП (табл. 1).

Таблиця 1
Статистичні характеристики показників TNF-α у слині та крові хворих на РА залежно від наявності АТ до ССР ($\bar{X} \pm S$)

Показник	Хворі на РА	
	з наявністю АТ до ЦЦП (n=30)	без наявності АТ до ЦЦП (n=30)
TNF-α слини, пг/мл	14,46±4,28	11,22±3,61
TNF-α крові, пг/мл	10,09±2,98	8,22±2,31

Визначили, що пацієнти з наявністю АТ до ЦЦП мали рівень TNF-α слини статистично значуще вищий, ніж хворі без АТ до ЦЦП ($t=3,17$, $p=0,0024$). Для оцінювання зв'язку між якісною ознакою (наявність АТ до ЦЦП) та кількісною ознакою (рівень TNF-α слини) використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції. У цьому випадку він показував наявність сильного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,7$, $t=7,1$, $p<0,01$). Також виявили статистично значуще вищий рівень TNF-α крові у пацієнтів із наявністю АТ до ЦЦП ($t=2,72$, $p=0,0086$). Встановили зв'язок між якісною ознакою (наявність АТ до ЦЦП) та кількісною ознакою (рівень TNF-α крові), для чого використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції ($r_{bs}=0,43$, $t=3,61$, $p<0,05$).

Аналогічно (залежно від варіанту РА) зіставили рівні TNF-α у слині та крові пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2
Статистичні характеристики показників TNF-α у слині та крові хворих на РА залежно від варіанту РА ($\bar{X} \pm S$)

Показник	Хворі на РА	
	Серопозитивний РА (n=50)	Серонегативний РА (n=10)
TNF-α слини, пг/мл	13,62±4,15	8,92±2,07
TNF-α крові, пг/мл	9,64±2,80	6,73±1,09

Кореляційні зв'язки (коефіцієнт Спірмена (r)) між рівнем TNF- α і клініко-лабораторними характеристиками РА

Показник	TNF- α у слині, пг/мл			TNF- α у крові, пг/мл		
	r_s	t (N-2)	P	r_s	t (N-2)	P
ВАШ, мм	0,228908	1,790860	0,078534	0,160151	1,235621	0,221581
РФ, ум. од./мл	0,285025	2,264626	0,027289	0,311012	2,492197	0,015575
АТ до ЦЦП, ум. од./мл	0,258334	2,036546	0,046270	0,209780	1,633993	0,107677
СРП, г/л	0,061505	0,469294	0,640619	0,063642	0,485668	0,629032
DAS28	0,236542	1,854062	0,068817	0,228945	1,791165	0,078485

Визначили, що пацієнти з серопозитивним РА мали рівень TNF- α слини статистично значуще вищий, ніж хворі з серонегативним РА, причому вірогідну різницю було знайдено як за середніми арифметичними ($t=3,48$, $p=0,001$), так і за дисперсіями ($F=4,01$, $p=0,03056$). Для оцінювання зв'язку між якісною (серопозитивний або серонегативний РА) та кількісною ознаками (рівень TNF- α слини) використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції. У цьому випадку він показував наявність сильного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,74$, $t=8,28$, $p<0,01$). Також з'ясували статистично значуще вищий рівень TNF- α крові у пацієнтів із серопозитивним РА ($t=3,21$, $p=0,0021$). Вірогідну різницю одержали і за дисперсіями ($F=6,63$, $p=0,0047$). Встановили зв'язок між варіантом перебігу РА та рівнем TNF- α крові ($r_{bs}=0,50$, $t=4,36$, $p<0,05$).

Не знайдена залежність між артралгічним статусом за візуальною шкалою болю (ВАШ), вмістом СРП та активністю РА. Поряд із тим встановили незначні кореляційні зв'язки між показником, який вивчили, та рівнем РФ і АТ до ЦЦП (табл. 3), що свідчить про значущу роль системного запалення в розвитку і прогресуванні патології пародонта. Але слід відзначити, що вагому роль відіграють не показники титру АТ до ЦЦП чи РФ, а сам факт їх наявності, який свідчить про агресивний перебіг захворювання.

Висновки сучасних наукових досліджень підтверджують, що ушкодження тканин пародонта відбувається не безпосередньо від токсичності бактеріальних факторів, а від здатності бактеріальних компонентів впливати на імунну відповідь. Отже, пародонтит є своєрідним побічним продуктом від дизрегуляції імунної системи господаря (пацієнта) [17]. У дослідженні підтвердили це припущення і показали, що важкість ГП корелює зі збільшенням TNF- α в сироватці крові і слині, а також із маркерами активності запального процесу (АТ до ЦЦП і РФ).

Лікування ГП без зниження активності РА гіпотетично не буде ефективним, тому що наявність в організмі агресивних факторів запалення в кінцевому результаті призводитиме до прогресування деструктивних змін. Дотепер існує кілька досліджень, де оцінюється вплив

лікування РА на перебіг ГП. Резюме висновків із деяких досліджень включає факт, що сучасна терапія з використанням базисних препаратів може маскувати вплив РА на розвиток пародонтиту, оскільки його ступінь може коливатись і бути контрольованим за допомогою хворобомодифікуючих і протизапальних препаратів, які використовуються протягом тривалого часу [18]. Результати наукових досліджень містять доволі переконливі дані щодо позитивного ефекту інгібіторів TNF- α в лікуванні РА на перебіг ГП. Сьогодні біологічна терапія в напрямі пригнічення запального процесу за умов агресивного ГП оцінена тільки у пацієнтів із РА і хворобою Крона [19,20]. З іншого боку, автори повідомляють, що успішне лікування ГП сприяє покращанню симптоматики РА [2].

Звичайно, зараз використання біологічних агентів та хворобомодифікуючих препаратів не може використовуватись для лікування ГП, але додаткова інформація про вплив таких препаратів може бути важливою для сучасного розуміння механізмів виникнення і контролю пародонтиту.

Висновки

Маркери активності і агресії РА, такі як TNF- α , відіграють вагому роль у прогресуванні ГП, що представлено збільшенням вмісту TNF- α у слині і вірогідним зростанням його рівня залежно від ступеня ГП. Оцінювання зв'язку між якісною ознакою (наявність АТ до ЦЦП) і рівнем TNF- α слини показало наявність сильного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,7$, $t=7,1$, $p<0,01$).

Перспективи подальших досліджень. Наведені дані дають змогу розширити і підтвердити сучасні погляди на взаємозв'язок між ГП і РА, засвідчуючи, що пародонтопатогенна мікрофлора відіграє важливу етіологічну роль як у розвитку запальних захворювань пародонта, так і в ініціації та прогресуванні РА. Надалі дослідження матимуть міждисциплінарний характер і повинні виконуватись для підвищення знань і розвитку клінічних стратегій, що дасть можливість визначити глибинні механізми цього взаємозв'язку та на більш високому рівні підійти до планування ефективних профілактичних і терапевтичних підходів, що спрямовуватимуться на запобігання розвитку цих патологічних станів.

Список літератури

1. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis / S.L. Arvikar, D.S. Collier, M.C. Fisher et al. // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15. – №5. – P. 109.
2. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial / P. Monsarrat,

- J.N. Vergnes, A. Cantagrel et al. // *Trials*. – 2013. – Vol. 14. – P. 253.
3. Rajkarnikar J. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis / J. Rajkarnikar, B.S. Thomas, S.K. Rao / *Kathmandu Univ. Med. J (KUMJ)*. – 2013. – Vol. 11(41). – P. 22–26.
 4. El-Shinnawi U. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment / U. El-Shinnawi, M. Soory // *Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug. Discov.* – 2013. – Vol. 7. – №3. – P. 169–188.
 5. Periodontitis in systemic rheumatic diseases / P. De Pablo, I.L. Chapple, C.D. Buckley, T. Dietrich // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 5. – №4. – P. 218–224.
 6. Jashi L. Autoimmune mechanisms toward type I collagen during parodontitis / L. Jashi, N. Gogebashvili // *Georgian Med. News*. – 2014. – Vol. 229. – P. 26–28.
 7. Дмитриева Л.А. Сравнительная оценка состояния минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и системным остеопорозом / Л.А. Дмитриева, В.Г. Атрушкевич // *Маэстро стоматологии*. – 2009. – №1. – С. 30–33.
 8. Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature [Электронный ресурс] / G. Rutger Persson // *J Oral Microbiol.* – 2012. – Vol. 4. – Режим доступа: <http://www.journaloforalmicrobiology.net>.
 9. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee [Электронный ресурс] / S. Orita, T. Koshi, T. Mitsuka et al. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011. – Vol. 12. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com>.
 10. Preshaw P.M. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? / P.M. Preshaw, J.J. Taylor // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38. – №11. – P. 60–84.
 11. Porphyromonas gingivalis is associated with protease-activated receptor-2 up-regulation in chronic periodontitis / J.A. Fagundes, L.D. Monoo, V.T. Euzébio Alves et al. // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 1596–1601.
 12. Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction / P. Singh, N.D. Gupta, A. Bey, S. Khan // *J Indian Soc. Periodontol.* – 2014. – Vol. 18. – №3. – P. 306–310.
 13. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis / S. Rantapää-Dahlqvist, B.A. de Jong, E. Berglin et al. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – №10. – P. 2741–2749.
 14. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis / E.D. Rosenstein, R.A. Greenwald, L.J. Kushner, G. Weissmann // *Inflammation*. – 2004. – Vol. 28. – №6. – P. 311–318.
 15. Nair S. Role of autoimmune responses in periodontal disease [Электронный ресурс] / S. Nair, M. Faizuddin, J. Dharmapalan // *Autoimmune Dis.* – 2014. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com>
 16. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase / K. Lundberg, A. Kinloch, B.A. Fisher et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 3009–3019.
 17. Periodontal disease immunology: «double indemnity» inprotecting the host / J.L. Ebersole, D.R. Dawson 3rd, L.A. Morford et al. // *Periodontol 2000*. – 2013. – Vol. 62. – №1. – P. 163–202.
 18. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults / M. Okada, T. Kobayashi, S. Ito et al. // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 1433–1441.
 19. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis / J.O. Pers, A. Sarau, R. Pierre, P. Youinou // *J Periodontol.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1645–1651.
 20. Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis / L.A. Miranda, A.G. Islabao, R.G. Fischer et al. // *J Periodontol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1612–1619.

References

1. Arvikar, S., Collier, D., Fisher, M., Unizony, S., Cohen, G., McHugh, G., et al. (2013). Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 15, 109. doi:10.1186/ar4289.
2. Monsarrat, P., Vergnes, J., Cantagrel, A., Algans, N., Cousty, S., Kemoun, P., et al. (2013). Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials*, 14(1), 253. doi: 10.1186/1745-6215-14-253.
3. Rajkarnikar, J., Thomas, B., Rao, S. (2013). Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Kathmandu Univ Med J*, 41(1), 22–26.
4. El-Shinnawi, U., & Soory, M. (2013). Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 7(3), 169–188.
5. de Pablo, P., Chapple, I., Buckley, C., & Dietrich, T. (2009). Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 5(4), 218–224. doi: 10.1038/nrrheum.2009.28.
6. Jashi, L., & Gogebashvili, N. (2014). Autoimmune mechanisms toward type I collagen during parodontitis. *Georgian medical news*, 229, 26–28.
7. Dmitrieva, L. A., & Atrushkevich, V. G. (2009). Sravnitel'naya ocenka sostoyaniya mineral'nogo obmena u pacientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom i sistemnym osteoporozom [Comparative evaluation of mineral metabolism condition in patients with chronic generalized periodontitis and systemic osteoporosis]. *Maestro stomatologii*, 1, 30–33. [in Russian].
8. Persson, G. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis-inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of oral microbiology*, 4. doi: 10.3402/jom.v4i0.11829. Retrieved from <http://www.journaloforalmicrobiology.net>
9. Orita, S., Koshi, T., Mitsuka, T., Miyagi, M., Inoue, G., Arai, G., et al. (2011). Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC musculoskeletal disorders*, 12(1), 144. doi:10.1186/1471-2474-12-144. Retrieved from <http://www.biomedcentral.com>
10. Preshaw, P., & Taylor, J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of clinical periodontology*, 38(11), 60–84. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x.
11. Fagundes, J. A., Monoo, L. D., Euzébio Alves, V. T., Pannuti, C. M., Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., & Holzhausen, M. (2011). Porphyromonas gingivalis is associated with protease-activated receptor-2 up-regulation in chronic periodontitis. *J Periodontol*, 82, 1596–1601. doi: 10.1902/jop.2011.110073.
12. Singh, P., Gupta, N. D., Bey, A., Khan, S. (2014). Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction. *J Indian Soc Periodontol*, 18(3), 306–310. doi: 10.4103/0972-124X.134566.

13. Rantapaa-Dahlqvist, S., de Jong, B., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., et al (2003). Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(10), 2741–2749.
14. Rosenstein, E., Greenwald, R., Kushner, L., & Weissmann, G. (2004). Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 28(6), 311–318. doi: 10.1007/s53-004-6641-z.
15. Nair, S., Faizuddin, M., & Dharmapalan, J. (2014). Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmune Diseases*. doi: 10.1155/2014/596824. Retrieved from <http://www.hindawi.com>.
16. Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Wegner, N., Wait, R., Charles, P., et al. (2008). Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*, 58, 3009–3019. doi: 10.1002/art.23936.
17. Ebersole, J. L., Dawson, D. R. 3rd, Morford, L. A., Peyyala, R., Miller, C. S., & Gonzalez, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: «double indemnity» inprotecting the host. *Periodontol 2000*, 62(1), 163–202. doi: 10.1111/prd.12005.
18. Okada, M., Kobayashi, T., Ito, S., Yokoyama, T., Komatsu, Y., Abe, A., et al (2011). Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *Journal of periodontology*, 82(10), 1433–1441. doi: 10.1902/jop.2011.110020
19. Pers, J. O., Saraux, A., Pierre, R., & Youinou, P. (2008). Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 79, 1645–1651. doi: 10.1902/jop.2008.070616 .
20. Miranda, L. A., Islabao, A. G., Fischer, R. G., Figueredo, C. M., Oppermann, R. V., & Gustafsson, A. (2007). Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 78, 1612–1619. doi:10.1902/jop.2007.060520.

Відомості про авторів:

Сміян С. І., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №2, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», КЗ «Тернопільська університетська лікарня», E-mail: smiyans@ukr.net.

Мазур І. П., д. мед. н., професор каф. стоматології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Білозецький І. І., асистент каф. хірургічної стоматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», КЗ «Тернопільська університетська лікарня».

Надійшла в редакцію 10.11. 2014 р.

Н. О. Перцева

Кореляції між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією на тлі поганої компенсації глікемії

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, гемостаз.

З метою з'ясування і подальшої розробки численних питань щодо зв'язків між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, які відзначають при розвитку цукрового діабету 2 типу у поєднанні з артеріальною гіпертензією, у 78 хворих із поганою компенсацією глікемії за допомогою клініко-лабораторних, морфологічних методів і кореляційного аналізу визначили зв'язки між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу. Встановили, що за умов поганого глікемічного контролю на тлі значного посилення зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції й ушкодженої тромбоцитарної ланки гемостазу утворюються надзвичайно сильні кореляції ультраструктурних характеристик тромбоцитів із клініко-лабораторними ознаками нефропатичних і дисліпідемічних змін.

Корреляции между клинико-лабораторными и морфологическими параметрами эндотелиальной дисфункции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией на фоне плохой компенсации гликемии

Н. О. Перцева

С целью выяснения и дальнейшей разработки многочисленных вопросов о связях между эндотелиальной дисфункцией и морфологическим субстратом повреждения гемостаза, которые наблюдают при развитии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, у 78 больных с плохой компенсацией гликемии с помощью клинико-лабораторных, морфологических методов и корреляционного анализа определены связи между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Установлено, что в условиях плохого гликемического контроля на фоне значительного усиления связей между показателями эндотелиальной дисфункции и поврежденного тромбоцитарного звена гемостаза формируются чрезвычайно плотные корреляции ультраструктурных характеристик тромбоцитов с клинико-лабораторными признаками нефропатических и дислипидемических изменений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, гемостаз.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 22–28

Correlations between clinical, laboratory and morphological parameters of endothelial dysfunction and vascular-platelet hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension with poor glycemic compensation

N. O. Pertseva

Aim. Many questions about the relationship between endothelial dysfunction and morphological substrate of hemostasis damage that occur during the progress of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension require clarification and further advance.

Methods and results. In 78 patients with poor glycemic compensation associations between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile and morphological changes of vascular-platelet hemostasis were identified using clinical, laboratory, morphological methods and correlational analysis.

Conclusion. It has been established that in the poor glycemic control against the background of significant strengthening relationships between indicators of endothelial dysfunction and damaged platelet hemostasis extremely dense correlations of ultrastructural characteristics of platelets with clinical and laboratory signs of nephropathic and dyslipidemic changes are formed.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension, Hemostasis.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 22–28

За умов прогнозованого зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів є особливо актуальним [1, 2]. Нині профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, найважливішими з них є дисфункція ендотелію [3,4] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [5].

При ендотеліальній дисфункції, що характеризується порушенням усіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активується синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окислення ліпідів [6]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій: ендотелію

судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [7]. Виразні гемореологічні дефекти визначаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії та характеризуються підвищенням в'язкості крові, плазми й агрегаційної здатності еритроцитів і тромбоцитів, а також фібринолітичної активності плазми [8].

Гіперліпідемія й дисліпопротеїнемія погіршують реологічні властивості крові, що призводить до вповільнення кровообігу та посилення агрегації тромбоцитів. Однією з патогенетичних ланок змін реологічного статусу крові є дестабілізація еритроцитів і тромбоцитів, що виникає при ЦД унаслідок неензиматичного глікування білків, ослаблення антиоксидантних систем та активації перекисного окислення в мембрані клітин [9]. Деендотелізація судин з оголенням базальної мембрани і нагромадження продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних складжів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин та інших факторів, що підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводять до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень [10, 11].

Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції мають фрагментарний характер і стосуються переважно впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [8]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. Потребують з'ясування і подальшої розробки численні питання, які пов'язані з аналізом зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, що відбуваються при розвитку цієї патології та її ускладнень.

Мета роботи

Визначення зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із поганою компенсацією цукрового діабету 2 типу й артеріальною гіпертензією.

Пацієнти і методи дослідження

Клініко-лабораторне і морфологічне дослідження здійснили 78 хворим із поганою компенсацією ЦД 2 типу (концентрація глікованого гемоглобіну вище ніж 8%) і гіпертонічною хворобою з АГ 1–3 ступенів (жінок – 65, чоловіків – 13). Верифікацію діагнозів проводили згідно з наказами МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. і №1118 від 21.12.2012 р. Пацієнтів поділили на основну групу (43 особи, середній вік $62,7 \pm 5,5$ року) і групу порівняння (35 осіб, середній вік $58,4 \pm 4,8$ року). В обох групах лікували АГ із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, які призначали індивідуально в необхідних дозах. До основної групи увійшли пацієнти, у яких до

антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). Групи хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялись статистично вагомо від показників у хворих клінічних груп. Усі дослідження здійснили згідно з етичними принципами Гельсінської декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), досліджували спеціальні клініко-лабораторні параметри: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявність мікроальбумінурії (МАУ); швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження здійснили за рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем, дотримуючись сучасних принципів лабораторних технологій [12]. ШКФ розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Імуноферментний аналіз маркерів ендотеліальної дисфункції проводили на базі діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпропетровськ) за допомогою наборів реактивів виробництва «Technoclone GmbH» та «Biomedica Medizinprodukte» (Австрія).

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів фракцію збагаченої тромбоцитами плазми використовували для подальшого дослідження [13]. Для виготовлення епоксидних блоків застосували композицію епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікросомі УМТП-6М («SELMІ», Україна). Дослідження здійснили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЭМ-100-01 («SELMІ», Україна) при напрузі прискорення 65–90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. Електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [14]. Вивчали поверхневу цитоархітектуру еритроцитів і тромбоцитів венозної крові за допомогою мікроскопа Люмам И-2 («ЛОМО», Російська Федерація) у режимі фазового контрасту, використовуючи пристрій КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за рекомендаціями [15].

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Statistica» 6.1 і SPSS 13.0. Визначили вірогідність розходжень між вибірками з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Оцінювали відповідності розподілу величин нормальному (Гауса) за допомогою визначення коефіцієнтів ексцесу та асиметрії з використанням відповідних таблиць. Визначення необхідного

обсягу вибірки по групах дослідження встановлювали за формулою [16]:

$$n = \frac{t^2 s_x^2}{\Delta^2}$$

де n – чисельність вибірки; t – нормоване відхилення, з яким пов'язаний той чи інший рівень значущості; s_x – вибіркова дисперсія; Δ – величина, що визначає межі довірчого інтервалу.

Парний кореляційний аналіз здійснили на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (нормальний розподіл) або коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (асиметричний розподіл) з таким визначенням ступеня його статистичної значущості [16].

Результати та їх обговорення

У 78 хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією глікемії й АГ середній рівень концентрації НbA1c вірогідно перевищував контрольні значення на 91,8% (група порівняння) і на 88,5% (основна група). У кожного з пацієнтів концентрація глікованого гемоглобіну перевищувала 8%, що відповідало критеріям поганої компенсації гіперглікемії. Попередня антигіпертензивна терапія без залучення БРА II дала змогу досягти цільових значень артеріального тиску (АТ) (нижче за 130/80 мм рт.ст.) лише у 25 (31,2%) хворих цього контингенту. Величини САТ позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,60$; $p<0,05$) і з рівнем ДАТ ($r=+0,57$; $p<0,05$). У цих хворих вміст НbA1c знаходився у щільному прямому зв'язку з усіма досліджуваними маркерами ендотеліальної функції з високою силою кореляції (від $r=+0,85$ до $r=+0,92$). Також рівень глікованого гемоглобіну вірогідно корелював з усіма показниками функції нирок і параметрами атерогенної тріади дисліпідемії.

Визначення клініко-лабораторних параметрів засвідчило, що при незадовільному глікемічному контролі в основній групі рівні маркерів ендотеліальної дисфункції були різко підвищеними в порівнянні з контрольною групою: ендотеліну-1 – у 12,3 раза, фактора Вілебранда – у 4,5 раза, тромбомодуліну – у 3,7 раза. Аналогічні за ступенем і напрямом зміни спостерігали у групі порівняння (табл. 1).

У пацієнтів із поганою компенсацією ЦД 2 типу й АГ значно зростала сила функціональних зв'язків між ступенем ендотеліальної дисфункції та рівнями НbA1c і САТ, а також визначена вірогідна кореляція з більшістю параметрів, що показують нефропатичні й дисліпідемічні зміни. Найбільш чутливим параметром, що характеризує ушкодження ендотелію, виявився рівень ендотеліну-1, дещо меншою мірою – концентрації фактора Вілебранда і тромбомодуліну.

Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок у групах, суттєво не розрізнялись і свідчили про значні нефропатичні зміни. Зокрема, МАУ виявили у 62 (79,5%) пацієнтів; середній рівень альбумінурії у 6,3 раза (група порівняння) та у 6,5 раза (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурію спостерігали у 7 (9,0%) хворих. Середнє значення ШКФ у пацієнтів групи порівняння на 25,4% ($p<0,05$)

поступалось контрольній величині, у хворих основної групи – на 22,4% ($p<0,05$). Загалом ШКФ була незначно зниженою (60–89 мл/хв) у 49 (62,8%) пацієнтів, помірно зниженою (30–59 мл/хв) – у 9 (11,5%) хворих. Концентрації сечовини і креатиніну у більшості хворих перевищували верхню межу референсного інтервалу (табл. 1). У хворих групи порівняння їхні середні рівні вірогідно перевищували показники групи контролю на 62,1% і 27,1%, у пацієнтів основної групи – на 65,3% і 32,9% відповідно.

Таблиця 1

Стан клініко-лабораторних параметрів у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією й АГ, $M \pm m$

Параметри	Група контролю	Група порівняння	Група основна
НbA1c (%)	4,61 ± 0,23	8,84 ± 0,33*	8,69 ± 0,35*
САТ (мм рт.ст.)	122,5 ± 6,9	141,1 ± 7,4	145,7 ± 8,0
ДАТ (мм рт.ст.)	75,2 ± 7,8	86,4 ± 6,1	89,2 ± 5,9
Ендотелін-1 (фмоль/мл)	0,19 ± 0,06	2,22 ± 0,41*	2,35 ± 0,39*
Фактор Вілебранда (од/мл)	0,63 ± 0,09	2,73 ± 0,38*	2,81 ± 0,34*
Тромбомодулін (нг/мл)	2,62 ± 0,48	9,48 ± 1,71*	9,83 ± 1,63*
Гемоглобін (г/л)	141,2 ± 12,7	133,4 ± 9,6	136,3 ± 11,0
Рівень альбумінурії (мг/л)	8,1 ± 1,3	51,2 ± 6,3*	52,8 ± 8,6*
ШКФ (мл/хв)	98,1 ± 10,8	73,2 ± 10,1*	76,1 ± 6,4*
Сечовина (ммоль/л)	5,62 ± 0,96	9,11 ± 1,36*	9,29 ± 1,60*
Креатинін (ммоль/л)	63,2 ± 8,8	80,3 ± 9,4*	84,0 ± 11,3*
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,10 ± 0,62	5,99 ± 0,41*	5,96 ± 0,38*
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,61 ± 0,35	1,07 ± 0,29	1,14 ± 0,27
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,10 ± 0,41	3,61 ± 0,48*	3,66 ± 0,40*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,39 ± 0,18	2,81 ± 0,33*	2,79 ± 0,33*

Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю ($p<0,05$).

За результатами кореляційного аналізу між показниками функції нирок встановили суттєві зв'язки. Найбільш високі значення коефіцієнтів лінійної кореляції відзначили у парах: МАУ і концентрація сечовини ($r=+0,84$), МАУ і рівень креатиніну ($r=+0,77$), концентрації сечовини і креатиніну ($r=+0,82$). У пацієнтів із рівнем НbA1c вище ніж 8% спостерігали вірогідні зворотні кореляції між ШКФ і всіма показниками функції нирок. Крім того, більшість цих показників знаходилась у щільному кореляційному зв'язку з рівнем глікованого гемоглобіну, значеннями САТ, маркерами ендотеліальної дисфункції і ознаками атерогенної тріади дисліпідемії, що показує активну взаємодію між різними ланками розвитку патології у хворих із поганою компенсацією гіперглікемії.

Аналіз ліпідемічного профілю крові виявив значні статистично вагомі відмінності у пацієнтів із ЦД 2 типу з поганою компенсацією й АГ від середніх значень контрольної групи. Зокрема, середня концентрація загального холестерину в обох клінічних групах на 46,1% ($p<0,05$) перевищувала контрольний рівень, причому у 70 (87,5%)

Стан морфологічних параметрів крові у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією й АГ, М ± m

Параметри	Група контролю	Група порівняння	Група основна
Неактивовані тромбоцити (%)	75,5 ± 9,3	37,9 ± 3,3*	38,1 ± 3,9*
Агреговані тромбоцити (%)	6,8 ± 0,82	17,9 ± 1,9*	18,4 ± 1,7*
Дегранульовані форми (%)	6,3 ± 1,1	19,3 ± 3,0*	19,9 ± 2,4*
Активовані тромбоцити (%)	24,5 ± 1,9	62,1 ± 7,0*	61,9 ± 5,1*
Альфа-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,108±0,031	0,051±0,012*	0,050±0,008*
Дельта-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,037±0,012	0,024±0,004*	0,023±0,004*
Лямбда-гранули (мкм ²)	0,142±0,037	0,093±0,016*	0,091±0,011*
Мітохондрії (мкм ³ /мкм ³)	0,024±0,008	0,013±0,003*	0,013±0,002*
Дискоцити (%)	83,4 ± 4,8	53,6 ± 2,9*	52,8 ± 2,4*
Дискоєхіноцити (%)	11,6 ± 4,2	31,7 ± 4,1*	30,9 ± 3,7*
Сфероцити (%)	2,91 ± 0,70	10,32 ± 1,33*	11,10 ± 2,42*
Сфероєхіноцити (%)	1,68 ± 0,33	3,18 ± 0,52*	3,09 ± 0,56*
Біполярні тромбоцити (%)	0,53 ± 0,18	1,06 ± 0,15*	1,12 ± 0,13*
Активні тромбоцити (%)	16,6 ± 2,2	41,0 ± 4,6*	40,4 ± 4,9*
Малі тромбоцитарні агрегати	3,10 ± 0,71	14,7 ± 1,67*	14,5 ± 1,72*
Великі тромбоагрегати	0,17 ± 0,02	4,31 ± 0,60*	4,36 ± 0,55*
Нормальні еритроцити (%)	87,53 ± 0,94	82,30 ± 1,57*	82,24 ± 1,39*
Зворотно змінені (%)	9,52 ± 0,87	14,29 ± 0,96*	14,32 ± 0,83*
Незворотно змінені (%)	2,74 ± 0,19	3,41 ± 0,35*	3,44 ± 0,23*

Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю (p<0,05).

активованих тромбоцитів (r=+0,84). На відміну від групи хворих з якісним глікемічним контролем у цих пацієнтів посилювались або утворювались вірогідні кореляційні зв'язки вмісту тромбоцитарних лямбда-гранул і мітохондрій із більшістю показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів.

У складі збагаченої тромбоцитами фракції крові при проведенні фазово-контрастної мікроскопії спостерігали статистично вагоме зниження вмісту нормальних дископодібних тромбоцитів у групі порівняння (на 35,7%) і основній клінічній групі пацієнтів (на 36,7%) унаслідок різкого зростання кількості дискоєхіноцитів (у 2,7 раза), сфероцитів (у 3,8 раза) і сфероєхіноцитів (у 1,9 раза), що призводило до 2,5-разового підвищення вмісту активних форм. У хворих із поганою компенсацією гіперглікемії концентрація малих тромбоцитарних агрегатів крові в середньому у 4,7 раза перевищувала значення контрольної групи; визначили різке (у 25,6 раза) перевищення контрольних значень вмісту середніх і великих тромбоцитарних агрегатів, а також підвищення вмісту зворотно

пацієнтів спостерігали перевищення цільових значень, що передбачені рекомендаціями ESC (2007). Концентрація холестерину ЛПВЩ унаслідок широкого варіювання статистично вагомо не відрізнялась від контрольних величин. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ було вірогідним: у групі порівняння – на 71,9%, в основній групі – на 74,3%. При визначенні величини тригліцеридів крові у хворих із поганою компенсацією гіперглікемії спостерігали 2-разове перевищення конт-рольного рівня в обох клінічних групах (табл. 1).

Результати кореляційного аналізу показали вірогідний позитивний зв'язок між всіма параметрами ліпідемічного профілю, а також між цими параметрами і більшістю інших досліджуваних клініко-лабораторних характеристик. У хворих із рівнем HbA1c понад 8% різко зростала сила позитивного зв'язку ступеня гіперглікемії з концентраціями загального холестерину (r=+0,73; p<0,05), холестерину ЛПНЩ (r=+0,87; p<0,05) і тригліцеридів (r=+0,80; p<0,05). Привертало увагу утворення щільної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції. Зокрема, найбільша сила прямої кореляції визначена між рівнями ендотеліну-1 і холестерину ЛПНЩ (r=+0,81), тромбоцитуліну і загального холестерину (r=+0,80), тромбоцитуліну і тригліцеридів (r=+0,83), що свідчить про щільну взаємодію між патогенетичними ланками, які зумовлюють поглиблення ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень у хворих із поганою компенсацією гіперглікемії.

Морфологічний аналіз формених елементів крові у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією й АГ виявив різку активацію тромбоцитів із залученням лейкоцитів різних типів. Зокрема, частка активованих тромбоцитів зростала більш ніж 2,5-разово у порівнянні з контрольними значеннями, перевищуючи вміст неактивованих клітин (табл. 2).

В обох клінічних групах спостерігали значне зростання кількості агрегованих форм: у групі порівняння – у 2,6 раза, в основній групі – у 2,7 раза. Дегранульовані тромбоцити за відносним вмістом у 3,1 раза (група порівняння) та у 3,2 раза (основна група) перевищували показник групи контролю шляхом вивільнення альфа- і дельта-гранул, а також вірогідного зменшення вмісту лізосом і мітохондрій.

Встановлена наявність вірогідних зв'язків значної сили між більшістю ультраструктурних параметрів, що характеризують стан тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів із концентрацією глікованого гемоглобіну вище ніж 8%. Найбільш сильні зворотні кореляції встановлювали між вмістом неактивованих і агрегованих тромбоцитів (r=-0,89), щільністю впакування альфа-гранул і вмістом агрегованих (r=-0,86), дегранульованих (r=-0,89) і активованих тромбоцитів (r=-0,83), вмістом дельта-гранул і рівнем дегранульованих клітин (r=-0,82). Прямі кореляції значно посилювались у таких парах: агреговані і дегранульовані тромбоцити (r=+0,93), агреговані й активовані клітини (r=+0,95), вміст альфа-гранул і не-

і незворотно трансформованих еритроцитів як у групі порівняння (на 50,1% і 24,5% відповідно; $p < 0,05$), так і в основній клінічній групі – на 50,4% і 25,5% ($p < 0,05$) відповідно.

За даними кореляційного аналізу, у хворих виявили тісний прямий зв'язок між концентрацією малих тромбоцитарних агрегатів і вмістом агрегованих ($r = +0,89$) та активованих тромбоцитів ($r = +0,70$), посилювалась зворотна кореляція із часткою неактивованих форм ($r = -0,73$) та щільністю впакування альфа-гранул, утворювались вірогідні кореляційні зв'язки із вмістом дельта- і лямбда-гранул ($r = -0,67$ і $r = -0,60$ відповідно). У цього контингенту хворих визначили наявність вірогідних зв'язків між вмістом середніх і великих агрегатів та більшістю ультраструктурних параметрів тромбоцитарного гемостазу. Поряд з різко підвищеним рівнем цих агрегатів та залученням до їхнього складу змінених лейкоцитів і еритроцитів ця обставина свідчить про суттєву патогенетичну роль агрегатоутворення у розвитку судинно-тромбоцитарних запальних та деструктивних ушкоджень.

При визначенні взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю у хворих на ЦД 2 типу й АГ із результатами

ультраструктурного аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу, одержали низку суттєвих розрізень у структурі кореляційних зв'язків у групах пацієнтів із різним рівнем компенсації гіперглікемії. Зокрема, у хворих із незадовільним глікемічним контролем вміст неактивованих тромбоцитів мав високу силу зворотного зв'язку з усіма досліджуваними маркерами ендотеліальної дисфункції у межах від $r = -0,74$ до $r = -0,84$ ($p < 0,05$), а також встановлював вірогідну кореляцію з більшістю клініко-лабораторних параметрів за винятком рівнів ДАТ, гемоглобіну і холестерину ЛПВЩ (рис. 1).

Визначили суттєве підвищення прямої взаємозалежності між ступенем агрегаційної здатності тромбоцитів і рівнями глікованого гемоглобіну ($r = +0,86$), ендотеліну-1 ($r = +0,95$), фактора Вілебранда ($r = +0,91$) і тромбомодуліну ($r = +0,88$). Також частка агрегованих тромбоцитів значно підсилювала кореляційний зв'язок із більшістю показників функції нирок (найщільніший із них – із МАУ ($r = +0,81$)) і встановлювала вірогідні прямі кореляції з параметрами атерогенної тріади дисліпідемії. Аналогічну за напрямом і структурою кореляційну матрицю виявили при розрахунку коефіцієнтів лінійної кореляції відносно дегранульованих і активованих форм тромбоцитів (рис. 1).

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,62	+0,86	+0,77	+0,89	-0,83	-0,62	-0,57	+0,21	+0,88	+0,55
2	-0,50	+0,53	+0,49	+0,72	-0,56	-0,31	+0,20	-0,11	+0,69	+0,38
3	-0,32	+0,28	+0,35	+0,52	-0,26	-0,35	+0,16	-0,07	+0,51	+0,56
4	-0,74	+0,95	+0,87	+0,82	-0,77	-0,85	-0,55	-0,62	+0,78	+0,62
5	-0,84	+0,91	+0,74	+0,82	-0,66	-0,70	+0,63	+0,28	+0,59	+0,51
6	-0,80	+0,88	+0,92	+0,77	-0,53	-0,78	-0,61	-0,31	+0,80	+0,64
7	+0,13	-0,03	+0,10	+0,36	+0,26	+0,13	+0,06	+0,23	+0,08	+0,24
8	-0,61	+0,81	+0,74	+0,87	-0,57	-0,52	-0,37	-0,31	+0,77	+0,62
9	+0,53	-0,35	-0,22	-0,69	+0,24	+0,12	+0,09	+0,33	-0,68	-0,50
10	-0,57	+0,76	+0,61	+0,53	-0,15	-0,26	+0,03	-0,25	+0,73	+0,32
11	+0,51	+0,70	+0,56	+0,71	-0,21	-0,38	-0,12	+0,08	+0,54	+0,29
12	-0,64	+0,50	+0,57	+0,76	-0,70	-0,33	+0,17	-0,05	+0,34	+0,25
13	-0,21	+0,11	+0,18	+0,12	+0,23	-0,13	+0,16	+0,21	+0,30	+0,22
14	-0,75	+0,61	+0,78	+0,76	-0,78	-0,84	-0,51	+0,06	+0,51	+0,67
15	-0,67	+0,59	+0,83	+0,61	-0,59	-0,63	-0,34	-0,27	+0,69	+0,55

Рис. 1. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією й АГ. Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди; 16 – неактивовані тромбоцити; 17 – агреговані тромбоцити; 18 – дегранульовані тромбоцити; 19 – активовані тромбоцити; 20 – альфа-гранули; 21 – дельта-гранули; 22 – лямбда-гранули; 23 – мітохондрії; 24 – малі тромбоцитарні агрегати; 25 – середні та великі тромбоцитарні агрегати. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

У хворих з поганою компенсацією гіперглікемії значення щільності упакування альфа- і дельта-гранул тромбоцитів знаходились у щільному оборотному зв'язку з рівнями HbA1c, САТ, ендотеліну-1, тригліцеридів. У пацієнтів спостерігали зворотну кореляцію вмісту альфа- і дельта-гранул із концентраціями фактора Вілебранда ($r=-0,66$ і $r=-0,53$ відповідно; $p<0,05$) та тромбомодуліну ($r=-0,70$ і $r=-0,78$ відповідно; $p<0,05$), а також посилювалась сила зв'язків із рівнем холестерину ЛПНЩ. Щільність упакування мітохондрій, незважаючи на суттєво знижений рівень у порівнянні з контролем, не встановлювала суттєвих кореляційних зв'язків із більшістю клініко-лабораторних параметрів. Лише з рівнем ендотеліну-1 виявили зворотну кореляцію ($r=-0,62$). Різке підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих із поганою глікемічною компенсацією, що виявлялось у надзвичайно суттєвому зростанні вмісту середніх та великих агрегатів, встановлювало вірогідну кореляцію з рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,55$) і величинами ДАТ ($r=+0,56$), а також з концентраціями всіх досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції (від $r=+0,51$ до $r=+0,62$), рівнями альбумінурії ($r=+0,62$) і ШКФ ($r=-0,50$), холестерину ЛПНЩ ($r=+0,60$) і тригліцеридів ($r=+0,55$).

Висновки

1. У хворих на ЦД 2 типу з АГ із поганою компенсацією гіперглікемії вміст маркерів ушкодження ендотелію виходить за межі відповідних референсних інтервалів

і перевищує їхні контрольні значення у 12,3 раза (ендотеліну-1), у 4,5 раза (фактор Вілебранда) і у 3,7 раза (тромбомодулін).

2. При рівні глікованого гемоглобіну вище ніж 8% на тлі значного посилення зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції й ушкодженої тромбоцитарної ланки гемостазу спостерігають вірогідні кореляції ультраструктурних характеристик тромбоцитів із клініко-лабораторними ознаками нефропатичних і дисліпідемічних змін.

3. Серед них у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії найбільшої сили набувають кореляційні зв'язки у таких парах: агреговані тромбоцити і рівень альбумінурії, агреговані тромбоцити і концентрація сечовини, дегранульовані тромбоцити і вміст холестерину ЛПНЩ, дегранульовані тромбоцити і вміст тригліцеридів, активовані тромбоцити і рівень альбумінурії, вміст альфа-гранул і рівень холестерину ЛПНЩ, вміст малих тромбоцитарних агрегатів і рівень альбумінурії, що показує посилення інтеграції провідних патогенетичних ланок за умов декомпенсації гіперглікемії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу тривалої цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії на структуру взаємозв'язків між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та тромбоцитарного гемостазу у хворих із поганою компенсацією ЦД.

Список літератури

- Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 480 с.
- Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – Suppl. 2. – P. 55–62.
- Torimoto K. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18–24.
- Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266–1286.
- Demirtunc R. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar // J. Diabetes Complications. – 2009. – Vol. 23. – №2. – P. 89–94.
- Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10. – Suppl. 11. – P. 3–10.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
- Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7. – №5. – P. 541–549.
- Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34. – №12. – P. 1563–1574.
- Heude B. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes / B. Heude // Amer. J. Clin. Nutrition. – 2003. – Vol. 77. – №4. – P. 803–808.
- Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – №5. – С. 745–752.
- Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
- Sawatzke C.L. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy / C.L. Sawatzke, C.C. Solomons // J. Clin. Pathol. – 1980. – Vol. 33. – №6. – P. 600–602.
- Миронов А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине : методическое руководство / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. – СПб. : Наука, 1994. – 400 с.
- Медведев И.Н. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях / И.Н. Медведев, А.П. Савченко, С.Ю. Завалишина // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №5. – С. 42–45.
- Лакин Г.Ф. Биометрия : учеб. пособ. для биол. спец. вузов. / Г.Ф. Лакин. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

References

- Dedov, I. I. & Shestakova, M. V. (Eds.) (2011) *Sakharnyy diabetes: ostrye i khronicheskie oslozhneniya [Diabetes: acute and chronic complications]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo [in Russian].
- Epstein, M. (1997) Diabetes and hypertension: the bad companions. *Hypertension*, 15(2), 55–62.
- Torimoto, K., Okada, Y., Mori, H. & Tanaka, Y. (2013) Re-

- lationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 18–24. doi: 10.1186/1475-2840-12-1.
4. Xu, J. & Zou, M.N. (2009) Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*, 13, 1266–1286. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223.
 5. Demirtunc, R., Duman, D. & Basar, M. (2009) The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 23(2), 89–94. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.01.006.
 6. Lusher, T.F. & Barton, M. (1997) Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*, 10(11), 3–10.
 7. Ametov, A. S. (2012) *Sakharnyj diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions]*. Moscow: GEOTAR-Media. [In Russian].
 8. Mathewkutty, S. & McGuire, D. K. (2009) Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(5), 541–549. doi: 10.1586/erc.09.30.
 9. Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M. & Dominguez, C. (2003) Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Rad Biol Med*, 34(12), 1563–1574. doi: 10.1016/S0891-5849(03)00185-0.
 10. Heude, B. (2003) Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Amer J Clin Nutrition*, 77(4), 803–808.
 11. Vitkovsky, Yu. A., Kuznik, B. I. & Solpov, A. V. (2006) Patogeneticheskoe znachenie limfocitarno-trombocitarnoj adgezii [Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion]. *Medicinskaya immunologiya*, 5, 745–752. [in Russian].
 12. Alekseev, V. V. & Karpishchenko, A. I. (2012) *Medicinskie laboratornye tehnologii. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]*. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
 13. Sawatzke, C. L. & Solomons, C. C. (1980) Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*, 33(6), 600–602. doi:10.1136/jcp.33.6.600.
 14. Mironov, A. A., Komissarchik, Ya. Yu. & Mironov, V. A. (1994) *Metody e'lektronnoj mikroskopii v biologii i medicine [Electron microscopy methods in biology and medicine]*. Saint Petersburg: Nauka. [in Russian].
 15. Medvedev, I. N., Savchenko, A. P. & Zavalishina, S. Yu. (2009) Metodicheskie podkhody k issledovaniyu reologicheskikh svoystv krovi pri razlichnykh sostoyaniyakh [Methodology of blood rheology assessment in various clinical situations]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*, 5, 42–45. [in Russian].
 16. Lakin, G. F. (1990) *Biometriya [Biometrics]*. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].

Відомості про автора:

Перцева Н.О., к. мед. н., доцент каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».
E-mail: npertseva@dsma.dp.ua.

Надійшла в редакцію 06.11. 2014 р.

Н. Г. Завгородняя, С. В. Михальчик

Результаты комплексного лечения диабетической ретинопатии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, каротиноиды.

Диабетическая ретинопатия – наиболее распространенное осложнение сахарного диабета, которое остается одной из основных причин инвалидности по зрению среди трудоспособного населения. С целью повышения эффективности лечения больных сахарным диабетом путем включения коротких каротиноидов в комплексное лечение диабетической ретинопатии осуществили наблюдение 102 пациентов. Результаты указывают на целесообразность включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных сахарным диабетом с диабетической ретинопатией для поддержания зрительных функций. Установили, что при диабетической ретинопатии под влиянием коротких каротиноидов в комплексном лечении отмечается снижение выраженности микроангиопатий, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, порог светочувствительности по фосфену снизился до 87 мкА ($p < 0,05$), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом.

Результати комплексного лікування діабетичної ретинопатії

Н. Г. Завгородня, С. В. Михальчик

Діабетична ретинопатія – найбільш поширене ускладнення цукрового діабету, що залишається однією з головних причин інвалідності по зору серед працездатного населення. З метою підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет шляхом використання коротких каротиноїдів у комплексному лікуванні діабетичної ретинопатії спостерігали за 102 пацієнтами. Результати вказують на доцільність включення препаратів, що містять короткі каротиноїди, в комплексну терапію хворих на цукровий діабет із діабетичною ретинопатією для підтримки зорових функцій. Виявили, що при діабетичній ретинопатії під впливом коротких каротиноїдів у комплексному лікуванні відзначають зниження вираженості мікроангіопатій, збільшення загальної лабільності сітківки в середньому на 8–16 Гц, поріг електричної чутливості за фосфеном знизився до 87 мкА ($p < 0,05$), підвищилась світлочувствительність сітківки в середньому на 16 Дб, зменшилась кількість відносних скотом.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет, каротиноїди.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 29–33**Results of complex treatment of diabetic retinopathy**

N. G. Zavgorodnyaya, S. V. Mikhalchik

Aim. To investigate the results of complex treatment of diabetic retinopathy.

Methods and results. Diabetic retinopathy (DR) is a late complication of diabetes mellitus (DM), which leads to severe disability and significantly reduces the quality of life of patients. In the DR peroxidation of proteins with decreased antioxidant activity is enhanced in the blood of patients. These findings point to the desirability of placing products containing short carotenoids into the complex therapy of diabetic patients with DR in order to maintain visual function.

Conclusion. In the DR under the influence of short carotenoids in complex treatment decreased severity of microvascular complications, increased total retinal lability by 8–16 Hz on the average are noted, the level of electrical retinal sensitivity phosphene threshold decreased to 87 uA ($p < 0.05$), photosensitivity of the retina increased by 16 dB on the average, the amount of relative scotomas reduced.

Key words: Diabetic Retinopathy, Diabetes Mellitus, Short Carotenoids.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 29–33

Диабетическая ретинопатия (ДР) – наиболее распространенное осложнение сахарного диабета (СД), которое остается одной из основных причин инвалидности по зрению среди трудоспособного населения. Неуклонная тенденция к увеличению частоты ДР делает актуальным поиск новых средств и методов лечения, имеющих патогенетическую направленность [1,2,8].

Сегодня принято считать наиболее эффективным методом лечения ДР лазерную коагуляцию сетчатки. Но, оказывая местное воздействие на глаз, она не влияет на имеющиеся системные нарушения [3,9,5].

Комплексный подход к лечению больных СД подразумевает одновременное использование значительного количества лекарственных препаратов, что приводит к возможному суммированию их побочных эффектов и повышает риск аллергических реакций. В последние годы в клинической практике широкое распространение

получила антиоксидантная терапия, которая оказывает противоишемический, противоотечный эффекты, нормализует жировой и углеводный обмен [6,7].

Поэтому возрастает интерес к антиоксидантным методам лечения, позволяющим оказывать как местное, так и системное воздействие, практически безвредное по сравнению с ферментотерапией. В комплексном лечении пациентов с ДР используют короткие каротиноиды.

Препарат представляет собой комплекс жизненно важных и незаменимых антиоксидантов природного происхождения: ликопина, бета-каротина, лютеина и витаминов В1, В2, А, Е. Создан на основе натуральных коротких каротиноидов, путем смешивания в определенной пропорции масляных растворов: бета-каротина, полученного путем экстракции биомассы бета-каротина гриба *Blakeslea trispora*; ликопина, полученного путем экстракции томатов; астаксантина, полученного путем

экстракции водоросли *Haematococcus pluvialis*; лютеина, полученного путем экстракции цветов бархатцев *Tagetes erecta*, а также незаменимых ненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой и олеиновой).

Цель работы

Повышение эффективности лечения больных СД путем включения коротких каротиноидов в комплексное лечение ДР.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 102 пациента (мужчины – 63, женщины – 39) в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст – 49 лет). Больные имели СД 2 типа, большую часть из них составляли лица со средней степенью тяжести СД (56,9%) и стадии субкомпенсации

(62%). Непролиферативная стадия ДР установлена на 112, препролиферативная – на 70, пролиферативная – на 12 глазах.

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1 группа – 27 больных, получали лазерную коагуляцию сетчатки в комплексе лечения (схема 1), 2 группа – 66 больных, получали в комплексе лечении короткие каротиноиды с лазерной коагуляцией сетчатки, 3 группа – 26 пациентов, получали стандартную медикаментозную терапию, 4 группа – контрольная включала 16 пациентов, получавших лазерную терапию.

Пациенты третьей группы в схеме лечения получали тканевые препараты (ФИБС, экстракт алоэ, стекловидное тело). Во второй группе назначали препарат коротких каротиноидов в дозировке 1 чайная ложка 1 раз в день на протяжении трех месяцев.

Схема 1

Схема комплексного лечения диабетической ретинопатии

Фаза заболевания	Группа препаратов	Название препаратов	Способ введения
Непролиферативная стадия	Препараты которые предотвращают образование тромбозов	Никотиновая кислота, гепарин	п/б, в/в, эндоназально в электрофорезе
	Спазмолитики	Но-шпа, ксантинола никотинат, папаверин	в/в, п/б, в/м, внутрь
	Дезагреганты	Трентал, тиклид, аспирин	в/в, в/м, внутрь
	Противоишемические и мембраностабилизирующие	Мультикаренол	внутрь
Препролиферативная стадия	Гиполипемические	Трайкор	внутрь
	Фибринолитики	Фибринолизин	в/в, п/б
	Антикоагулянты	Гепарин	в/в, п/б, в/м,
	Антиагреганты	Аспирин Трентал	в/в, п/б, в/м, внутрь
	Спазмолитики	Но-шпа, ксантинола, никотинат, папаверин	в/в, п/б, в/м, внутрь
	Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Трентал, сермион	в/в, в/м, внутрь
	Противоишемические и мембраностабилизирующие	Мультикаренол	внутрь
Пролиферативная стадия	Хелаторы металлов	Метионин	внутрь
	Осмотические диуретики	Лазикс диакарб, трифас	в/в, в/м, внутрь
	Противоишемические и мембраностабилизирующие	Мультикаренол	внутрь
	Улучшающие общую гемодинамику	Трентал, сермион	в/в, внутрь
	Способствующие образованию коллатералей, венотоники	Венорутон, детролекс	внутрь
	Гиполипемические	Трайкор, липоевая кислота, берлитион, эсполипон	в/в, в/м, внутрь
	Коферменты, витамины	Рибофлавин, ретинола ацетат, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, мильгама	в/в, в/м, внутрь
	Адаптогены	Дибазол, экстракт алоэ	в/м
	Анаболические стероиды	Ретаболил, неробол	в/м
	Противоишемические препараты	Пикамелон, никотиновая кислота	в/м, внутрь
Дезагреганты	Аспирин	внутрь	
Препараты, улучшающие гемодинамику	Трентал, сермион	в/в, внутрь	

Таблица 1

Сравнение значений толщины макулярной области (мкм) по секторам в исследуемых группах

Сектор	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)	Группа 3 (M±m)	Группа 4 (M±m)	P
Fovea centralis	161,46±3,3	158,7±7,1	180,1±3,0	195,7±7,1	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Внутренний темпоральный	266,7±2,9	254,4±1,9	270,1±1,5	268,4±1,9	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Верхне-внутренний	282±3,0	250,5±2,1	270±0,6	275,5±2,1	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Внутренний назальный	281,1±3,3	270,1±3,33	282±1,1	292,1±3,33	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Нижне-внутренний	277,0±3,3	262,8±3,0	278±2,8	273,8±3,0	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Наружный темпоральный	227,0±2,4	280±2,3	230,1±1,9	237±2,3	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Верхне-наружный	246±5,1	221±1,5	247,1±2,8	247,1±1,5	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Наружный назальный	258,4±3,3	230±3,17	250±3,3	252±3,17	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Нижне-наружный	230±2,5	215,1±2,16	221,1±2,8	238,1±2,16	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01

Всем больным назначали необходимые сахароснижающие лекарственные препараты. Офтальмологическое обследование включало визиометрию, периметрию, тонометрию, офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию (ФАГ), биомикроскопию бульбарной конъюнктивы, компьютерную периметрию, фосфен-тест (показатель критической частоты исчезновения мельканий по фосфену – КЧСМ, порог электрической чувствительности по фосфену – ПЭЧФ), оптическую когерентную томографию STRATUS OCT-3000 и томографию с подсчетом ганглионарных клеток сетчатки на томографе высокого разрешения ZEISS Cirrus HD-OCT 4000 (3D image).

Результаты обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения острота зрения пациентов с ДР была снижена на 44,6% глаз (в среднем до 0,5–0,6). Кровоизлияния и экссудаты были множественными и локализовались, покрывая всё глазное дно в 6,9% случаев, в 33,3% не были множественными и локализовались на крайней и средней периферии, в 31,9% носили центральный характер и чаще располагались вдоль сосудов, в 27,9% случаев имели место сосудистые изменения без кровоизлияний и экссудаций.

При периметрии центральной зоны абсолютные и относительные скотомы наблюдали практически у всех больных, отмечали в среднем в 28,7±1,8% стандартных точек.

Средние значения толщины макулярной области сетчатки во всех квадрантах, а также фовеа приведены в таблице 1. При сравнении средних значений толщины макулярной области оказалось, что после комплексного лечения с включением коротких каротиноидов во второй группе происходит нормализация толщин сетчатки макулярной области.

Еще до лечения выполнена ФАГ глазного дна у 34 больных, во всех случаях обнаружена микроаневризма венул, отмечена повышенная проницаемость сосудов в 97,1% случаев, зоны фокальной ишемии – в 60,3%, отёк макулярной области в 38,2%, новообразованные сосуды – в 16,2% случаев. После окончания курса лечения подавляющее большинство больных трех основных групп замечали снижение зрительной утомляемости, а также улучшение ориентировки в помещении и на улице. Острота зрения возросла после комплексного лечения в 56,1%, после лазерной коагуляции – 35,2% случаев. Наилучшая динамика показателей остроты зрения (улучшение в 65,3% случаев) отмечена у пациентов, получавших комплексное лечение с включением коротких каротиноидов. В контрольной группе острота зрения у пациентов возросла только в 12,5% случаев, а у 9,3% произошло снижение.

Повышение зрительных функций сопровождалось улучшением картины глазного дна. Полное или частичное рассасывание гемо- и плазморрагий произошло в 82,6% пациентов, получавших комплексное лечение. У лиц контрольной группы установлено улучшение только на 21,9% глаз, однако были зафиксированы случаи (9,4%) появления новых кровоизлияний или экссудаций. Результаты периметрии центральной зоны сетчатки показали, что количество скотом в стандартных точках уменьшилось после комплексного лечения на 66,4% против 9,7% в контрольной группе.

До лечения КЧСМ снижен до 29,4±1,2 Гц (p<0,05) и порог электрической чувствительности по фосфену ПЭЧФ увеличен до 148±0,7 мкА (p<0,05). После комплексного лечения обнаружили увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, уровень ПЭЧФ снизился до 87 мкА (p<0,05), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом.

Существует немало способов лечения диабетической ретинопатии, но они недостаточно эффективны, так как в некоторых случаях приводит к различным эффектам побочного действия. В связи с этим возникала необходимость в разработке новых способов лечения.

Наиболее близким по техническому содержанию и результатам является способ, который заключается в использовании тканевых препаратов: ФиБС – биогенный стимулятор (создан из отгона лиманной грязи), суспензия плаценты – биопрепарат в на фоне диетотерапии [10]. Известно, что биогенные стимуляторы, не являясь ферментами, влияют на процессы метаболизма через ферменты. Под влиянием тканевых препаратов осуществляется глубокая перестройка ферментативной системы, что оказывает антигипоксический эффект.

Но этот способ недостаточно эффективен, потому что тканевые препараты (ФиБС – биогенный стимулятор с отгона лиманной грязи, суспензия плаценты, стекловидное тело) имеют противопоказания: острые инфекционные заболевания, острый период воспалительных процессов, тяжелые поражения печени и почек с нарушением функции этих органов, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, некомпенсированная гипертония, острые желудочно-кишечные расстройства, активные формы туберкулеза, беременность, аллергические реакции – все это не позволяет применять препараты всем пациентам с ДР. На основании данных исследования был получен патент на полезную модель № 87687 и зарегистрирован в государственном реестре патентов Украины 10.02. 2014 г.

Анализ результатов ФАГ у 22 пациентов (после комплексного лечения) показал благоприятное влияние на микроциркуляцию сетчатки. Уменьшение количества микроаневризм в центральных и парацентральных периферических областях глазного дна зарегистрировали в 63,6% случаев. После лечения отмечено сужение зон фокальной ишемии в 72,7% случаев, уменьшение отёка в макулярной области – 76,7%. Следует отметить, что лечебный эффект от комплексного лечения больных с ДР наиболее четко проявлялся на фоне ранних морфофункциональных изменений сетчатки. Изучение стойкости лечебного эффекта показало, что через 5–6 месяцев положительные результаты сохранялись в 66,7% случаев.

Выводы

Данные наблюдения указывают на целесообразность включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных СД с ДР для поддержания зрительных функций.

При ДР под влиянием коротких каротиноидов в комплексном лечении отмечено снижение выраженности микроангиопатий, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, снижение уровня ПЭЧФ до 87 мкА ($p < 0, 5$), повышение светочувствительности сетчатки в среднем на 16 Дб, а также уменьшение количества относительных скотом.

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И.И. Дедов, М.А. Шестакова, Т.М. Миленькая. – М. : Медицина, 2001. – 176 с.
2. Бездетко П.А. Корреляционная связь между уровнем гликозилированного гемоглобина сыворотки крови и неproлиферативной диабетической ретинопатией у больных сахарным диабетом 2-го типа / П.А. Бездетко, С.М. Аджадж, Е.Н. Ильина // Харківська хірургічна школа. – 2013. – №4. – С. 60–64.
3. Иванова Н.В. Значение провоспалительных факторов в прогрессировании диабетической ретинопатии, патогенетическое обоснование и эффективность их коррекции / Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева, Л.М. Ярошева // Новости медицины и фармации. – 2010. – №9. – С. 18–22.
4. Кашинцева Л.Т. Использование тканевых препаратов в комплексном лечении больных сахарным диабетом / Л.Т. Кашинцева // Одесский французский журнал. – Одесса, 1981. – 22 с.
5. Кудинова-Савченко Н.А. Клиническая эффективность и целесообразность антиоксидантно-метаболической терапии неproлиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа / Н.А. Кудинова-Савченко, Н.А. Веснина, О.О. Денисова // Офтальмологический журнал. – 2010. – №1. – С. 47–50.
6. Науменко В.А. Эффективность и структура методов лечения диабетической ретинопатии при обращении за стационарной офтальмологической помощью / В.А. Науменко // Офтальмологический журнал. – 2010. – №1. – С. 44–47.
7. Нероев В.В. Опыт применения Ретиналамина в лечении диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, М.В. Рябина // Офтальмологический журнал. – 2011. – №1. – С. 33–35.
8. Соболева И.А. Применение препарата Нормофталь у больных с диабетической ретинопатией / И.А. Соболева // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – №2. – С. 41–44.
9. Цитокины и их роль в патогенезе диабетической ретинопатии / Е.Б. Третьяк, О.Н. Сыроедова, О. Неухаус и др. // Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126. – №6. – С. 53–58.

10. Использование тканевых препаратов в комплексном лечении больных сахарным диабетом : Метод. рекомендации / Грузина Е.А., Лакиза В.В., Перминов И.А., Кашинцева Л.Т. – Одесса, 1981. – 22 с.

References

1. Dedov, I. I., Shestakova, M. A., Milen'kaya, T. M. (2001) *Sakharnyy diabet: retinopatiya, nefropatiya* [Diabetes: retinopathy, nephropathy]. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Bezdetko, P. A., Adzhadzh S. M., Il'ina E. N. (2013) *Korrelyatsionnaya svyaz' mezhd urovnem glikozilirovannogo gemoglobina syvorotki krovi i neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatiyey u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa* [Correlation between the level of glycosylated hemoglobin and serum nonproliferative diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes]. *Kharkivska khirurhichna shkola*, 4, 60–64. [in Ukrainian].
3. Ivanova, N. V., Yarosheva, N. A., Yarosheva, L. M. (2010) *Znachenie provospalitel'nykh faktorov v progressirovani diabeticheskoy retinopatii, patogeneticheskoe obosnovanie i e'ffektivnost' ikh korrekcii* [The value of proinflammatory factors in the progression of diabetic retinopathy, pathogenetic substantiation and efficiency of their correction]. *Novosti medicyny i farmacii*, 9, 18–22. [in Ukrainian].
4. Kashinceva, L. T. (1981) *Ispol'zovanie tkanevykh preparatov v kompleksnom lechenii bol'nykh sakharnym diabetom* [The use of tissue preparations in complex treatment of patients with diabetes]. *Odesskij francuzskij zhurnal*. Odessa. [in Ukrainian].
5. Kudinova-Savchenko, N. A., Vesnina, N. A., & Denisova, O. O. (2010) *Klinicheskaya effektivnost' i celesoobraznost' antioksidantno-metabolicheskoy terapii neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatii u bol'nykh sakharnym diabetom vtorogo tipa* [Pathogenetic aspects, clinical efficacy and

- expediency of antioxidant-metabolic therapy of nonproliferative diabetic retinopathy in patients with diabetes of II Type]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 1, 47–50. [in Ukrainian].
6. Naumenko, V. A. (2010) E'ffektivnost' i struktura metodov lecheniya diabeticheskoy retinopatii pri obrashchenii za stacionarnoj oftal'mologicheskoy pomoshch'yu [Effectiveness and structure of treatment of diabetic retinopathy when applying for a stationary eye care]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 1, 44–47. [in Ukrainian].
 7. Neroev, V. V., & Ryabina, M. V. (2011) Opyt primeneniya Retinalamina v lechenii diabeticheskoy retinopatii [The experience of applying retinalamine in treatment of diabetic retinopathy]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 1, 33–35. [in Ukrainian].
 8. Soboleva, I. A. (2011) Primeneniye preparata Normoftal u bol'nykh s diabeticheskoy retinopatiyej [Use of the drug Normoftal patients with diabetic retinopathy]. *Problemy endokrynnoi patologii*, 2, 41–44. [in Ukrainian].
 9. Tretiak, E. B., Syroyedova, O. N., Neuhaus, O., Andreyeva, A. V., Antsiferov, M. B., Mkrumyan, A. M., & Souchkov, S. V. (2010) Citokiny i ikh rol' v patogeneze diabeticheskoy retinopatii [Cytokines and their role in pathogenesis of diabetic retinopathy]. *Vestnik oftal'mologii*, 126(6), 53–58. [in Russian].
 10. Hruzyna, E.A., Lakyza, V.V., Permynov Y.A., & Kashyntseva L.T. (1981) *Ispol'zovanie tkanevyh preparatov v kompleksnom lechenii bol'nyh saharnym diabetom [The use of tissue preparations in complex treatment of patients with diabetes].* Odessa. [in Ukrainian].
-

Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Михальчик С.В., врач-офтальмолог, очный аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: mihalchik@inbox.ru.

Надійшла в редакцію 09.10. 2014 р.

С. М. Кисельов

Особливості змін гемостазу під впливом різних режимів антиагрегантної терапії хворих на Q-інфаркт міокарда

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, протеїн С, фактор Віллебранда, молекули адгезії.

З метою вивчення впливу різних режимів антиагрегантної терапії на стан коагуляційного й агрегаційного гемостазу, внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу обстежили 123 пацієнти. Усім хворим здійснили ехокардіографію, вивчили показники коагуляційного та агрегаційного гемостазу, визначили рівні протеїну С, фактора Віллебранда та молекул адгезії sVCAM-1. Встановили: під впливом лікування відбувається зниження агрегаційної та прокоагулянтної активності сироватки крові, активація фібринолітичних процесів, що супроводжується покращенням насосної та систолічної функцій лівого шлуночка, трансформацією діастолічної дисфункції лівого шлуночка із порушеної релаксації у псевдонормальний тип.

Особенности изменений гемостаза под влиянием различных режимов антиагрегантной терапии больных Q-инфарктом миокарда

С. М. Киселев

С целью изучения влияния разных режимов антиагрегантной терапии на состояние коагуляционного и агрегационного гемостаза, внутрисердечной гемодинамики, частоту возникновения постинфарктной аневризмы и формирования тромбов в полости левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда после тромболитического обследования 123 пациента. Всем больным проведена эхокардиография, изучены показатели коагуляционного и агрегационного гемостаза, определены уровни протеина С, фактора Виллебранда и молекул адгезии sVCAM-1. Установили: под влиянием лечения происходит снижение агрегационной и прокоагулянтной активности сыворотки крови, активация фибринолитических процессов, что сопровождается улучшением насосной и систолической функций левого желудочка, трансформацией диастолической дисфункции левого желудочка из нарушенной релаксации в псевдонормальный тип.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, протеин С, фактор Виллебранда, молекулы адгезии.

Патология. – 2014. – №3 (32). – С. 34–38

Peculiarities of hemostasis changes under the influence of different regimens of antiplatelet therapy in patients with Q-wave myocardial infarction

S. M. Kyselov

Aim. In order to study the influence of different regimens of antiplatelet therapy on the state of coagulation and aggregation hemostasis, intracardiac hemodynamics, incidence of post-infarction aneurysm and thrombus formation in the left ventricular cavity in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolysis, 123 people were examined.

Methods and results. All participants underwent echocardiography, the study of coagulation and aggregation hemostasis, levels of protein C, von Willebrand factor and adhesion molecules sVCAM-1 were determined.

Conclusion. Under the influence of the treatment reduction in aggregation and procoagulant activity of blood serum and activation of fibrinolytic processes were revealed, accompanied by improvement of left ventricular pumping and systolic function, diastolic dysfunction transformation from impaired relaxation into pseudonormal type.

Key words: Myocardial Infarction, Protein C, von Willebrand Factor, Adhesion Molecules.

Pathologia. 2014; №3 (32): 34–38

Інфаркт міокарда (ІМ) в Україні й у світі є однією з основних причин стійкої втрати працездатності та смерті населення [3, 5]. Незважаючи на сучасні протоколи медикаментозного лікування, що суттєво покращили виживаність пацієнтів і знизили виникнення фатальних ускладнень ІМ [7], дотепер є великим відсоток формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ) та тромбоутворення у його порожнині [2]. Сучасні стандарти лікування ІМ після проведення реканалізації інфаркт-зумовленої артерії регламентують призначення подвійної антиагрегантної й антикоагулянтної терапії. Доцільність агресивної антитромботичної терапії набула доказів під час проведення багаточисельних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (ISIS-2, CLARITY, COMMIT-CCS2) [6,8,9]. Однак ризик виникнення аневризми і тромбоутворення в порожнині ЛШ лишається

на рівні 30% [3]. Така частота небезпечних ускладнень ІМ спонукає науковців шукати оптимальні підходи до профілактики формування аневризми та внутрішньопорожнинних тромбів ЛШ у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що зумовлює актуальність цієї роботи.

Мета роботи

Вивчити вплив антикоагулянтної терапії на стан коагуляційного та агрегаційного гемостазу, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда під впливом різних режимів антиагрегантної терапії.

Пацієнти і методи дослідження

Спостерігали за 123 хворими (79 чоловіків та 44 жінки, середній вік – 68,7±5,3 року) з діагнозом: гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка

Пацієнти надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих здійснили згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)». У дослідження включали хворих, які були доправлені в термін до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда й отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) за допомогою стрептокінази та базисну терапію, котра включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати за потреби. Залежно від антиагрегантного препарату, який пацієнти отримували, їх поділили на 3 групи: першу становили 64 хворі, які одержали подвійну антиагрегантну терапію аспірином (Аспірин Кардіо, виробник Байер, ФРН) 100 мг внутрішньо 1 раз на добу та клопидогрелем (Плавикс, виробник Санофі-Авентіс, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу; другу – 31 пацієнт, який отримав аспірин (Аспірин Кардіо, виробник Байер, ФРН) 100 мг внутрішньо 1 раз на добу; третю – 28 хворих, яких лікували за допомогою клопидогрелю (Плавикс, виробник Санофі-Авентіс, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу.

Групи були порівняні за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам у першу добу та на 10 день захворювання здійснили клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функції ЛШС серця. Показники коагуляційного гемостазу (протромбін, фібриноген, гематокрит, власна та сумарна ретракція) вивчали за допомогою коагулометра Rayto-RT-1904С. Сироваткові рівні протеїну С, фактора Віллебранда та молекул адгезії sVCAM-1 визначали імуноферментним методом, використовуючи набори реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 в навчальному медико-лабораторному центрі Запорозького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов). Показники агрегації тромбоцитів оцінювали на двоканальному лазерному агрегометрі AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Республіка Білорусь). В основі роботи агрегометра – метод Борна, який базується на зміні світлорозсіювання у збагаченій тромбоцитами плазмі при додаванні до неї індуктора агрегації тромбоцитів. Як індуктор агрегації використовували адреналін у кінцевій концентрації 5 мкмоль. Вивчали ступінь (%), швидкість (% за хв) і час агрегації (хв).

Статистично результати опрацьовували на персональному комп'ютері з використанням ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc., США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика наведена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні та Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Протягом порівняння показників коагуляційного гемостазу і властивостей агрегації тромбоцитів у першу добу захворювання (табл. 1) не виявили суттєвих розбіжностей між групами хворих, яким призначили різні режими антиагрегантної терапії. В усіх групах встановили підвищення здатності крові до згортання, про що свідчить високий сироватковий рівень фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1, протромбіну та фібриногену на тлі відносно низького рівня протеїну С. Показники агрегації тромбоцитів свідчать про високий ступінь та швидкість на тлі низького часу агрегації. Ці складові зумовлюють високий тромбогенний потенціал сироватки крові хворих у першу добу від початку ІМ.

Таблиця 1

Показники системи гемостазу в першу добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=64)	2 група (n=31)	3 група (n=28)
Коагуляційний гемостаз			
Протеїн С, %	51,7±1,2	50,4±1,9	52,4±1,1
Фактор Віллебранда, Од/мл	0,93±0,14	0,96±0,15	0,95±0,10
sVCAM-1, нг/мл	1121,3±18,2	1114,2±22,3	1110,1±15,4
Протромбін, %	100,1±1,2	102,3±2,7	99,8±1,1
Фібриноген, г/л	4,78±0,4	4,89±0,22	4,62±0,17
Гематокрит, од	0,51±0,08	0,49±0,04	0,50±0,03
Власна ретракція, %	45,2±3,4	44,9±1,9	46,3±2,0
Сумарна ретракція, %	57,8±3,1	56,3±1,4	58,1±1,8
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	69,5±1,7	58,0±4,1	63,8±2,8
Час, хв	5,3±0,4	6,2±0,6	6,7±0,6
Швидкість, % /хв	28,5±0,8	27,2±0,6	29,1±1,1

Вивчення показників доплер-ехокардіографії у першу добу захворювання (табл. 2) показало схожі порушення в усіх групах. Виявили дилатацію лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії, систолічну дисфункція ЛШС, низькі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічну дисфункцію ЛШС переважно І типу, м'яку легенеvu гіпертензію та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШС. Суттєвих відмінностей між середніми показниками хворих трьох груп не виявили.

Аналіз динаміки показників системи гемостазу під впливом лікування (табл. 3) на 10 добу від початку за-

Таблиця 2

Показники доплер-ехокардіографії в першу добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=64)	2 група (n=31)	3 група (n=28)
ЛП, см	4,31±0,42	4,30±0,32	4,28±0,31
МШП, см	1,22±0,11	1,24±0,15	1,22±0,07
КДР ЛШ, см	5,88±0,21	5,91±0,17	5,86±0,14
ЗС ЛШ, см	1,19±0,09	1,19±0,15	1,17±0,12
КСР ЛШ, см	4,72±0,11	4,71±0,17	4,74±0,12
ВТС, од.	0,41±0,02	0,39±0,03	0,39±0,04
ІММ ЛШ, г	138,1±2,0	141,9±1,3	140,7±1,4
ФВ, %	38,2±3,7	37,5±4,5	36,1±3,1
УО, мл	65,4±2,6	64,7±3,2	65,8±2,2
УІ, мл/м ²	35,2±1,2	36,9±1,3	37,4±1,7
СВ, л/хв	5,03±0,40	5,17±0,46	5,24±0,21
СІ, л/хв/м ²	3,02±0,12	3,16±0,14	3,10±0,22
VE, м/с	0,59 (0,51; 0,61)	0,62 (0,52; 0,63)	0,57 (0,49; 0,65)
VA, м/с	0,74 (0,62; 0,80)	0,73 (0,63; 0,76)	0,69 (0,61; 0,74)
VE/VA	0,80±0,06	0,85±0,08	0,91±0,10
DT, мс	179,7±5,2	174,5±2,9	180,2±3,3
IVRT, мс	110,6±3,9	107,4±3,7	106,2±2,4
СрТЛА, мм рт.ст.	40,4±3,9	41,8±2,2	43,2±2,6
Феномен спонт. контрастування	6 (9,4%)	3 (9,7%)	3 (10,7%)
Аневризма ЛШ	0%	0%	0%
Тромб ЛШ	0%	0%	0%

Таблиця 3

Показники системи гемостазу на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=64)	2 група (n=31)	3 група (n=28)
Коагуляційний гемостаз			
Протеїн С, %	66,3±1,1*	62,6±1,8*	61,4±1,2**
Фактор Віллебранда, Од/мл	0,78±0,18*	0,81±0,17*	0,82±0,18*
sVCAM-1, нг/мл	1002,8±13,6*	1025,6±12,8	1014,9±18,3
Протромбін, %	76,8±1,2*	84,3±1,9*	85,1±1,7*
Фібриноген, г/л	4,16±0,07*	4,52±0,11*	3,91±0,13^A
Гематокрит, од	0,44±0,08	0,43±0,08	0,45±0,06
Власна ретракція, %	38,7±1,4	39,6±1,5	40,8±1,9
Сумарна ретракція, %	51,9±2,2	52,1±3,7	53,2±2,4
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	28,5±1,2*	32,8±1,9**	33,9±1,1**
Час, хв	10,9±0,3*	8,5±0,4**	9,1±0,7*
Швидкість, % /хв	12,2±0,4*	14,6±0,5**	13,5±0,3**

Примітка: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з показником у першу добу ІМ (p<0,05); # – розбіжності вірогідні в порівнянні з відповідним показником у першій групі (p<0,05); ^ – розбіжності вірогідні в порівнянні з відповідним показником у другій групі (p<0,05).

хворювання виявив у першій, другій та третій групах підвищення сироваткового вмісту протеїну С (на 24,8%, p=0,02; 24,2%, p=0,05 та 17,2%, p=0,05), часу агрегації тромбоцитів (на 105,6%, p=0,05; 37,1%, p=0,01 та 35,8%, p=0,04) та зниження концентрації фактора Віллебранда (на 16,1%, p=0,05; 15,6%, p=0,05 та 13,7%, p=0,05), експресії молекул адгезії sVCAM-1 (на 10,6%, p=0,01; 7,9%, p=0,07 та 8,5%, p=0,09), протромбіну (на 23,3%, p=0,03; 17,6%, p=0,05 та 14,7%, p=0,05), фібриногену

(на 15,2%, p=0,05; 7,6%, p=0,4 та 15,8%, p=0,04), гематокриту (на 13,7%, p=0,07; 12,2%, p=0,09 та 12,0%, p=0,06), власної ретракції (на 14,4%, p=0,7; 10,0%, p=0,1 та 11,8%, p=0,08), сумарної ретракції (на 10,2%, p=0,2; 7,4%, p=0,08 та 8,4%, p=0,1), ступеня (на 58,9%, p=0,001; 48,8%, p=0,05 та 46,8%, p=0,01) та швидкості (на 57,2%, p=0,01; 47,0%, p=0,01 та 53,6%, p=0,02 відповідно) агрегації тромбоцитів.

Ці зміни демонструють зниження прокоагулянтної активності сироватки крові й активацію фібринолітичних процесів на 10 добу Q-інфаркту міокарда під впливом лікування. Враховуючи значення фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1, фібриногену і протромбіну як маркерів ендотеліальної дисфункції та системного запалення, можна спостерігати суттєве зниження активності імунзапальних реакцій і покращення функції ендотелію під впливом лікування. В усіх групах спостерігали зниження агрегаційної здатності крові внаслідок зменшення ступеня, швидкості і зростання часу агрегації тромбоцитів, найбільш виражені зміни виявлені в першій групі як прояв результуючої дії поєднання аспірину і клопидогрелю, що збігається з даними дослідження СОММІТ [7]. Привертає увагу зниження концентрації фібриногену, вміст якого в порівнянні з другою групою був суттєво нижчим у першій (на 7,9%, p=0,05) і третій (на 13,5%, p=0,05) групах, а це пов'язано, вочевидь, із застосуванням клопидогрелю та, на думку Гринштейна Ю.І. та співавт. (2008), є проявом його плейотропної дії [1].

Вивчення змін показників доплер-ехокардіографії на 10 добу (табл. 4) від початку захворювання виявило у першій, другій і третій групах зменшення кінцево-діастолічного розміру (на 11,7%, p=0,04; 12,5%, p=0,05 та 10,9%, p=0,1), кінцево-сistolічного розміру (на 8,6%, p=0,05; 6,8%, p=0,09 та 7,8%, p=0,05) ЛШ, швидкості потоку систоли передсердь (на 25,7%, p=0,01; 15,1%, p=0,05 та 14,5%, p=0,05), часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (на 18,4%, p=0,01; 24,1%, p=0,003 та 23,7%, p=0,05), часу ізвольомічного розслаблення ЛШ (на 42,9%, p=0,02; 36,0%, p=0,05 та 44,3%, p=0,05), середнього тиску у легеневій артерії (на 21,0%, p=0,05; 23,9%, p=0,05 та 30,1%, p=0,01) та збільшення ФВ (на 17,2%, p=0,01; 16,0%, p=0,05 та 21,6%, p=0,05), ударного індексу (на 24,7%, p=0,003; 24,6%, p=0,04 та 28,6%, p=0,05), серцевого викиду (на 18,7%, p=0,01; 11,9%, p=0,08 та 13,5%, p=0,05), серцевого індексу (на 14,2%, p=0,05; 10,4%, p=0,05 та 13,2%, p=0,05), швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (на 16,9%, p=0,05; 8,1%, p=0,07 та 22,8%, p=0,05), співвідношення швидкостей під час раннього діастолічного наповнення ЛШ та систоли передсердь (на 56,3%, p=0,001; 31,7%, p=0,02 та 30,7%, p=0,01), випадків виявлення аневризми (на 7,8%, p=0,05; 9,6%, p=0,05 та 10,7%, p=0,05) та тромбу ЛШ (на 4,7%, p=0,05; 9,6%, p=0,05 та 7,1%, p=0,05 відповідно). Виявили зменшення дилатації порожнини серця та водночас зростання показників внутрішньосерцевої гемодинаміки на тлі зниження тиску в легеневій артерії в усіх групах спостереження,

що показує позитивний вплив лікування на насосну та систолічну функції ЛШ. Зміни швидкісних показників трансмітрального кровотоку свідчать про трансформацію діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип.

Таблиця 4

Показники доплер-ехокардіографії на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=64)	2 група (n=31)	3 група (n=28)
ЛП, см	4,34±0,21	4,38±0,19	4,33±0,34
МШП, см	1,26±0,20	1,23±0,16	1,27±0,14
КДР ЛШ, см	5,19±0,18*	5,17±0,11*	5,22±0,17
ЗС ЛШ, см	1,19±0,12	1,17±0,15	1,16±0,09
КСР ЛШ, см	4,31±0,12*	4,39±0,07	4,37±0,10*
ВТС, од.	0,49±0,03*	0,51±0,04*	0,48±0,02*
ІММ ЛШ, г	132,5±2,3	131,4±3,8	130,5±3,2
ФВ, %	44,8±1,3*	43,5±1,9*	43,9±1,7*
УО, мл	69,3±3,2	70,8±3,8	68,5±2,9
УІ, мл/м ²	43,9±1,7*	46,0±1,9*	48,1±1,4*
СВ, л/хв	5,97±0,28*	5,79±0,20	5,95±0,16*
СІ, л/хв/м ²	3,45±0,14*	3,49±0,19*	3,51±0,12*
VE, м/с	0,69 (0,58; 0,71)*	0,67 (0,60; 0,69)*	0,70 (0,63; 0,75)*
VA, м/с	0,55 (0,48; 0,61)*	0,62 (0,54; 0,68)*	0,59 (0,53; 0,64)
VE/VA	1,25±0,05*	1,12±0,07*	1,19±0,05*
DT, мс	146,5±3,5*	132,4±6,9*	137,5±4,4*
IVRT, мс	63,1±2,8*	68,7±4,2*	59,1±3,7*
СрТЛА, мм рт.ст.	31,9±1,5*	31,8±1,6*	30,2±2,3*
Феномен спонт. контрастування	0	1 (3,2)%	1 (3,5)%
Аневризма ЛШ	5 (7,8%)*	3 (9,6%)*	3 (10,7%)*
Тромб ЛШ	3 (4,7%)*	3 (9,6%)*	2 (7,1%)*

Примітка: * – розбіжності вірогідні у порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ (p<0,05);

Список літератури

- Гринштейн Ю.И. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС / Ю.И. Гринштейн, Е.А. Савченко, И.В. Филоненко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – №6. – С. 43–49.
- Дзяк Г.В. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, А.П. Иванов и др. // Серце і судини. – 2007. – №1(17). – С. 13–18.
- Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітико-статистичний посібник / [під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького]. – К., 2013. – 239 с.
- Сыволап В.Д. Состояние системы гемостаза и ремоделирование сердца у больных Q-инфарктом миокарда с острой аневризмой и пристеночным тромбом ЛЖ / В.Д. Сыволап, С.М. Киселев // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №1(82). – С. 48–51.
- ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2013. –

Незалежно від вибору режиму антиагрегантної терапії спостерігається певний відсоток формування аневризми та тромбу ЛШ. Імовірно, пояснення цього факту – у виявлених нами у попередніх дослідженнях суттєвих відмінностях сироваткового рівня про- та антикоагулянтних факторів, агрегаційних властивостей тромбоцитів при порівнянні хворих, у яких сформувалися аневризма і тромб ЛШ, та пацієнтів із неускладненим перебігом [4].

Висновки

У хворих на Q-інфаркт міокарда у першу добу захворювання встановили підвищення тромбогенного потенціалу сироватки крові, формування феномена спонтанного контрастування ЛШ на тлі дилатації лівих камер серця, ексцентричного типу гіпертрофії міокарда, систолічної, діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушеної релаксації та м'якої легеневої гіпертензії.

На 10 добу захворювання відзначили зниження прокоагулянтної активності сироватки крові та активацію фібринолітичних процесів, активності імунізапальних реакцій та поліпшення функції ендотелію, що супроводжується покращенням насосної та систолічної функції ЛШ, трансформацією діастолічної дисфункції ЛШ у псевдонормальний тип.

Найбільш виражене зниження агрегаційної здатності крові визначили у першій групі як прояв адитивності дії аспірину і клопидогрелю.

Зниження концентрації фібриногену під впливом клопидогрелю як самостійно, так і у поєднанні з аспірином є проявом його плейотропних ефектів.

Дослідження механізмів формування аневризми та тромбу у ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда дадуть можливість установити оптимальну тактику лікування та розробити заходи профілактики цих загрозливих ускладнень Q-інфаркту міокарда.

Vol. 127. – P. e362–e425.

- COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1607–1621.
- Halvorsen S. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention / S. Halvorsen, K. Huber // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 105. – P. 390–395.
- Sabatine M.S. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1179–1189.
- Scirica B.M. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. The ECG CLARITY-TIMI 28 study / B.M. Scirica, M.S. Sabatine, D.A. Morrow [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48(1). – P. 37–42.

References

- Grinstein, Y. I., Savchenko, E. A., Filonenko, I. V., Grinstein, I. Yu., Savchenko, A. A. (2008). Zilt u pacientov s aterosklerozom koronarnykh arterij posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. Predvaritelnye rezultaty otkrytogo, randomizirovannogo, sravnitel'nogo issledovaniya ZEVS [Zyilt in coronary atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft surgery. Preliminary results of an open, randomized,

- comparative ZEUS Study]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 7(6), 43–49. [in Russian].
2. Dzyak, G. V., Koval', E. A., Ivanov, A. P., & Shevcova, A. I. (2007). Tip degradacii fibronektina kak novyj dopolnitelnyj faktor riska tromboticheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij ostrogo infarkta miokarda s zubcom Q [Fibronectin degradation type as new additional risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications of acute Q-wave myocardial infarction]. *Sertse i sudyny*, 1(17), 13–18. [in Ukrainian].
 3. Kovalenko, V. M., & Kornatskyj, V. M. (Eds). (2013) Regionalni medyko-socialni problemy khvorob systemy krovoobihu. Dynamika ta analiz. Analytyko-statystychnnyi posibnyk [Regional medical and social problems of cardiovascular system diseases. Dynamics and analysis. Analytic statistic textbook]. Kyiv. [in Ukrainian].
 4. Syvolap, V. D., & Kyselov, S. M. (2014) Sostoyanie sistemy gemostaza i remodelirovanie serdca u bolnykh Q-infarktomyokarda s ostroj anevrizmoj i pristenochnym trombom levogo zheludochka [Hemostatic system condition and heart remodeling in patients with Q-wave myocardial infarction with acute aneurysm and thrombus of left ventricle]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1(82), 48–51. [in Ukrainian].
 5. (2013). ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127, e362-e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
 6. (2005). COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 366, 1607–1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
 7. Halvorsen, S., & Huber, K. (2010) The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Haemost.*, 105, 390 – 395. doi: 10.1160/TH10-08-0513.
 8. Sabatine, M. S., Cannon, C. P., Gibson, C. M., López-Sendón, J. L., Montalescot, G., Theroux, P., et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 352, 1179–1189. doi: 10.1056/NEJMoa050522.
 9. Scirica, B. M., Sabatine, M. S., Morrow, D. A., Gibson, C. M., Murphy, S., Wiviott, A. S. D., et al. (2006). The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. The ECG CLARITY-TIMI 28 study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48, 1, 37–42. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.052.

Відомості про автора:

Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: skyselov@ukr.net.

Надійшла в редакцію 19.11. 2014 р.

О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова

Зміни мікроелементного складу головного мозку в умовах експериментальної міокардіальної дисфункції

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: мікроелементи, головний мозок, міокардіальна дисфункція, щури.

Порушення процесів обміну мікроелементів є важливою ланкою у патогенезі церебральної патології, що виникає у людей із захворюваннями серця. З метою проаналізувати зміни динаміки складу мікроелементів визначили їхні кількісні характеристики в головному мозку у 19 статевозрілих щурів методом емісійної спектроскопії за умов доксорубіцинової міокардіальної дисфункції. Встановили, що концентрація магнію та калію підвищувалась, але концентрація заліза, кальцію та натрію вірогідно зменшувалась. Спостерігали зміни коефіцієнтів співвідношень мікроелементів: Fe/Mg, Ca/K, Ca/Mg. Результати свідчать про ішемічно-гіпоксичні явища в головному мозку щурів і можуть використовуватись як маркери цих патологічних процесів.

Изменения микроэлементного состава головного мозга в условиях экспериментальной миокардиальной дисфункции

А. Г. Родинский, Ю. В. Козлова

Нарушение процессов обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе церебральной патологии, возникающей у людей с заболеваниями сердца. С целью проанализировать изменения динамики состава микроэлементов определили их количественные характеристики в головном мозге у 19 половозрелых крыс методом эмиссионной спектроскопии в условиях доксорубициновой миокардиальной дисфункции. Установлено, что концентрация магния и калия повышалась, однако концентрация железа, кальция и натрия достоверно уменьшалась. Наблюдали изменения коэффициентов соотношений микроэлементов: Fe/Mg, Ca/K, Ca/Mg. Полученные результаты свидетельствуют об ишемическо-гипоксических явлениях в головном мозге крыс и могут быть использованы в качестве маркеров этих патологических процессов.

Ключевые слова: микроэлементы, головной мозг, миокард, дисфункция, крысы.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 39–41

Changes in trace element composition of the brain under conditions of experimental myocardial dysfunction

A. G. Rodinskij, Ju. V. Kozlova

Aim. Violation of the exchange of trace elements (TE) is an important link in the pathogenesis of cerebral pathology that occurs in people with heart diseases. In order to analyze the changes of the composition of TE, in 19 mature rats quantitative characteristics of TE in brain were identified by emission spectrography under conditions of doxorubicin-induced myocardial dysfunction (MD).

Methods and results. We found that the concentration of magnesium and potassium increased, however, the concentration of iron, calcium and sodium conversely significantly decreased. Ratios changes of such TE as Fe/Mg, Ca/K, Ca/Mg were observed.

Conclusion. The results indicate ischemic-hypoxic effects in rat brain and can be used as markers of pathological processes.

Key words: Trace Elements, Brain, Myocardium, Dysfunction, Rats.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 39–41

Невід'ємною складовою нейротрофічної системи головного мозку є баланс мікроелементів (МЕ). Дія МЕ на ЦНС різноманітна завдяки їх залученню практично до всіх фізіологічних процесів. Будь-які зміни мікроелементного складу у людей із захворюваннями серця також можуть призводити до порушень процесів запам'ятовування та пам'яті [2]. Баланс концентрації та взаємовідношень макро- та мікроелементів у головному мозку може бути чутливим і раннім індикатором патологічних явищ, має суттєву роль в їх патогенезі [3]. Отже, дослідження змін МЕ складу та їхнього впливу на функцію структур головного мозку за умов експериментальної міокардіальної дисфункції (МД) є актуальним і потребує детального вивчення.

Результати клінічних досліджень свідчать про високий ризик розвитку цереброваскулярних порушень у хворих зі змінами балансу МЕ на тлі захворювань

серцево-судинної системи [4]. Так, у дослідженнях [2] показано, що причинами відхилень у поведінці щурів після впливу екстремальних факторів насамперед можуть бути порушення в мікроелементному гомеостазі нервової тканини. За умов гіпоксії (при порушенні церебральної гемодинаміки) відбуваються незворотні зміни в нейронах, що можуть призводити до підвищення проникності мембран клітин, зокрема для іонів кальцію та натрію [8]. Крім того, встановлено вагому роль МЕ в синтезі специфічних протеїнів у процесі навчання та утворення пам'яті, а також те, що вони відіграють суттєву роль у складі енграм [7]. МЕ беруть участь у підтримці низки енергетичних та пластичних процесів у нервовій тканині, в синтезі та деградації численних нейромедіаторів, підтримують осмолярний баланс тощо [9]. Проводяться чимало досліджень нейропротекторної дії препаратів МЕ при захворюваннях ЦНС [2].

Мета роботи

Проаналізувати склад МЕ тканин головного мозку за умов експериментальної МД.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення складу МЕ головного мозку використали 19 статевозрілих щурів-самців вагою 200 г. Тварин поділили на 2 групи: контрольна (n=10) та експериментальна (n=9). Щурам експериментальної групи протягом 4 тижнів щонеділі одноразово внутрішньоочеревинно вводили доксорубіцин у дозі 5,0 мг/кг із метою моделювання хронічної МД.

Кількісне визначення складу МЕ головного мозку (вміст заліза, кальцію, натрію, калію, магнію) проводили методом емісійної спектроскопії з реєстрацією спектрів на кварцовому спектрографі ІСП-28. Вилучений головний мозок висушували в сушильній шафі при температурі 56°C до постійної ваги. Висушену тканину спалювали в порцелянових тиглях у муфельній печі при температурі 450°C до одержання золи світло-сірого кольору. Навіски золи перемішували зі спектрально чистим вугільним порошком у співвідношенні 1:1 та розтирали в агатовій ступці до отримання однорідної суміші, навіски якої по 20 мг щільно набивали у кратер вугільних електродів глибиною 3 мм, діаметром 4 мм і підключали під дуговий заряд генератора перемінного струму з силою 9 А для збудження спектрів з експозицією 90 секунд. Реєстрацію здійснили на фотопластинці (ПФС-02) із чутливістю 10 одиниць, а фотометрування спектрів – на мікрофотометрі з використанням логарифмічної шкали [5].

Усі експерименти проведені відповідно до чинних міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р.; Закон України від 21.02.2006 р. №3447-IV). Протокол дослідження затверджений на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА МОЗ України».

Статистично результати опрацьовували за методом варіаційної статистики. Вірогідність розбіжностей між середніми оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента [1].

Результати та їх обговорення

Кількісна характеристика складу МЕ головного мозку в контрольній та експериментальній групі наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад МЕ головного мозку щурів

	Fe	Na	K	Ca	Mg
Контрольна група (n=10)	52,9±0,9	31,8±0,3	36,5±0,1	74,2±0,9	52,3±0,2
Експериментальна група (n=9)	28,5±0,1*	16,3±0,1*	42,2±0,2*	41,9±1,7*	58,8±0,3*

Примітка: * p<0,05.

У щурів із МД у тканині головного мозку вірогідно (p<0,05) зменшувалась кількість заліза, кальцію та натрію на 46,1%, 43,5% та 48,7% відповідно (табл. 1). Водночас у тканинах головного мозку тварин цієї групи вірогідно (p<0,05) збільшувалась концентрація магнію

та калію на 12,4% та 15,6% відповідно (табл. 1). Згідно з результатами, можна стверджувати про наявність модифікацій у метаболізмі нервових клітин, що призводить до порушення їхніх функцій та, ймовірно, загибелі [3].

Проаналізували кореляційні зв'язки між показниками основних макро- та мікроелементів головного мозку за нормальних умов і за умов моделювання МД. Загалом оцінено 10 кореляційних зв'язків (табл. 2).

Таблиця 2

Матриця коефіцієнтів кореляції

	Fe	Na	K	Ca	Mg
Fe	-	-	-	-	-
Na	-0,36	-	-	-	-
K	-0,49	0,07	-	-	-
Ca	0,66	-0,15	-0,8	-	-
Mg	0,82	-0,37	-0,2	0,64	-

Сильний кореляційний зв'язок виявили між рівнем концентрації заліза та магнію (r=0,82), кальцію та калію (r=-0,8). Середнього ступеня кореляційні зв'язки виявлені між рівнем концентрації заліза та кальцію (r=0,66), магнію та кальцію (r=0,64). Наявність взаємовідношень між МЕ (табл. 2), котрі наявні як у нормі, так і при порушенні церебральної гемодинаміки внаслідок серцевої недостатності, може дозволити використовувати їх як ранні індикатори порушень з боку ЦНС. Це пов'язано з залученням МЕ до регуляції гомеостазу, енергетичного балансу, кислотно-лужної рівноваги у тканині головного мозку [9].

Здійснили аналіз змін коефіцієнтів співвідношень МЕ у тканині головного мозку в контрольній та експериментальній групах тварин, зважаючи тільки на ті співвідношення МЕ, які мали вірогідні сильні та середні кореляційні зв'язки (табл. 3).

Таблиця 3

Зміни коефіцієнтів співвідношень МЕ головного мозку

	Ca/Fe	Fe/Mg	Ca/K	Ca/Mg
Контрольна група (n=10)	1,4	1,0	2,0	1,4
Експериментальна група (n=9)	1,47	0,5*	1,0*	0,7*

Примітка: * p<0,05.

Аналіз коефіцієнтів співвідношень МЕ головного мозку Fe/Mg, Ca/K і Ca/Mg засвідчив, що за умов МД у порівнянні з контролем ці коефіцієнти вірогідно (p<0,05) зменшувались принаймні вдвічі (табл. 3).

З фахової літератури відомо: МД призводить до порушення церебральної гемодинаміки, що викликає передусім гіпоксію тканин головного мозку. Прямою реакцією на гіпоксію є розвиток компенсаторних механізмів: зниження метаболічних процесів для захисту клітин головного мозку. Однак нейрони головного мозку дуже чутливі до гіпоксії, і в них швидко відбуваються незворотні деструктивні процеси, зокрема порушення мембрани клітин і, як результат, зрушення поза- та вну-

трішньоклітинного балансу іонів [4]. Це й пояснює зміни МЕ складу тканин головного мозку. Слід відзначити, що встановлені зміни коефіцієнтів співвідношень МЕ можна вважати маркерами ішемічно-гіпоксичних процесів у головному мозку та надалі можна використати у клініці з діагностичною ціллю [6].

Висновки

1. Проаналізувавши склад МЕ головного мозку за умов експериментальної МД, з'ясували, що зміни концентрації МЕ головного мозку в щурів у нормі та за умов експериментальної МД мали різноспрямований

характер. Встановили, що концентрація магнію та калію підвищувалась, а концентрація заліза, кальцію та натрію вірогідно зменшувалась.

2. Встановлені зміни коефіцієнтів співвідношень МЕ головного мозку в експериментальній групі (Fe/Mg, Ca/K та Ca/Mg) свідчать про ішемічно-гіпоксичні явища в головному мозку щурів і можуть використовуватись як маркери цих патологічних процесів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні змін когнітивної функції головного мозку щурів за умов експериментальної МД.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
2. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. – М. : АЛЕВ-В, 2001. – 272 с.
3. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
4. Курамшина Д.Б. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии / Д.Б. Курамшина, Л.Б. Новикова, Т.Р. Гришина и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – №3. – Вып. 2. – С. 42–46.
5. Лабораторные и специальные методы исследования в судебной медицине (практическое руководство) / под ред. В.И. Пашковой, В.В. Томилина. – М. : Медицина, 1975. – 456 с.
6. Патент № 85257 Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики ішемії головного мозку / Ю.В. Козлова, С.В. Козлов; заявник і патентовласник Ю.В. Козлова, С.В. Козлов. – №85257; заявл. 10.06.13; опубл. 11.11.13 // Бюл. №21(2013).
7. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.Ф. Рудаков. – М. : Ониск 21 век : Мир, 2004. – 272 с.
8. Lam T.I. Intracellular pH reduction prevents excitotoxic and ischemic neuronal death by inhibiting NADPH oxidase / T.I. Lam, A.M. Brennan-Minnella, S.J. Won et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2013. – Vol. 110. – №46. – P. E4362–E4368.
9. Popov I.P. Correlation of microelements and the activity of respiratory enzymes during acute hypoxic hypoxia / I.P. Popov // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. – 1966. – Vol. 10. – №6. – P. 38–42.

References

1. Antomov, M. Yu. (2006) *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh* [Mathematical

processing and analysis of biomedical data]. Kyiv. [in Ukrainian].

2. Gromova, O. A., & Kudrin, A. V. (2001) *Neirokimiya makro- i mikroelementov. Novye podkhody k farmakoterapii* [Neurochemistry of macro- and micronutrients. New approaches to pharmacotherapy]. Moscow: ALEV-V. [in Russian].
3. Kudrin, A. V., & Gromova, O. A. (2006) *Mikroelementy v neurologii* [Trace elements in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
4. Kuramshina, D. B., Novikova, L. B., Grishina, T. R., Torshein, I. Yu., & Gromova, O. A. (2012) *Narushenie balansa mikroelementov u pacientov s ishemicheskim insultom na fone arterial'noj gipertonii* [Analysis of a disturbance of trace element balance in patients with ischemic stroke with arterial hypertension]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*, 2(3), 42–46. [in Russian].
5. Pashkova, V. I., & Tomilin, V. V. (Eds.). (1975) *Laboratornye i special'nye metody issledovaniya v sudebnoy meditsine (prakticheskoe rukovodstvo)* [Laboratory and special methods of investigation in forensic medicine (a practical guide)] Moscow: Medicine. [in Russian].
6. (2013) Kozlova, Yu. V., & Kozlov, S. V., inventors; Kozlova, Yu. V., Kozlov, S. V., assignee. Method of diagnosis of cerebral ischemia. Ukraine patent UA 85257. 2013 Nov 11. Int. Cl. A61V 10/00. *Byul.*, 21 [in Ukrainian].
7. Skal'nyj, A. V., & Rudakov, I. F. (2004) *Bioelementy v meditsine* [Bioelements in medicine]. Moscow: Oniks 21 vek: Mir. [in Russian].
8. Lam, T. I., Brennan-Minnella, A. M., Won, S. J., Shen, Y., Hefner, C., Shi, Y., et al. (2013) Intracellular pH reduction prevents excitotoxic and ischemic neuronal death by inhibiting NADPH oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 110(46), E4362–E4368. doi: 10.1073/pnas.1313029110. Epub 2013 Oct 25.
9. Popov, I. P. (1966) Correlation of microelements and the activity of respiratory enzymes during acute hypoxic hypoxia. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, 10(6), 38–42.

Відомості про авторів:

Родинський О.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Козлова Ю.В., аспірант каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: jyliftuna@ukr.net.

Надійшла в редакцію 01.10. 2014 р.

Л. С. Куприянова

Морфологические особенности строения маточных труб плодов от матерей с физиологической беременностью

Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины

Ключевые слова: беременность, плод, маточная труба, гистологическое строение.

С целью выявления особенностей строения маточных труб у плодов от матерей с физиологической беременностью на разных сроках гестации изучено строение органов 47 антенатально погибших плодов антропометрическим, органометрическим, гистологическим, гистохимическим, морфометрическим и статистическим методами. Установлено, что у плодов в сроке гестации 21–28 недель маточные трубы структурно сформированы полностью, а на более поздних сроках отмечается становление их функциональной активности. Это свидетельствует, что влияние патологии матери на ранних сроках беременности приведет к более грубым нарушениям в структуре маточных труб плодов. Описанные морфологические особенности строения маточных труб плодов от матерей с физиологической беременностью в соответствии со сроком гестации можно использовать в качестве группы контрольных наблюдений при изучении строения органов плодов от матерей с осложненной беременностью.

Морфологічні особливості будови маткових труб плодів від матерів із фізіологічною вагітністю

Л. С. Купріянова

З метою виявлення особливостей будови маткових труб у плодів від матерів із фізіологічною вагітністю на різних строках гестації вивчили будову органів 47 антенатально загиблих плодів антропометричним, органометричним, гістологічним, гістохімічним, морфометричним і статистичним методами. Встановили, що у плодів у терміні гестації 21–28 тижнів маткові труби структурно сформовані повністю, а на більш пізніх термінах відзначається становлення їхньої функціональної активності. Це свідчить, що вплив патології матері на ранніх термінах вагітності призведе до більш грубих порушень у структурі маткових труб плодів. Описані морфологічні особливості будови маткових труб плодів від матерів з фізіологічною вагітністю відповідно до терміну гестації можна використовувати як групу контрольних спостережень під час вивчення будови органів плодів від матерів з ускладненою вагітністю.

Ключові слова: вагітність, плід, маткова труба, гістологічна будова.

Патологія. – 2014. – №3 (32). – С. 42–45

Morphological peculiarities of uterine tubes of fetuses from mothers with physiological pregnancy

L. S. Kupriyanova

Aim. In order to identify the structural features of the fallopian tubes in fetuses from women with physiological pregnancy at different stages of gestation, the structure of 47 antenatally dead fetuses were investigated.

Methods and results. Used such methods: anthropometric, organometric, histological, histochemical, morphometric and statistical. It has been established that in fetuses of 21st-28th weeks of gestation fallopian tubes are structurally completely formed, and at later dates the formation of their functional activity is noted.

Conclusion. This suggests that the effect of mother's pathology in early pregnancy leads to more serious violations of the structure of the fallopian tubes of the fetus. Described morphological features of the structure of the fallopian tubes of fetuses from mothers with physiological pregnancy according to gestational age can be used as a control group of observations in the study of structure of the organs of fetuses from mothers with complicated pregnancy.

Key words: Pregnancy, Fetus, Fallopian Tube, Histology.

Pathologia. 2014; №3 (32): 42–45

Как известно, маточные трубы доношенных плодов к моменту рождения структурно и функционально сформированы полностью [1]. Уже на ранних этапах внутриутробного развития эпителиальный компонент маточных труб плодов реагирует на гормональную стимуляцию со стороны материнского организма [2]. Становление и созревание основных структурных компонентов стенки маточной трубы напрямую зависят от сосудистых и метаболических нарушений в организме беременной [3].

Одной из первоочередных задач современного акушерства и гинекологии является изучение причин и факторов, приводящих к развитию бесплодия. Одним из них признана несостоятельность мышечного компонента

стенки маточной трубы, обусловленная нарушением закладки и формирования основных компонентов трубы плода под влиянием патологии матери [4]. Однако для выявления нарушений в структурной организации и функциональной активности маточных труб плодов от матерей с осложненной беременностью, необходимо изучить особенности строения органов плодов от матерей, беременность у которых протекала физиологично.

Цель работы

Установление морфологических особенностей строения стенки маточных труб плодов от матерей с физиологической беременностью на различных сроках гестации.

Материалы и методы исследования

Проведено 47 наблюдений интранатальной гибели

плодов от матерей, беременность у которых протекала физиологично (по данным медицинских карт развития беременности). Все плоды погибли интранатально вследствие острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), а также патологии пуповины (абсолютная короткость пуповины, истинные узлы пуповины, обвитие пуповины вокруг шеи и туловища плода). В соответствии со сроком гестации и учитывая основные периоды закладки и формирования маточных труб у плодов, материал разделен следующим образом: 20 плодов в сроке 21–28 недель гестации и 27 плодов в сроке 29–40 недель внутриутробного развития.

По данным медицинских карт развития беременности известно, что настоящая беременность у 14 женщин была первой, в 9 наблюдениях – второй, в 9 случаях – третьей, у 7 женщин – четвертой, в 5 наблюдениях – пятой, в 2 случаях – шестой и у 1 женщины – восьмой. Настоящие роды были первыми у 19 рожениц, вторыми – у 15 женщин, четвертыми – в 5 случаях, восьмыми – в 8 наблюдениях. Исходы предыдущих беременностей: рождение живого доношенного ребенка, рождение живого недоношенного ребенка, прерывание беременности по медицинским или социальным показаниям, интранатальная гибель плода вследствие острого нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения. Средний возраст матери составил $28,13 \pm 0,98$ лет.

Использовали антропометрический, макроскопический, органометрический, гистологический, гистохимический, морфометрический, статистический методы исследования.

Антропометрическим методом определяли показатели массы и длины тела плодов. Органометрическим методом измеряли массу и длину маточных труб плодов исследуемых групп. После измерения основных размеров из каждого органа вырезали по три кусочка (из разных анатомических отделов), которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и проводили по спиртам возрастающей концентрации. Для установления особенностей строения маточных труб вырезали кусочки из обоих органов у каждого плода. По окончании проводки материал заливали парафином, из которого вырезали блоки с последующим наклеиванием их на промаркированные деревянные кубики. С блоков производили серийные срезы толщиной 1–3 мкм, которые окрашивали гистологическим (гематоксилином-эозином) и гистохимическим методами (пикрофуксином по ван Гизон) [5]. Морфометрическим методом установлены показатели толщины стенки маточной трубы, а также основных ее структурных компонентов. Статистическое исследование проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ DP-Soft 4 (Version 3:1) и Microsoft Excel [6]. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической, среднеквадратичного отклонения [6].

Результаты и их обсуждение

Усредненные показатели массы и длины тела плодов в соответствии со сроком гестации, установленные антропометрическим методом, представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Показатели массы и длины тела плодов в соответствии со сроком гестации

Срок гестации	Масса тела, кг	Длина тела, м
21–28 недель	$535,79 \pm 18,75 \times 10^{-3}$	$26,95 \pm 0,65 \times 10^{-2}$
29–40 недель	$2,71 \pm 0,94$	$47,86 \pm 1,67 \times 10^{-2}$

Анализируя данные *таблицы 1*, можно прийти к выводу: усредненные показатели массы и длины тела плодов, в зависимости от срока гестации, соответствуют физиологической норме [7].

Макроскопически все органы были с гладкой белесоватой поверхностью, извитой формы. Обращало на себя внимание расположение органов и наличие сужений в маточных трубах в зависимости от срока гестации. Так, у плодов в сроке от 21 до 28 недель внутриутробного развития маточные трубы располагались косо (в единичных наблюдениях – вертикально). Изгибы органов были незначительными; сужения были четко выражены в количестве от 2 до 4 в каждой трубе. У плодов в сроке гестации от 29 до 40 недель маточные трубы располагались косо. Изгибы были значительными, количество сужений достигало от 2 до 8.

Независимо от срока гестации во всех органах определяли два анатомических сужения: между ампулой и перешейком маточной трубы, а также между перешейком и маточной частью трубы.

Установленные органометрическим методом усредненные показатели массы и длины маточных труб плодов в зависимости от срока гестации представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

Показатели массы и длины маточных труб плодов в соответствии со сроком гестации

Срок гестации	Масса маточной трубы, кг	Длина маточной трубы, м
21–28 недель	$1,20 \pm 0,04 \times 10^{-3}$	$23,14 \pm 0,81 \times 10^{-3}$
29–40 недель	$1,97 \pm 0,07 \times 10^{-3}$	$29,19 \pm 1,02 \times 10^{-3}$

Анализируя данные *таблицы 2*, отметим, что усредненные показатели массы и длины органов плодов в зависимости от срока гестации соответствуют таковым у плодов от матерей с физиологической беременностью, описанных в [7].

Во всех наблюдениях преобладал показатель длины правой маточной трубы над таковым левой маточной трубы, а показатель асимметрии в среднем достигал значения $4,23 \pm 0,1502 \times 10^{-3}$ м. Цифровое значение показателя свидетельствует о наличии физиологической асимметрии, что подтверждается данными [7].

На продольном разрезе определяли узкий просвет на всем протяжении органа во всех наблюдениях.

Обзорное микроскопическое исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, не показало существенных различий в строении маточных труб плодов независимо от срока гестации. Так, во всех

наблюдениях стенка органа представлена слизистой, мышечной и серозной оболочками, граница между которыми четко выражена.

Строение стенки маточной трубы у плодов в сроке гестации от 21 до 28 недель. Слизистая оболочка состоит из однослойного призматического эпителия и собственной пластинки. Складчатость слизистой выражена хорошо, количество складок варьирует от 20 до 30. Обращает на себя внимание появление вторичных складок. Собственная пластинка слизистой оболочки стенки маточной трубы плода представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, что подтверждается окраской срезов пикрофуксином по ван Гизону.

В строении мышечной оболочки стенки маточной трубы плода различают внутренний циркулярный и наружный продольный слои гладкой мышечной ткани, между которыми присутствует прослойка соединительной ткани со значительным количеством кровеносных сосудов. Мышечные пучки в структуре слоев структурно расположены правильно, однородны по форме и величине. Сосуды тонкостенные, умеренно наполнены кровью.

Серозная оболочка представлена соединительной тканью, покрытой снаружи мезотелием.

Строение стенки маточной трубы у плодов в сроке гестации от 29 до 40 недель отличается от такового у плодов в сроке от 21 до 28 недель внутриутробного развития усилением складчатости слизистой оболочки, увеличением количества складок до 30–40, появлением третичных и четвертичных складок. Описанные особенности формируют рисунок слизистой – «древовидный рисунок». Наиболее выражена складчатость слизистой оболочки в ампулярных отделах маточной трубы и убывает по направлению к маточному концу трубы. Наряду с этим отмечается дифференцировка клеток эпителия на мерцательные и секреторные.

Морфометрическим методом установлены показатели толщины стенки маточной трубы, а также основных структурных компонентов в ее составе у плодов в соответствии со сроком гестации. Усредненные показатели представлены в *таблице 3*.

Таблица 3

Показатели толщины стенки маточной трубы, а также ее структурных компонентов у плодов на разных сроках гестации

Срок гестации	Толщина стенки маточной трубы, м	Толщина слизистой оболочки, м	Толщина мышечной оболочки, м	Толщина серозной оболочки, м
21–28 недель	$1,75 \pm 0,06 \times 10^{-3}$	$0,55 \pm 0,02 \times 10^{-3}$	$0,85 \pm 0,03 \times 10^{-3}$	$0,35 \pm 0,01 \times 10^{-3}$
29–40 недель	$2,41 \pm 0,08 \times 10^{-3}$	$0,77 \pm 0,03 \times 10^{-3}$	$1,07 \pm 0,04 \times 10^{-3}$	$0,57 \pm 0,02 \times 10^{-3}$

Анализируя данные *таблицы 3*, заметим, что независимо от срока гестации в строении стенки маточной трубы плода преобладает мышечная оболочка. У пло-

дов в сроке от 29 до 40 недель в сравнении с плодами сроком гестации от 21 до 28 недель отмечается увеличение толщины всех структурных компонентов стенки маточной трубы.

По данным современной литературы, у плодов в сроке 21–28 недель внутриутробного развития маточная труба структурно сформирована полностью, а на более поздних сроках происходит становление ее функциональной активности [8, 9, 10].

Проведенное исследование позволило выявить особенности строения маточных труб плодов в соответствии со сроком гестации. Показано, что у плодов, независимо от срока гестации, стенка маточной трубы представлена тремя основными компонентами: слизистой, мышечной и серозной оболочками. Толщина мышечного слоя превалирует над толщиной слизистой и серозного компонентов. У плодов в сроке 21–28 недель внутриутробного развития установлена структурная зрелость органа, в то время как у плодов в сроке 29–40 недель отмечено становление функциональной активности стенки маточной трубы за счет дифференциации клеток эпителия слизистой оболочки и увеличения складчатости.

Выводы

1. Установленные особенности строения стенки маточной трубы плодов от матерей, беременность у которых протекала физиологично, соответствуют нормальной гистологической структуре фетальных гонад в сроках гестации 21–28 и 29–40 недель.

2. Описанные особенности морфологического строения стенки маточных труб плодов от матерей с физиологической беременностью на различных этапах внутриутробного развития можно использовать в качестве группы контрольных наблюдений при изучении строения маточных труб плодов от матерей с осложненной беременностью.

3. Учитывая этапы становления структурной и функциональной зрелости маточной трубы плода в различные периоды гестации, можно сказать, что влияние патологии матери на ранних этапах эмбриогенеза (до 20 недель внутриутробного развития) будет способствовать развитию более грубых изменений в строении стенки маточных труб плода и проявится в дальнейшем онтогенезе первичным бесплодием.

Перспективы дальнейших исследований состоят в углубленном изучении строения стенки маточной трубы плодов на различных сроках гестации, выявить иммуногистохимическим методом особенности структуры соединительной ткани в составе основных компонентов стенки маточной трубы у плодов в соответствии с периодом внутриутробного развития, а также установить особенности эндотелин-продуцирующей активности сосудистого компонента маточной трубы плодов на разных сроках гестации.

Список литературы

1. Данилов Р.К. Гистология человека в мультимедиа : учеб. для студ. мед. вузов / Р.К. Данилов, А.А. Клишов, Т.Г. Боровая. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2004. – С. 306–315.
2. Баранов В.С. Новое в пренатальной диагностике и в профилактике наследственных и врожденных болезней у плода человека / В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 45–50.
3. Ахтемійчук Ю.Т. Гістотопографія маткових труб у плодів людини / Ю.Т. Ахтемійчук, Т.В. П'ятницька // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9. – №4. – С. 50–54.

4. Башмакова Н.В. Роль прогнозирования интранатальных факторов риска / Н.В. Башмакова, Е.Н. Кравченко, В.Г. Лопушанский // Акушерство и гинекология. – 2008. – №3. – С. 57–61.
 5. Багрій М.М. Гістохімічні методи дослідження екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини / М.М. Багрій, М.В. Дем'янчук, І.В. Мельник та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2. – Т.1. – С. 248–251.
 6. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
 7. Афанасьев Ю.И. Гистология / Ю.И. Афанасьев, Н.Л. Юрина. – Москва : Медицина, 1989. – 600 с.
 8. Голубовський І.А. Експериментально-морфологічне обґрунтування відновлення прохідності маткових труб // І.А. Голубовський, Г.Я. Костюк, А.П. Король // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2006. – Т. 9. – № 3. – Ч. 4. – С. 50–52.
 9. Волкова А. Фактори ризику невиношування вагітності / А. Волкова, Г. Медведєва // Зб. матеріалів XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня, 2010 р.). – Тернопіль, 2010. – С. 148.
 10. Запорожан В.М. Оперативна гінекологія / В.М. Запорожан. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2006. – 448 с.
- References**
1. Danilov, R. K. (2004). *Gistologiya cheloveka v mul'timedia [Histology. Human multimedia]*. Saint Petersburg: ELBI-SPb. [in Russian].
 2. Baranov, V. S. (2007) *Novoe v prenatal'noj diagnostike i v profilaktike nasledstvennykh i vrozhdennykh boleznej u ploda cheloveka [New in prenatal diagnosis and prevention of hereditary and congenital diseases in the human fetus]*. *Akusherstvo i ginekologiya*, 5, 45–50. [in Russian].
 3. Akhtemiichuk, Yu. T., & Piatnytska, T. (2010). *Histotopohrafiya matkovykh trub u plodiv liudyny [Histotopography tubes in human fetuses]*. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia*, 4, 50–54. [in Ukrainian].
 4. Bashmakova, N. V., Kravchenko, E. N., & Lopushanskij, V. G. (2008). *Rol' prognozirovaniya intranatal'nykh faktorov riska [Role predicting intrapartum risk factors]*. *Akusherstvo i ginekologiya*, 3, 57–61. [in Russian].
 5. Bagrii, M. M., Demianchuk, M. V., Miller, I. V., et al. (2011). *Histokhimichni metody doslidzhenia ekstratseliuliarnoho matryksu spoluchnoi tkanyny [Histochemical methods extracellular matrix of connective tissue]*. *Visnyk problem biologii i medytyny*, 2, 248–251. [in Ukrainian].
 6. Atramentova, L. A., & Utevskaia, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii [Statistical methods in biology]*. Gorlovka. [in Ukrainian].
 7. Afanas'ev, Yu. I., & Yurina, N. L. (1989). *Gistologija [Histology]*. Moscow: Medicine. [in Russian].
 8. Golubovskiy, I. A., Kostyuk, H. Ya., Korol, A. P. (2006). *Eksperymentalno-morfologichne obgruntuvannya vidnovlennia prokhidnosti matkovykh trub [Experimental study morphological restoration of patency of the fallopian tubes]*. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*, 3, 50–52. [in Ukrainian].
 9. Volkova, A., & Medvedieva, G. (2010) *Faktery ryzyku nevyynoshuvannya vahitnosti [Risk factors for miscarriage]*. *Proceedings of the 15th International Medical Congress of Students and Young Scientists*, (p. 148), Ternopil. [in Ukrainian].
 10. Zaporozhan, V. . (2006). *Operatyvna hinekologhiia [Operative gynecology]*. Odesa: University Press. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Куприянова Л.С., к. мед. н., доцент каф. криминалистики, судебной медицины и психиатрии, Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Надійшла в редакцію 20.10. 2014 р.

УДК: 616.831-005.1:8-092.9

В. М. Бібікова

Зміни неврологічних функцій щурів при моделюванні геморагічного інсульту

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: геморагічний інсульт, когнітивні порушення, неврологічний дефіцит, щури.

Мозковий інсульт супроводжується розвитком неврологічного дефіциту, що погіршує перебіг захворювання і прогноз для одужання. З метою порівняння емоційно-поведінкової реакції і фізичної працездатності в умовах моделювання геморагічного інсульту у 70 щурів-самців двох вікових груп вивчили ступінь неврологічного дефіциту методом «відкритого поля». Геморагічний інсульт (первинний і повторний) моделювали стереотаксичним методом шляхом механічної деструкції тканин мозку в області внутрішньої капсули в межах правої півкулі за допомогою мандрена-ножа з додатковим введенням 0,1 мл аутокрові. Повторний геморагічний інсульт відтворювали за допомогою тієї ж моделі через 1 місяць після первинного. Встановили, що у структурі неврологічного дефіциту переважає однобічний процес, а в геронтологічному аспекті превалює динаміка двостороннього процесу з низьким спонтанним відновленням. Результати можуть бути використані для розробки методів корекції.

Изменения неврологических функций крыс при моделировании геморрагического инсульта

В. Н. Бибилова

Мозговой инсульт сопровождается развитием неврологического дефицита, что ухудшает течение заболевания и прогноз для выздоровления. С целью сравнения эмоционально-поведенческой реакции и физической работоспособности в условиях моделирования геморрагического инсульта у 70 крыс-самцов двух возрастных групп изучена степень неврологического дефицита методом «открытого поля». Геморрагический инсульт (первичный и повторный) моделировали стереотаксическим методом путем механической деструкции тканей мозга в области внутренней капсулы в пределах правого полушария с помощью мандрена-ножа с дополнительным введением 0,1 мл аутокрови. Повторный геморрагический инсульт воспроизводили с помощью той же модели через 1 месяц после первичного. Установлено, что в структуре неврологического дефицита преобладает односторонний процесс, а в геронтологическом аспекте превалирует динамика двустороннего процесса с низким спонтанным восстановлением. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшей разработки методов коррекции.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, когнитивные нарушения, неврологический дефицит, крысы.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 46–50

The changes of neurologic functions of rats in the modeling of hemorrhagic stroke

V. N. Bibikova

The brain stroke is followed by the development of neurologic deficit, which worsen the course of the disease and the further prediction for recuperation.

Aim. To examine the changes of neurologic functions of rats in the modeling of hemorrhagic stroke.

Methods and results. In order to compare behavioral and emotional reactions and physical efficacy while modeling hemorrhagic stroke in 70 male rats of two age groups the degree of neurologic deficit was studied by «Opened field». The initial and recurrent hemorrhagic stroke was simulated using stereotactic method by mechanical destruction of brain tissue in the internal capsule within the right hemisphere using mandrin-knife along with introduction of 0.1 ml of autologous blood. The recurrent HS was simulated using the same model one month after initial HS. It was defined, that in the structure of neurologic deficit unilateral process prevails, and in the gerontological aspect dynamics of the bilateral process with low spontaneous recovery prevail.

Conclusion. The obtained results may be used for the further development of correctional methods.

Key words: Cerebral Hemorrhage, Cognition Disorders, Neurologic Manifestations, Rats.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 46–50

Мозковий інсульт – це гостре порушення мозкового кровообігу, що супроводжується розвитком неврологічного дефіциту і утримується понад 24 години після появи перших симптомів [3,7,9]. Когнітивні порушення ускладнюють повернення до праці, а хворі з деменцією потребують постійного догляду [5].

Незважаючи на великі масштаби цієї проблеми, багатолітній досвід і накопичені знання, деякі аспекти вивчені недостатньо. Тому дослідження ступеня когнітивного дефіциту після перенесеного інсульту є обов'язковим компонентом оцінювання загального неврологічного дефіциту і розробки стратегій фармакокорекції.

Для вивчення особливостей вищої нервової діяльності щурів широко застосовують тест «відкрите поле» («ВП») [1,2,4,8]. Існують численні дослідження дії різних факторів на поведінкові реакції щурів, але не аналізували розвиток неврологічного дефіциту при геморагічному інсульті (ГІ) у щурів різного віку.

Мета роботи

Порівняння емоційно-поведінкової реакції та фізичної працездатності за умов моделювання ГІ в експерименті.

Матеріальні методи дослідження

Експериментальне дослідження здійснили на 70 щурах-самцях (середня вага 210–230 г) двох вікових груп (табл. 1).

Таблиця 1

Поділ щурів за віком і типом інсульту на групи

№	Група	Кількість щурів
1	Контроль	10
2	Первинний ГІ – щури молодого віку (3 – 3,5 місяця)	10
3	Первинний ГІ – щури старого віку (14 – 16 місяців)	10
4	Повторний ГІ+ГІ – щури молодого віку (3 – 3,5 місяця)	20
5	Повторний ГІ+ГІ – щури старого віку (14 – 16 місяців)	20

Моделювання ГІ здійснювали стереотаксичним методом шляхом механічної деструкції тканини мозку в ділянці внутрішньої капсули (capsula interna, L=3,5–4,0; H=6,0; AP=0,6–1,0) в межах правої півкулі за допомогою мандрена-ножа із додатковим введенням в зону деструкції 0,1 мл аутокрові. Моделювання повторного інсульту полягало у відтворенні тієї ж моделі через один місяць після первинного інсульту.

Упродовж місяця після інсульту оцінювали ступінь неврологічного дефіциту на основі частоти реєстрації змін одно- та двостороннього рефлексів (больового, згинального, хапального, перевертання, опори і здригання) і за методом «ВП». Усі експерименти провели на тлі попередньої премедикації тіопентал натрію, 60 мг/кг, внутрішньоочеревинно) згідно з нормами біоетики [6,8].

Статистично результати опрацювали стандартним методом у пакетному редакторі Excel. Відмінності між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, а вірогідними вважали результати з рівнем значущості більше ніж 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Після моделювання у щурів правостороннього ГІ встановили розвиток неврологічного дефіциту, парезів і зміни поведінки протягом 30 діб спостереження. На 1–7 добу, оцінюючи неврологічний дефіцит, у 90–100% тварин відзначили функціональні розлади у вигляді в'ялості, зниження моторної активності. Виражені порушення у вигляді манежних рухів, парезів і паралічів кінцівок спостерігали у 10–20% тварин. Також реєстрували пригнічення больового, згинального, хапального рефлексів, що повністю або частково відновлювались через місяць після інсульту.

Під час детального аналізу порушених рефлексів встановили суттєву різницю між наслідками первинного та повторного ГІ (рис. 1). Так, больовий рефлекс у перші 7 діб був у всіх дослідних щурів, але у групі молодих тварин дефіцит мав односторонній характер у 53,8% на 3 добу, 23% – на 7 добу і 9,1% – на 14 добу, водночас у старих щурів ці зміни мали двосторонній перебіг. У кінці спостереження порушення больового рефлексу встановили у 50% молодих щурів і у 71,4% старих (рис. 1).

У випадку повторного ГІ відновлення больового рефлексу у старих щурів не встановили, а у групі молодих щурів – у 25% (односторонній дефіцит – у 25% тварин до 7 доби).

Порушення згинального і хапального рефлексів мали подібну динаміку: до 7 доби встановили виражений їх дефіцит в обох вікових групах при первинному і повторному інсульті. Відновлення хапального рефлексу у старих щурів на 30 добу не відзначили, а в молодій віковій групі – в межах 50% і 75% відповідно. Часткове відновлення згинального рефлексу зареєстрували тільки у щурів із первинним інсультом (рис. 1).

Суттєві розлади рефлексу перевертання в перші 7 діб відзначили при первинному інсульті, а повне відновлення – у 50% щурів молодого і 28,6% старого віку. При повторному інсульті проявів вираженого відновлення рефлексу перевертання не спостерігали.

Повний дефіцит опорного рефлексу при первинному інсульті встановили тільки на 3 добу, після чого відзначали часткове відновлення протягом усього періоду у 90% щурів молодого і 57,2% старого віку. При повторному інсульті прояви відновлення реєстрували починаючи з 7 доби, але в цілому опорний рефлекс повноцінно відновився у 50% щурів.

Виражене відновлення встановлене стосовно реакції здригання на подразник: спостерігали поведінкову інертність тільки у 10% і 28,5% відповідно до віку тварин із первинним інсультом, а при повторному – у 25% і 50% відповідно до віку щурів.

У гострий і віддалений період після інсульту вивчали орієнтовно-дослідницьку поведінку в умовах методики «ВП» – універсального тесту, що в комплексі з оцінюванням порушення рефлексів дає змогу охарактеризувати дослідницьку поведінку тварин. Параметр орієнтовно-дослідницької діяльності щурів у тесті «ВП» характеризується декількома величинами: кількістю пересічених квадратів (горизонтальна рухова активність), вертикальних стійок (вертикальна рухова активність), обстежених отворів, умивань (грумінг), уринацій і дефекацій за загальноприйнятою методикою [4].

Одним із показників, що характеризують дослідницьку активність у «ВП», є кількість стійок на задніх лапах. Результати наших експериментів указують не тільки на зниження кількості стійок при повторному інсульті, але і на зміну характеру активності, спрямованої на предмети. Тривалість кожного окремого епізоду обстеження отворів була знижена, такі відвідування супроводжувалися меншою кількістю вертикальних стійок. У гострому періоді інсульту у старих щурів (рис. 2) збільшувались показники горизонтальної та вертикальної рухової активності, що є проявом гіперактивної поведінки. На 30 добу реєстрували зменшення частоти вертикальних стійок у всіх групах у порівнянні з контролем на 30 добу (рис. 2). Такі зміни є проявом порушення організації нормальної дослідницької поведінки, зокрема і в ситуації, що провокує тривожність.

Косметична поведінка щурів. Грумінг щурів є важливою характеристикою поведінки тварин у «ВП». Традиційно щури значну частину часу приділяють вичісуванню свого тіла у порівнянні з переміщенням у просторі, що тісно корелює з руховою активністю. Під

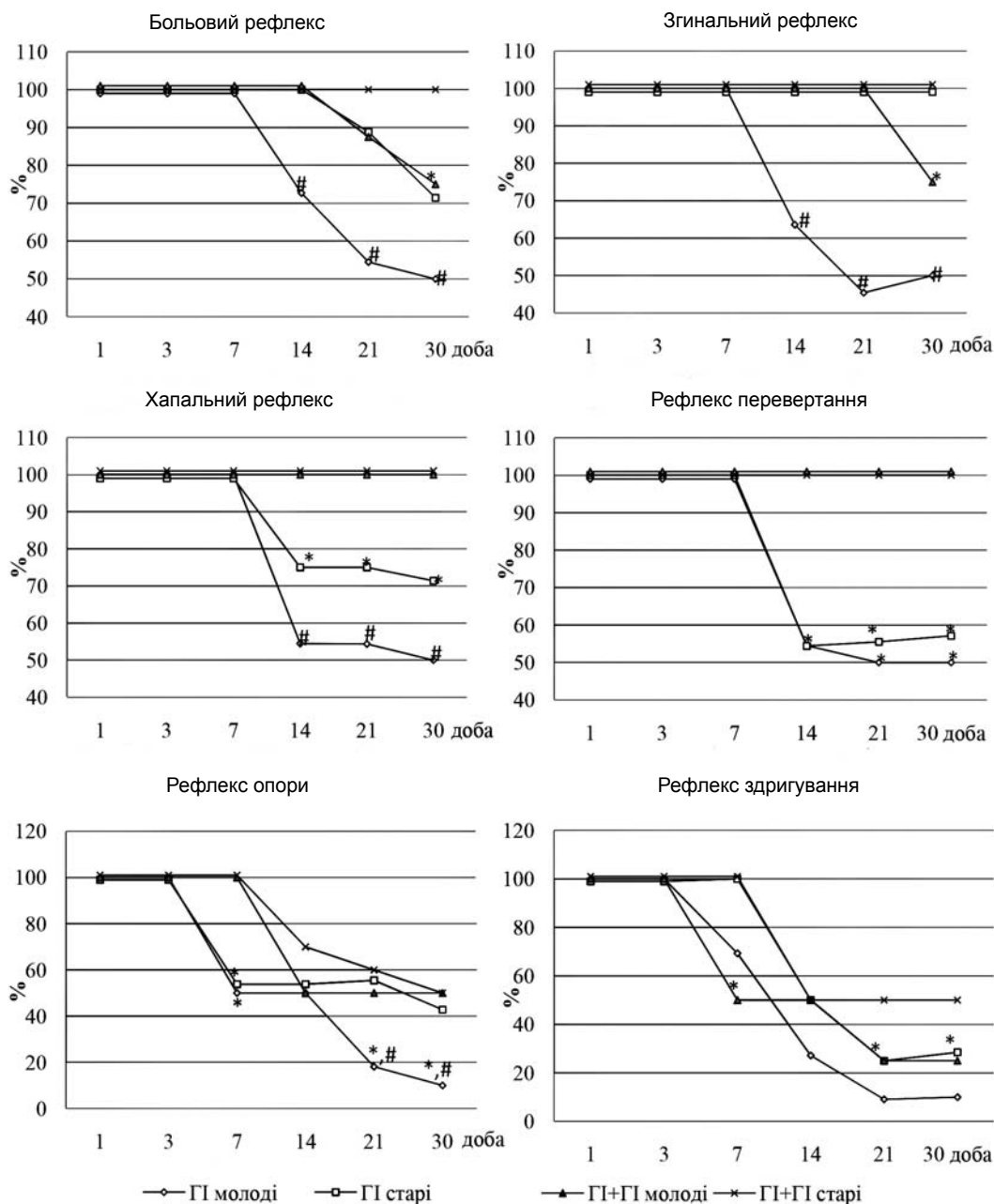


Рис. 1. Структура неврологічного дефіциту в динаміці (%), щурів у групі.

Примітка: * – вірогідно до контролю ($p < 0,05$); # – вірогідно до старих щурів із ГІ ($p < 0,05$); ^ – вірогідно до старих щурів із ГІ+ГІ ($p < 0,05$); (p < 0,05).

час дослідження встановили порушення функції при повторному інсульті незалежно від віку, а при первинному – у старих щурів.

Діурез, дефекація. Як показники емоційного статусу щурів важливе значення має кількість уринацій і дефекацій. Зростання емоційного статусу встановили тільки у щурів молодшої вікової групи, що є проявом тривожності. Поряд із тим характер поведінки старих щурів свідчить про зниження реактивної поведінки.

Загальна кількість обстежених отворів. Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів є кількість обстежених отворів – показник норкового рефлексу, що свідчить про здатність тварини досліджувати «ВП», зокрема заглядати в отвори. Кількість обстежень характеризує пізнавальну активність щурів. Моделювання

повторного інсульту викликало статистично вірогідне зменшення пізнавальної активності тварин протягом усього дослідження і зниження у віддалений період при первинному інсульті.

Отже, результати досліджень показали, що в щурів із ГІ (інтрацеребральною посттравматичною гематомою) спостерігали виражений неврологічний дефіцит і порушення координації рухів. Тривожність, поріг больової чутливості, судомні реакції й епізоди грумінгу є проявом вираженого дефіциту неврологічних функцій, що заострюються у віддалений період після інсульту і не мають суттєвої різниці між віковими групами щурів. Регрес патологічної симптоматики і часткове відновлення фізіологічних функцій, що порушені, спостерігали тільки з 14 доби і не досягає повного відновлення, особливо

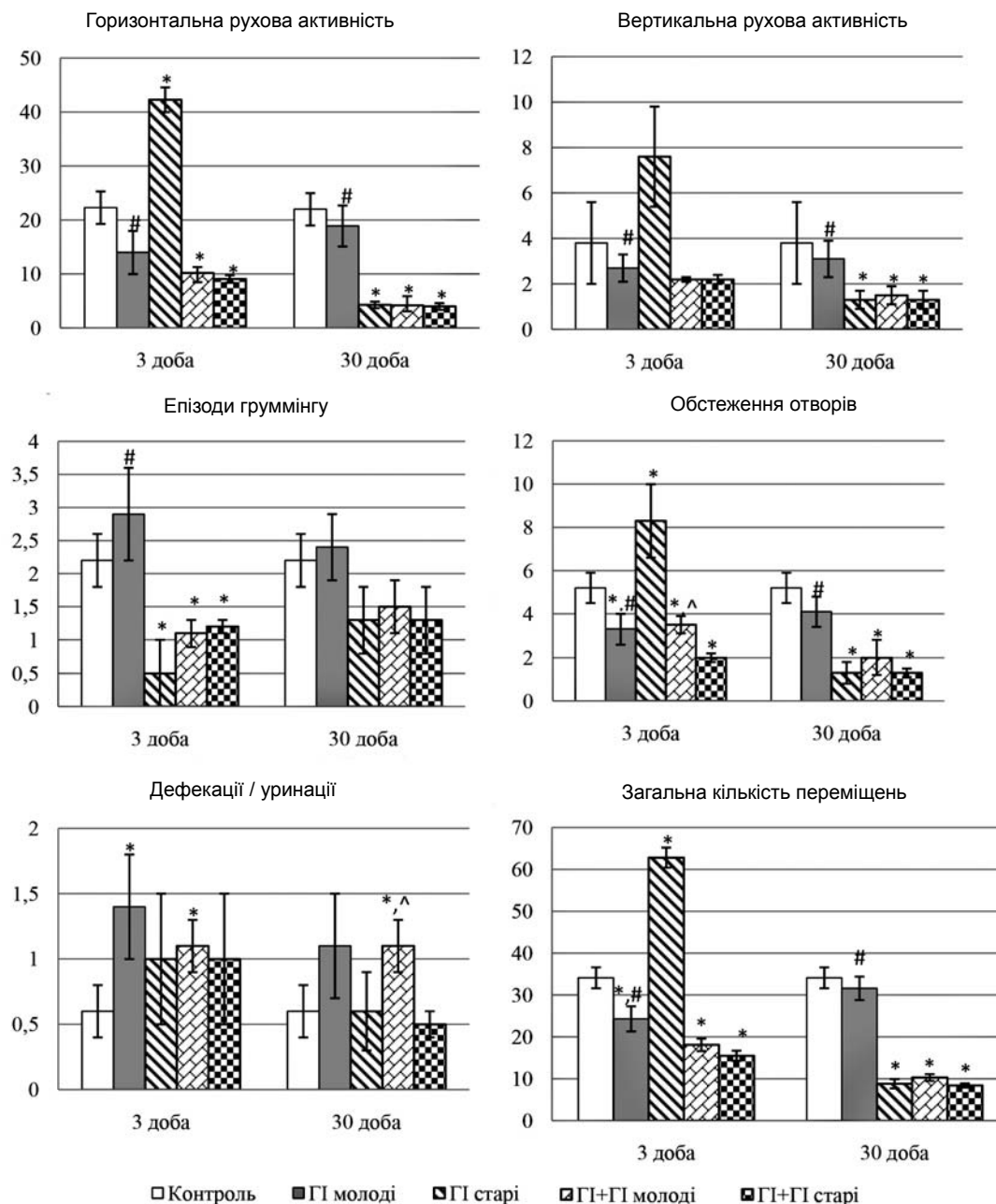


Рис. 2. Поведінкові реакції щурів у «відкритому полі» через 3 і 30 днів після інсульту.

Примітка: * – вірогідно до контролю ($p < 0,05$); # – вірогідно до старих щурів із ГІ ($p < 0,05$); ^ – вірогідно до старих щурів із ГІ+ГІ ($p < 0,05$).

при повторному інсульті у старому віці.

Висновки

Запропонована модель повторного геморагічного інсульту шляхом деструкції внутрішньої капсули мозку щурів та введення аутокрові завершується формуванням локальної інтрацеребральної гематоми, що призводить до розвитку стійкого неврологічного дефіциту з домінуванням вогнищевої та загальномоозкової симптоматики і помірним спонтанним відновленням. Модель інсульту є стандартизованою, легко відтворюваною і можливе її використання для дослідження структури, динаміки розвитку патофізіологічних порушень нервової діяльності, відновних процесів при ішемічному, травматичному ураженні і способів їх стимуляції.

Патофізіологічні порушення на моделі, що запропонована, визначаються локалізацією крововиливу і віком дослідних щурів: у структурі неврологічного дефіциту переважає односторонній дефіцит, а в геронтологічному аспекті – динаміка двостороннього стійкого дефіциту із низьким спонтанним відновленням.

Регрес симптоматики неврологічного дефіциту і часткове відновлення порушених функцій, які спостерігають після гострого періоду інсульту, не досягають повного відновлення, а в геронтологічному аспекті посилюються у віддалений період після повторного крововиливу.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці способів корекції змін з боку ЦНС у хворих із первинним та повторним ГІ.

Список літератури

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж.П. Хьюстон ; под ред. проф. А.С. Батуева. – М., 1991. – 400 с.
 2. Грінцова О.Є. Вплив глюкоза міну гідрохлориду на виживаність та розвиток неврологічного дефіциту у шурів за умов експериментальної гострої церебральної ішемії / О.Є. Грінцова // Матеріали III Міжнар. наук. конгресу молодих вчених та студентів-медиків. – Тернопіль, 2010. – С. 283.
 3. Дубенко О.Є. Причини і наслідки лакунарних інсультів головного мозку / О.Є. Дубенко, Г.Є. Костровська, С.Л. Костровський // Український неврологічний журнал. – 2007. – №1. – С. 7–10.
 4. Лазарева Е. Влияние программы физической реабилитации на восстановление функции верхней конечности у больных после оперативного лечения геморрагического инсульта / Е. Лазарева, М. Куфтан, И. Жарова // Спортивный вестник Придніпров'я. – 2011. – №3. – С. 110–112.
 5. Кулагин Д.А. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытого поля» / Д.А. Кулагин, В.Н. Федоров // Генетика поведения. – Ленинград : Наука, 1969. – С. 35–42.
 6. Родина В.И. Новый метод оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В.И. Родина, Н.А. Крупина, Г.Н. Крыжановский, Н.Б. Окнина // Высшая нервная деятельность. – 1993. – №43(5). – С. 1006–1017.
 7. Сучасні проблеми біоетики / під ред. Ю.І. Кундієв. – К. : Академперіодика, 2009. – 278 с.
 8. Badjatia N. Intracerebral hemorrhage / N. Badjatia, J. Rosand // *Neurologist*. – 2005. – №11(6). – P. 311–324.
 9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – №123. – 51 p.
 10. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome / E. Guresir, J. Beck, H. Vatter, M. Setzer, et al. // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 63(6). – P. 1088–1093.
- References**
1. Buresh, Ya., Bureshova, O., & H'yuston, Dzh. P. (1991) Metodiki i osnovnye e'ksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Techniques and basic experiments to study the brain and behavior]. A. S. Batuev (Ed). Moscow. [in Russian].
 2. Hrintsova, O. Ye. (2010) Vplyv hliukozaminu hidrokhlorydu na vyzyhvanist ta rozvytok nevrolohichnoho defitsytu u shchuriv za umov eksperymentalnoi hostroi tserebralnoi ishemii [Effect of glucosamine hydrochloride on survival and development of neurological deficit in rats in experimental acute cerebral ischemia]. Proceedings of the 3rd International Scientific Congress of Young Scientists and medical students, (p. 283). Ternopil. [in Ukrainian].
 3. Dubenko, O. Ye., Kostrovskaya, G. Ye., & Kostrovskiy, S. L. (2007) Prychyny i naslidky lakunarnykh insultiv holovnoho mozku [Causes and consequences of lacunar stroke brain]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*, 1, 7–10. [in Ukrainian].
 4. Lazareva, E., Kuftan, M., & Zharova I. (2011) Vliyanie programy fizicheskoy rehabilitatsii na vosstanovlenie funktsii verkhnej konechnosti u bol'nykh posle operativnogo lecheniya gemorragicheskogo insul'ta [Effect of physical rehabilitation program to restore the function of the upper limb in patients after surgical treatment of hemorrhagic stroke]. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*, 3, 110–112. [in Ukrainian].
 5. Kulagin, D. A., & Fedorov, V. N. (1969) *Issledovanie e'mocional'nosti u krys linii Vistar i Krushinskogo-Molodkinoj metodom «otkrytogo polya»* [The study of emotion in Wistar and Krushinsky-Molodkina rats by method of «open field»]. *Genetika povedeniya*, (p. 35–42). Leningrad: Nauka [in Russian].
 6. Rodina, V. I., Krupina, N.A., Kryzhanovskij, G. N., & Oknina, N. B. (1993) Novyj metod ocenki trevozhno-fobicheskikh sostoyanij u krys [New method for assessing anxiety-phobic states in rats]. *Vysshaya nervnaya deyatel'nost'*, 43(5), 1006–1017. [in Russian].
 7. Kundiiev, Yu. I. (Ed). (2009) *Suchasni problemy bioetyky* [Modern Problems of Bioethics]. Kyiv: Akadempriodyka. [in Ukrainian].
 8. Badjatia, N., & Rosand, J. (2005) Intracerebral hemorrhage. *Neurologist*, 11(6), 311–324.
 9. (1986) European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Council of European*. – Strasbourg, 123, 51.
 10. Guresir, E., Beck, J., Vatter, H., Setzer, M., Gerlach, R., Seifert, V., & Raabe, A. (2008) Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery*, 63(6), 1088–1093. doi: 10.1227/01.NEU.0000335170.76722.B9.

Відомості про автора:

Бібікова В.М., викладач каф. патологічної фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
E-mail: fflowerrr@ukr.net.

Надійшла в редакцію 30.10. 2014 р.

УДК 616 – 036.868.37.002 – 036.12] – 071.1(100)

В. Н. Клименко, А. В. Клименко, А. А. Стешенко

Сравнительная оценка и технические аспекты панкреатодигестивных анастомозов при выполнении паренхимосохраняющих операций у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией

Запорожского государственного медицинского университета

Ключевые слова: хронический панкреатит, протоковая гипертензия, хирургическое лечение, панкреатодигестивный анастомоз.

Представлен новый тип панкреатодигестивного соустья в виде изолированного панкреатикоєюнодуоденоанастомоза как завершающий этап паренхимосохраняющей операции – тотальной продольной панкреатиковірсунгдоуденопапілотомії. С целью внедрения в практику изолированного панкреатодигестивного анастомоза паренхимосохраняющие операции выполнены у 71 больного хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией. У больных хроническим панкреатитом требуется физиологическое отведение панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку для обеспечения дуоденального этапа пищеварения. Установлено, что этим требованиям отвечает разработанная и внедренная в клинику изолированная панкреатикоєюнодуоденостомія с эвакуацией панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку. Это свидетельствует, что такой тип операции является альтернативой панкреатодигестивному соустью по Ру, для которого характерен низкий сброс панкреатического сока в тощую кишку, минуя двенадцатиперстную.

Порівняльна оцінка і технічні аспекти панкреатодигестивних анастомозів при виконанні паренхімосберігаючих операцій у хворих на хронічний панкреатит із протоковою гіпертензією

В. М. Клименко, А. В. Клименко, А. О. Стешенко

Представлено новий тип панкреатодигестивного співустя у вигляді ізольованого панкреатикоєюнодуоденоанастомозу як завершальний етап паренхімосберігаючої операції – тотальної поздовжньої панкреатиковірсунгдоуденопапілотомії. З метою впровадження у практику ізольованого панкреатодигестивного анастомозу паренхімосберігаючі операції виконані у 71 хворого на хронічний панкреатит із протоковою гіпертензією. У хворих із цією патологією потрібне фізіологічне відведення панкреатичного соку і жовчі у дванадцятипалу кишку для забезпечення дуоденального етапу травлення. Встановили, що цим вимогам відповідає розроблена і впроваджена у клініку ізольована панкреатикоєюнодуоденостомія з евакуацією панкреатичного соку і жовчі у дванадцятипалу кишку. Це свідчить, що такий тип оперативного втручання є альтернативою панкреатодигестивному співустю за Ру, для якого характерний низький відвід панкреатичного соку в порожнисту кишку в обхід дванадцятипалої.

Ключові слова: хронічний панкреатит, протокова гіпертензія, хірургічне лікування, панкреатодигестивний анастомоз.

Патологія. – 2014. – №3 (32). – С. 51–54

Comparative evaluation and technical aspects of pancreatodigestive anastomoses during parenchyma-preserving operations in patients with chronic pancreatitis with ductal hypertension

V. M. Klimenko, A. V. Klimenko, A. A. Steshenko

Actuality. The paper presents a new type of pancreatodigestive anastomosis in the form of isolated pancreaticojejunoduodenostomosis as the final stage of parenchyma-preserving operation – total longitudinal pancreatowirsungoduodenopapillotomy.

Aim. In order to implement the isolated pancreatodigestive anastomosis in clinical practice we performed the parenchyma-preserving surgery in 71 patients with chronic pancreatitis with ductal hypertension.

Methods and results. It has been studied that patients with this disease need physiological drainage of pancreatic juice and bile into the duodenum for duodenal phase of digestion. It was found that these requirements are met by developed and implemented in practice isolated pancreaticojejunoduodenostomy with evacuation of pancreatic juice and bile into the duodenum.

Conclusion. This indicates that this type of surgery is an alternative to pancreatodigestive anastomosis according to Roux, for which the low drainage of pancreatic juice into jejunum bypassing the duodenum is typical.

Key words: Chronic Pancreatitis, Ductal Hypertension, Surgical Procedures, Pancreaticojejunostomy.

Pathologia. 2014; №3 (32): 51–54

В настоящее время в клинической панкреатологии касательно хронического панкреатита происходит понимание по целому ряду различных аспектов как этиопатогенеза этой патологии, так и тактических подходов, касающихся консервативного и хирургического методов лечения [2,3,5,9].

Прежде всего определена роль панкреатической протоковой гипертензии, являющейся разграничительной

линией между терапевтическим лечением и требованием оперативного вмешательства, своевременное выполнение которого на основе паренхимосохраняющих технологий имеет решающее значение для сохранения функциональной активности поджелудочной железы и улучшения качества жизни [6,7,8,10].

Существующие варианты панкреатодигестивных соустьев в распространенных резекционных и дрениру-

ющих оперативных вмешательствах (операции Бегера, Фрея, Бернский вариант; продольная панкреатоэюностомия по Partington – Rochelle) способствуют отведению панкреатического сока не в двенадцатиперстную кишку, а в тощую, что характеризуется как «синдром низкого сброса».

В то же время эффективность паренхимосохраняющих операций определяется не только устранением панкреатической протоковой гипертензии, а значит и болевого синдрома, но также созданием условий для физиологического пассажа большей части панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, что способствует восстановлению процессов пищеварения. Конструктивно это выражается в создании панкреатикоэюнодуоденоанастомоза на петле тощей кишки по Ру.

С учетом тяжелых функциональных и метаболических нарушений, возникающих до операции у больных при хроническом панкреатите с протоковой гипертензией, разработка оперативных вмешательств с полным восстановлением естественного дуоденального пассажа панкреатического сока и желчи являлась бы исключительно важной составляющей полноценной реабилитации этой группы больных.

Цель работы

Разработать и внедрить в клиническую практику изолированный панкреатикоэюнодуоденоанастомоз с полным физиологическим отведением панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку при выполнении паренхимосохраняющих операций у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией.

Пациенты и методы исследования

В клинике факультетской хирургии оперирован 71 больной хроническим панкреатитом с панкреатической протоковой гипертензией. Мужчин было 62 (87,3%), женщин – 9 (12,7%), средний возраст – 46,4 года. Алкогольный генез хронического панкреатита отмечен у 39 (54,9 %) пациентов, после перенесенного в прошлом панкреатита / панкреонекроза – у 14 (19,7%), билиарный генез – у 2 (2,8%) пациентов, вследствие аномалий развития протоковой системы (pancreas divisum) – у 4 (5,6%), идиопатический – у 12 (16,9%). По клинико-морфологическим критериям (классификация А.А. Шалимова и соавт., 1997) распределение больных фиброзно-дегенеративным хроническим панкреатитом: калькулезный – у 18 (25,4%), псевдотуморозный – у 21 (29,6%), фиброзно-кистозный – у 10 (14,1%), фиброзно-дегенеративный с вовлечением смежных органов и нарушением их функций – у 22 (30,9%). Диаметр вирсунгова протока у всех больных был более 8 мм.

Болевой синдром и различная степень внешнесекреторной недостаточности определялись у всех больных, при этом эндокринные нарушения отмечены у 60,6% из них.

Всем больным проводили компьютерную томографию с внутривенным болюсным контрастированием, ультразвуковое исследование с обязательной доплерографией чревного ствола и спленопортomezентериального веноз-

ного конfluence, фиброэзофагогастродуоденоскопию, рентгеноскопию желудка и двенадцатиперстной кишки, эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию; определяли С-пептид, гликозилированный гемоглобин, эндогенный инсулин, онкомаркер СА 19-9, панкреатическую эластазу-1 кала; интраоперационно взятые срезы поджелудочной железы из области головки, тела и хвоста подвергались гистохимическому и иммуногистохимическому изучению с определением распространенности фиброза, коллагена I, III, IV типов, α -SMA-позитивных звездчатых клеток. Результаты лечения оценивали по разработанным в клинике критериям (хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный), а также с использованием международных опросников EORTC QLQ C30 и EORTC PAN28, оценивающих качество жизни пациентов.

У всех больных (n = 71) выполнен основной этап паренхимосохраняющей операции в виде продольной тотальной панкреатовирсунгодуоденопапиллотомии, при этом у 23 (32,4 %) (основная группа) – завершающим этапом хирургического вмешательства являлось формирование изолированного панкреатикоэюнодуоденоанастомоза (рис. 1) (патент Украины № 92340), у 48 (67,3 %) (группа сравнения) – формировали панкреатикоэюнодуоденоанастомоз по Ру.

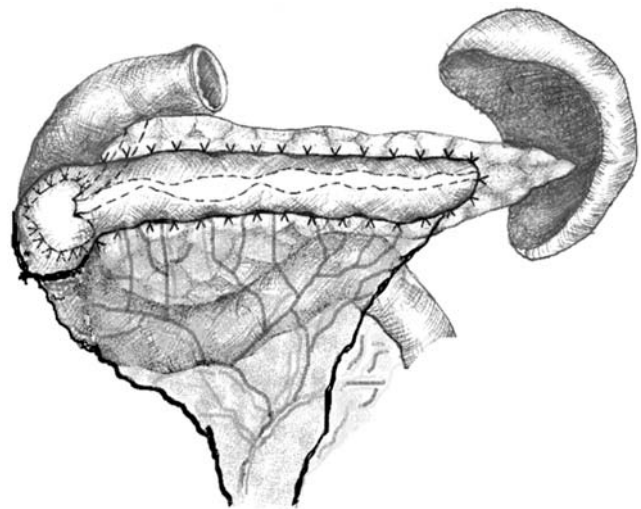


Рис. 1. Схематическое изображение изолированного панкреатикоэюнодуоденоанастомоза.

Результаты и их обсуждение

Морфологические исследования интраоперационных срезов поджелудочной железы, взятых из области головки, тела и хвоста выявили однотипные проявления в этих зонах в виде выраженного перидуктального склероза с очагами иммунноклеточной инфильтрации на фоне большого количества активированных α -SMA-позитивных звездчатых клеток, продуцентов избытка коллагена типов I, III и IV, провоцирующего развитие протоковой гипертензии. На основе этих данных обосновывался отказ от резекционных операций в пользу паренхимосохраняющих, сберегающих остаточный функциональный резерв поджелудочной железы [1,4].

С этой целью в обеих группах больных ($n = 71$) для полного устранения протоковой гипертензии выполняли продольное тотальное рассечение главного панкреатического протока от области хвоста поджелудочной железы через весь массив её тела и головки, включая рассечение устья вирсунгова протока и заднемедиальной стенки двенадцатиперстной кишки. При этом разрез заднемедиальной стенки двенадцатиперстной кишки при антеградном рассечении протока ($n = 52$) не превышал 2 см, а при ретроградном ($n = 19$) был больше и достигал 2,5–3,0 см.

Так как массив увеличенной головки поджелудочной железы во всех случаях ($n = 71$) значительно компресировал интрапанкреатический отдел холедоха с развитием явной билиарной гипертензии (диаметр холедоха превышал 9–12 мм; $n = 63$) и механической желтухи ($n = 8$), то у всех больных произведен разрез устья большого дуоденального сосочка с продолжением его в направлении 3 часов условного циферблата, ликвидируя, таким образом, тубулярный стеноз холедоха. Длина такого разреза достигала 2,0–2,5 см, а критерием достаточности рассечения холедоха было появление его престенотического расширения (конец тубулярного стеноза).

У всех больных после рассечения интрапанкреатической части холедоха под давлением выделялась желчь. Прилегающие концы рассеченных стенок панкреатического и желчного протоков в проксимальном отделе сшивали на протяжении 2,0–2,5 см атравматической рассасывающейся нитью (5/0, 6/0) с формированием «протоковой площадки» перед входом в образованное отверстие заднемедиальной стенки двенадцатиперстной кишки (рис. 2, цв. вкладка 2).

«Протоковая площадка» была своеобразным направляющим элементом для естественного поступления панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку.

С учетом дооперационного обследования, исключавшего нарушение проходимости двенадцатиперстной кишки (декомпенсированный обструктивный стеноз из-за резкого увеличения головки поджелудочной железы вследствие протоковой гипертензии, язвенный стеноз, артериомезентериальная компрессия нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, идиопатический дуоденостеноз и др.), в течение последних 3 лет вместо панкреатодигестивного анастомоза по Ру ($n = 48$) стали выполнять разработанный в клинике изолированный панкреатикоеюнодуоденоанастомоз ($n = 23$) (рис. 3, цв. вкладка 2).

Сегмент петли тощей кишки пересекали в начальном отделе, отводящий конец проводили позадиободно и в изоперистальтическом направлении анастомозировали с тотально рассеченным главным панкреатическим протоком в виде панкреатикоеюнодуоденоанастомоза. Затем на 3–4 см дистальнее дуоденальной части указанного анастомоза тощую кишку вновь пересекали, образуя, таким образом, изолированный панкреатикоеюнодуоденоанастомоз, как бы «протезирующий» переднюю стенку главного панкреатического протока на всем протяжении и восстанавливающий естественный пассаж панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку. Далее восстанавливали непрерывность тощей кишки анастомозом конец в конец или бок в бок.

Обязательно выполняли холецистэктомию, временно наружного дренирования холедоха не требовалось.

В послеоперационном периоде каких-либо осложнений, связанных с формированием изолированного панкреатодигестивного анастомоза, не наблюдали. Характерными были данные рентгенологического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки на протяжении трех лет наблюдения за большими основной группы: практически весь контраст ритмично порционно продвигался по двенадцатиперстной кишке в тощую, незначительная его часть в виде контрастного пятна на несколько минут задерживалась в дуоденальном отверстии панкреатикоеюнодуоденоанастомоза, затем быстро эвакуировалась перистальтической волной изолированного кишечного сегмента этого анастомоза (рис. 4).

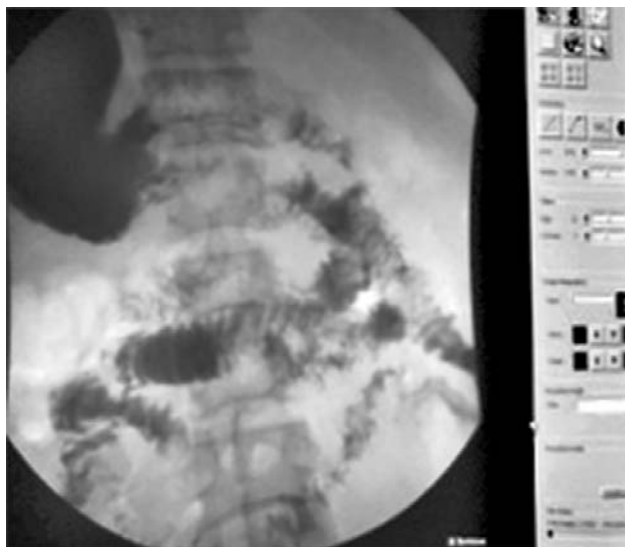


Рис. 4. Контрастное пятно в дуоденальном отверстии анастомоза (рентгенологическое исследование).

При фиброгастродуоденоскопическом исследовании отмечено свободное поступление панкреатического сока и желчи в полость двенадцатиперстной кишки через дуоденальное окно анастомоза. У больных прекратились диспепсические проявления, восстановилась масса тела, нормализовался стул.

В то же время у пациентов с панкреатодигестивным анастомозом по Ру (группа сравнения) наблюдали ряд клинико-рентгенологических проявлений, связанных с конструктивными особенностями такого соустья: более замедленное прохождение контраста в кишечной петле по Ру; контраст, попадавший из полости двенадцатиперстной кишки в анастомоз, эвакуировался по панкреатодигестивному пути, что указывало на преимущественную эвакуацию по этому маршруту также и панкреатического сока, минуя дуоденальный этап пищеварения («синдром низкого сброса»). У 6 (6/48; 12,5%) больных группы сравнения наблюдали клинические проявления синдрома раздраженного кишечника, у 8 (8/48; 16,7%) – эрозивный гастродуоденит с повышенной секреторной деятельностью желудка (рН тела – $1,2 \pm 0,2$; рН антрума – $4,2 \pm 0,4$).

Качество жизни по данным EORTC QLQ C30 и EORTC PAN28 было достоверно лучше в основной группе больных.

Таким образом, изолированный панкреатикоенудо-дуоденоанастомоз является методом выбора при выполнении паренхимосохраняющей операции у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией.

Выводы

Для нормализации функциональных и метаболических нарушений, возникающих у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией, реконструктивный этап паренхимосохраняющей операции должен предусматривать отведение панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку для дуоденального этапа пищеварения.

Панкреатодигестивный анастомоз на петле тощей кишки по Ру в силу конструктивных особенностей имеет ряд существенных функциональных недостатков: низкое отведение большей части панкреатического секрета и желчи в тощую кишку («синдром низкого сброса»);

недостаточная задействованность дуоденального этапа пищеварения.

Паренхимосохраняющая операция у больных хроническим панкреатитом с выполнением изолированного панкреатикоенудо-дуоденоанастомоза (в сравнении с панкреатодигестивным анастомозом на петле тощей кишки по Ру) полностью обеспечивает естественный пассаж панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку, включает, активизирует дуоденальный этап пищеварения и является методом выбора при этой патологии.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении позитивных метаболических и функциональных изменений при включении дуоденального пищеварения на более раннем этапе выполнения паренхимосохраняющих операций у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией.

Список литературы

1. Клинико-морфологические обоснования паренхимосохраняющих операций в хирургии хронического панкреатита / А.В. Клименко, В.Н. Клименко, А.А. Стешенко и др. // *Клінічна хірургія*. – 2012. – №1. – С. 14–18.
 2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин. – Донецк : Лебедь, 2011. – 514 с.
 3. Хирургическое лечение хронического панкреатита / В.М. Копчак, К.В. Копчак, Л.А. Перерва, А.В. Дувалко // *Здоров'я України*. – 2012. – №1(7). – С. 18–19.
 4. Хирургическое лечение хронического панкреатита с протоковой гипертензией без протоковой дилатации / А.В. Клименко, В.Н. Клименко, А.А. Стешенко и др. // *Український журнал хірургії*. – 2013. – №1(20). – С. 20–25.
 5. Хронический панкреатит: мифы и реальность. Современные аспекты фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Б. Москалева ; под ред. И.В. Маева. – М. : Бионика, 2012. – С. 220–229.
 6. Klymenko V. Long-term outcomes and quality of life in patients with chronic pancreatitis (CP) after resection and parenchymapreserving operations / V. Klymenko, A. Klymenko, A. Steshenko // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14. – Issue 3. – S40.
 7. Lyarski S. The relationship between the quality of life, severity of pain and morphological changes in the pancreas in chronic pancreatitis / S. Lyarski // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – Issue 3. – S41.
 8. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms / J.L. Poulsen, S.S. Olesen, L.P. Malver et al. // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19. – Issue 42. – P. 7282–7291.
 9. Long-term Outcomes after Frey's Procedure for Chronic Pancreatitis With an Inflammatory Mass of the Pancreatic Head with Special reference to Locoregional Complications / A. Takayuki, U. Eiji, M. Akira et al. // *J Nippon Med Sch*. – 2013. – Vol. 80(2). – P. 148–154.
 10. Quality of life in patients with chronic pancreatitis: An analysis of results / J.M. Teleki, D.A. Gontsaruyk, T.M. Khristich et al. // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12. – Issue 6. – P. 520.
- #### References
1. Klimentko, A. V., Klimentko, V. N., Steshenko, A. A., Tuman'skij, V. A., & Kovalenko, I. S. (2012). Kliniko-morfologicheskie obosnovaniya parengimosokhranyayuschikh operacij v khirurgii khronicheskogo pankreatita [Clinical and morphological justification of parenchymapreserving operations in surgery of chronic pancreatitis]. *Klinichna khirurgiia*, 1, 14–18. [in Ukrainian].
 2. Gubergric, N. B., & Kazyulin, A. N. (2011). *Metabolicheskaya pankreatologiya [Metabolic Pancreatology]*. Donetsk: Lebed'. [in Ukrainian].
 3. Kopchak, V. M., Kopchak, K. V., Pererva, L. A., & Duvalko, A. V. (2012). Hirurgicheskoe lechenie khronicheskogo pankreatita s protokovoj gipertenziej bez protokovoj dilatacii [Surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Zdorovia Ukrainy*, 1(7), 18–19. [in Ukrainian].
 4. Klymenko, A. V., Klymenko, V. N., Steshenko, A. A., Tuman'skij, V. A., & Kovalenko, I. S. (2013). Hirurgicheskoe lechenie khronicheskogo pankreatita s protokovoj gipertenziej bez protokovoj dilatacii [Surgical treatment of chronic pancreatitis with ductal hypertension without ductal dilatation]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii*, 1(20), 20–25. [in Ukrainian].
 5. Maev, I. V., Kucheryavyj, Yu. A., Moskaleva, A. B. (2012). *Khronicheskij pankreatit: mify ili realnost'. Sovremennye aspekty farmakoterapii gastroenterologicheskikh zabolevanij [Chronic pancreatitis: myth and reality. Modern aspects of pharmacotherapy of gastrointestinal diseases]*. Moscow: Bionika. [in Russian].
 6. Klymenko, V., Klymenko, A., & Steshenko, A. (2014). Long-term outcomes and quality of life in patients with chronic pancreatitis (CP) after resection and parenchymapreserving operations. *Pancreatology*, 14(3), S40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.514>.
 7. Lyarski, S. (2013). The relationship between the quality of life, severity of pain and morphological changes in the pancreas in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 13(3), S41.
 8. Poulsen, J. L., Olesen, S. S., Malver, L. P., Frøkjær, J. B., & Drewes, A. M. (2013). Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol*. 14(19), 7282–7291. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7282.
 9. Takayuki, A., Eiji, U., Akira, M., Yoichi, K., Satoshi, M., & Tadashi, K. (2013). Long-term Outcomes after Frey's Procedure for Chronic Pancreatitis With an Inflammatory Mass of the Pancreatic Head with Special reference to Locoregional Complications. *J Nippon Med Sch*, 80(2), 48–154.
 10. Teleki, J. M., Gontsaruyk, D. A., Khristich, T. M., & Olinyk, O. J. (2012). Quality of life in patients with chronic pancreatitis: An analysis of results. *Pancreatology*, 12(6), 520.

Сведения об авторах:

Клименко В. Н., д. мед. н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.
Клименко А. В., к. мед. н., доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.
Стешенко А. А., аспирант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: stesh20041@yandex.ru.

Надійшла в редакцію 18.11. 2014 р.

В. А. Туманский^{1,2}, А. В. Евсеев¹

Сравнительная оценка экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, Ki-67 и E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

¹Запорожский государственный медицинский университет²Институт клинической патологии человека, г. Запорожье**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, рецепторы факторов роста.

С целью определения уровней экспрессии молекул ростовых рецепторов семейства ErbB и прогностических маркеров рака проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного и послеоперационного материала 120 больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Определена позитивная экспрессия EGFR опухолевыми клетками 87,5% больных протоковой аденокарциномой, одновременно 77,5% таких больных имели негативный, а 13,33% пациентов – сомнительный HER-статус. Экспрессия Ki-67 клетками протокового рака установлена у 74,17% больных, при этом наблюдались различия в экспрессии данного маркера в пределах одной опухоли. Снижение экспрессии E-кадгерина отмечено у 28,33% больных протоковой аденокарциномой, оно было достоверно более выраженным в участках инвазии опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки. У больных протоковой аденокарциномой отмечена прямая средней силы корреляционная связь между уровнями экспрессии клетками опухоли EGFR и HER-2/neu, EGFR и Ki-67, Ki-67 и HER-2/neu, обратная сильная связь между уровнем экспрессии EGFR и E-кадгерина, обратная средней силы связь между уровнем экспрессии HER-2/neu и E-кадгерина, а между уровнем экспрессии Ki-67 и E-кадгерина установлена обратная слабая связь.

Порівняльне оцінювання експресії ростових рецепторів сімейства ErbB, Ki-67 та E-кадгерину клітинами протокової аденокарциноми підшлункової залози

В. О. Туманський, А. В. Євсєєв

З метою визначення рівнів експресії молекул ростових рецепторів сімейства ErbB і прогностичних маркерів раку здійснили імуногістохімічне дослідження біопсійного і післяопераційного матеріалу 120 хворих на протокову аденокарциному підшлункової залози. Визначили позитивну експресію EGFR пухлинними клітинами 87,5% хворих на протокову аденокарциному, одночасно 77,5% таких хворих мали негативний, а 13,33% пацієнтів – сумнівний HER-статус. Експресія Ki-67 клітинами протокового раку відзначена у 74,17% хворих, при цьому спостерігали відмінності в експресії цього маркера в межах однієї пухлини. Зниження експресії E-кадгерину встановили у 28,33% хворих на протокову аденокарциному, воно було вірогідно більш виразним у ділянках інвазії пухлини у стінку дванадцятипалої кишки. У хворих на протокову аденокарциному відзначений прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями експресії клітинами пухлини EGFR і HER-2/neu, EGFR і Ki-67, Ki-67 і HER-2/neu, зворотний сильний зв'язок між рівнем експресії EGFR і E-кадгерину, зворотний середньої сили зв'язок між рівнем експресії HER-2/neu і E-кадгерину, а між рівнем експресії Ki-67 і E-кадгерину встановлений зворотний слабкий зв'язок.

Ключові слова: рак підшлункової залози, рецептори факторів росту.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 55–59

Comparative estimation of ErbB family growth receptors, Ki-67 and E-cadherin expression in pancreatic ductal adenocarcinoma cells

V. A. Tumanskiy, A. V. Evseyev

Aim. In immunohistochemical research of biopsy and postoperative material of 120 patients with the pancreatic ductal adenocarcinoma the levels of growth receptors of ErbB family and cancer prognostic markers expression were determined.

Methods and results. Positive expression of EGFR by the tumour cells is determined in 87,5% of patients with ductal adenocarcinoma, simultaneously 77,5% of such patients had negative, and 13,33% of patients – doubtful HER-status. Expression of Ki-67 in ductal carcinoma cells was found in 74,17% of patients, there were distinctions in expression of this marker within one tumour. The decline of expression of E-cadherin was marked in 28,33% of patients with ductal adenocarcinoma, it was significantly more expressed in the areas of tumour invasion into the wall of duodenum.

Conclusion. In patients with ductal adenocarcinoma direct correlation of medium strength between the levels of EGFR and HER-2/neu, EGFR and Ki-67, Ki-67 and HER-2/neu expression by the tumour cells is marked, inverse strong correlation between the level of EGFR and E-cadherin expression, inverse correlation of medium strength between the level of expression of HER-2/neu and E-cadherin, and between the level of Ki-67 and E-cadherin expression there is weak inverse correlation.

Key words: Pancreatic Cancer, Growth Factor Receptors.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 55–59

Современная патоморфологическая диагностика опухолей требует не только верификации гистологического варианта и степени дифференцировки злокачественного новообразования, но также оценки прогноза течения болезни и возможности назначения таргетной терапии. В этом отношении чрезвычайно важ-

ным является определение не только иммунофенотипа рака, но и профиля иммуногистохимической экспрессии его прогностических маркеров. К числу последних относятся маркеры пролиферации, апоптоза, различные онкопротеины, молекулы ростовых рецепторов и межклеточной адгезии.

К семейству ростовых рецепторов ErbB принадлежат рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и группа человеческих эпидермальных рецепторов (HER) – HER-2/neu, HER-3, HER-4. Все рецепторы этого семейства являются трансмембранными белками и содержат два участка, богатых цистеином в экстрацеллюлярном домене и тирозинкиназный домен в цитоплазматическом фрагменте [4,6]. EGFR или рецептор эпидермального фактора роста 1 (ErbB-1) – трансмембранный гликопротеин, который определяется в нормальных тканях человека, а также экспрессируется в опухолевых клетках у 30–95% больных раком поджелудочной железы (ПЖ) [6]. EGFR – белок массой 170 кДа, состоит из внеклеточной площадки, гидрофобного трансмембранного домена и внутриклеточного терминала С с тирозинкиназной активностью. Связывание лиганда с внеклеточным участком EGFR приводит к его активации, что вызывает гомо- или гетеродимеризацию рецепторов и активирует пути передачи сигнала в ядро клетки. EGFR играет роль в клеточной пролиферации, адгезии (через регуляцию E-кадгерина), влияет на ангиогенез и способность опухоли к инвазии. Ген *c-erbB-2*, ответственный за синтез белка HER-2/neu, локализуется на хромосоме 17q21.2, и при его амплификации происходит сверхэкспрессия белка HER-2/neu, которая наблюдается во многих солидных новообразованиях, включая рак молочной железы, яичников, толстой кишки, легкого, слюнных желез. В исследованиях Bruckner H.W. et al. (2005) была показана сверхэкспрессия HER-2/neu при раке поджелудочной железы и положительная корреляция возрастания экспрессии этого маркера в панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) в зависимости от её степени [1].

В литературе имеются противоречивые данные о прогностической роли рецепторов эпидермальных факторов роста семейства ErbB у больных протоковой аденокарциномой (ПА) ПЖ.

Цель работы

Определение уровня экспрессии клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы ростовых рецепторов EGFR и HER-2/neu, Ki-67 и E-кадгерина, а также взаимосвязей между ними.

Материалы и методы исследования

Патогистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проведены на биопсийном и послеоперационном материале 120 пациентов в возрасте от 51 до 68 лет, больных ПА ПЖ. Кусочки ткани из опухоли фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. При микроскопии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон и Масон-триколор, определяли гистологический вариант и степень дифференцировки ПА ПЖ, наличие периневральной инвазии, анализировали глубину и распространенность инвазии опухоли в ткань ПЖ и соседние органы.

ИГХ исследование проводили по стандартной методике [3] с использованием первичных антител против EGFR, Clone SP9 (NeoMarkers, США), *c-erbB-2*

Oncoprotein (HER-2/neu), Polyclonal rabbit (Diagnostic BioSystems, США), Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 и E-Cadherin, Clone NCH-38 (DAKO, США). Для этого парафиновые срезы помещали на адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus (Menzel-Gläser, ФРГ), после депарафинации и высокотемпературной демаскировки антигенов в Трис-ЭДТА буфере с pH=9 проводили инкубацию с первичными антителами согласно рекомендациям фирмы-производителя и визуализацию ИГХ-реакции с помощью системы детекции EnVision FLEX с диаминобензидином (DAKO, США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в балзам. Оценку результатов ИГХ-реакции проводили в микроскопе AxioPlan 2 (Carl Zeiss, ФРГ) с фотодокументацией цифровой фотокамерой Camedia C5060WZ (Olympus, Япония).

Мембранную экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста EGFR и HER-2/neu оценивали с использованием балльной шкалы, разработанной компанией DAKO и одобренной USFDA, в которой 0 – полное отсутствие продукта реакции или выявление его на мембранах менее чем 10% клеток опухоли, (+) – незначительное количество продукта реакции на части мембраны более чем 10% клеток опухоли, (++) – умеренное количество продукта реакции на мембранах более чем 10% клеток опухоли, (+++) – наличие ярко выраженного продукта реакции на протяжении всей мембраны более чем 10% клеток опухоли. Микроскопическую оценку проводили с использованием объектива 10x и лишь в пограничных случаях (+/++) – объектива 20x. Пролиферативную активность панкреатических клеток определяли по ядерной экспрессии Ki-67, которую оценивали полуколичественным методом в баллах по B. Risberg et al. (2002): 0 баллов = 0–5% клеток с иммунопозитивными ядрами, 1 балл = 6–25%, 2 балла = 26–50%, 3 балла = 51–75%, 4 балла = 76–100% клеток с иммунопозитивными ядрами. При этом 0 и 1 балл соответствует низкому уровню экспрессии Ki-67, 2 и 3 балла – умеренному, а 4 балла – высокому уровню экспрессии этого маркера клеточной пролиферации. Оценку межклеточной адгезии по мембранной экспрессии E-кадгерина проводили полуколичественным методом в баллах по R. Colvin et al. (1995): 0 баллов – полное отсутствие экспрессии, 1 балл = <10% иммунопозитивных клеток опухоли, 2 балла = 11–50%, 3 балла = 51–100% иммунопозитивных опухолевых клеток.

Результаты исследования статистически обрабатывали при помощи статистического пакета «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку репрезентативности среднего значения (m), рассчитывали 95% доверительный интервал среднего значения. Корреляционную связь определяли с расчетом коэффициента Пирсона (для непараметрических данных). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Патогистологические исследования показали, что в ПА ПЖ обнаруживается несколько гистоархитектонических компартментов: злокачественные протокоподобные (дуктулярные) структуры, заключенные в десмопластическую строму; железистые, тубулярные, папиллярные и решетчатые структуры; плоскоклеточные, веретенклеточные или анапластические солидные пласты, гнезда и очаги опухолевых клеток. В соответствии с международной классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2000 г.), дуктулярные, железистые, тубулярные, папиллярные и решетчатые структуры типичны для высоко- и умереннодифференцированных ПА, в то время как солидные пласты и гнезда уплощенных, веретенообразных и анапластических опухолевых клеток характерны для низкодифференцированных ПА [9]. В исследованном нами биопсийном и операционном материале ПЖ в ПА наиболее часто определяется дуктулярный и железистый компартменты в большом количестве десмопластической стромы (рис. 1, цв. вкладка 1).

При ИГХ анализе установлено, что мембранная экспрессия EGFR определяется в нормальных (дифференцированных) клетках панкреатических протоков и в опухолевых клетках злокачественных протокоподобных, железистых, тубулярных и папиллярных структур ПА ПЖ. Позитивное иммуноокрашивание EGFR клеток ПА ПЖ установлено у 87,5% больных. При этом у 15,83% пациентов экспрессия EGFR отмечена на части мембраны незначительного количества опухолевых клеток (+), у 44,17% больных – умеренный уровень экспрессии этого маркера (++) , у 27,5% пациентов – высокий уровень экспрессии EGFR раковыми клетками ПА ПЖ (+++). Таким образом, выраженная экспрессия (+++/+++) данного рецептора отмечена в 71,67% случаев ПА ПЖ, которые расценены как EGFR-позитивные; у 28,33% больных уровень экспрессии этого маркера в опухоли был оценен как низкий (0/+), и такие случаи считали EGFR-негативными.

Известно, что HER-2/neu – тирозинкиназный трансмембранный рецептор из семейства ErbB, состоящий из четырех функционально связанных рецепторных молекул, играющих важную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, апоптозе. Под действием лигандов HER-2/neu образует гетеродимеры с другими рецепторами данного семейства и регулирует работу соответствующих сигнальных каскадов [8]. HER-2/neu экспрессируется в небольшом количестве и в клетках нормальных тканей, но в процессе злокачественного роста происходит его гиперэкспрессия и/или амплификация кодирующего его гена c-erbB-2, что доказывается только специальными методами исследования (ISH – гибридизацией *in situ*) [4]. Другие исследователи установили, что онкопротеин c-erbB-2 определяется в 17–58% случаев ПА ПЖ [7]; E. Tsiambas et al. указывают на сверхэкспрессию этого маркера в 20% случаев инвазивного рака ПЖ [5].

Установлено, что в ПА ПЖ характерная экспрессия HER-2/neu определяется на плазматической мембране опухолевых клеток злокачественных протокоподобных и железистых структур (рис. 2, цв. вкладка 1); в высокодифференцированных ПА специфическое HER-2/neu-иммунопозитивное окрашивание также выявляется на мембранах апикальной поверхности опухолевых клеток, выстилающих протокоподобные структуры. В то же время в солидноклеточных участках панкреатической ПА HER-2/neu-позитивные опухолевые клетки не определяются. При оценке результатов экспрессии онкопротеина HER2/neu мы учитывали только мембранное окрашивание и не принимали во внимание цитоплазматическое окрашивание, которое может быть связано как с ошибками подготовки материала или постановки реакции, так и с нарушением процессов транспорта и формирования рецепторов на плазматической мембране опухолевых клеток.

HER-статус, оцененный как 0 и +, считается негативным, т.е. сверхэкспрессия белка HER-2/neu и амплификация гена c-erbB-2 отсутствуют. HER-статус, оцененный как «+++», является позитивным, т.е. гиперэкспрессия белка и амплификация гена имеются. При HER-статусе «++» (сомнительный) по экспрессии белка на основании ИГХ реакции нельзя уверенно судить об амплификации гена, поэтому в соответствии с международным консенсусом для подтверждения HER-позитивного статуса опухоли требуется исследование, прямо определяющее наличие или отсутствие амплификации – ISH. В нашем исследовании позитивное иммуноокрашивание HER-2/neu клеток ПА ПЖ отметили у 9,17% (+++) и 13,33% (++) больных, HER-статус которых расценен как позитивный и сомнительный соответственно. При этом у 25,83% пациентов экспрессия определена в незначительном количестве на части плазмолеммы более 10% опухолевых клеток (+), у 51,67% больных позитивное иммуноокрашивание клеток опухоли отсутствует либо отмечено на мембранах менее чем 10% клеток опухоли (0), и такие случаи считали HER-негативными.

В ИГХ исследованиях выяснено, что экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 определяется в клетках всех компартментов ПА ПЖ у 74,17% больных. Паттерн распределения иммунопозитивных клеток в разных участках мог значительно отличаться в пределах одной и той же опухоли в зависимости от её гистоархитектонического компонента. Так, для злокачественных дуктулярных структур в обильной десмопластической строме характерен наиболее низкий индекс клеточной пролиферации ($0,88 \pm 0,06$); пролиферативная активность клеток железистых, тубулярных и папиллярных структур была достоверно выше ($1,96 \pm 0,24$, $p < 0,05$), а наибольший уровень клеточной пролиферации отмечен в солидноклеточных участках опухоли ($3,12 \pm 0,42$) (рис. 3, цв. вкладка 1). В нашем исследовании у 57,5% больных отмечен низкий уровень экспрессии Ki-67 клетками ПА ПЖ ($0,55 \pm 0,50$ балла), у 40,83% – умеренный уровень экспрессии ($2,45 \pm 0,50$ балла), в 2 случаях (1,67%) –

Корреляционные взаимосвязи между уровнями экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, показателями клеточной пролиферации и межклеточной адгезии в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы

Характеристика уровня экспрессии	Ростовые рецепторы		Прогностические маркеры	
	EGFR (A)	HER-2/neu (B)	Ki-67 (C)	E-cadherin (D)
Средний уровень экспрессии, баллы	1,87±0,96	0,8±0,69	1,38±1,11	2,56±0,78
р	<0,05			
r_{A-B}	+0,48			
r_{A-C}	+0,42			
r_{A-D}	-0,79			
r_{B-C}				+0,32
r_{B-D}				-0,56
r_{C-D}				-0,29

высокий уровень экспрессии Ki-67 клетками ПА ПЖ (4 балла). Ki-67-позитивные клетки распределялись в структурах опухоли мозаично, их количество варьировало в различных опухолевых компонентах. Статистически достоверного увеличения индекса клеточной пролиферации в инвазивном компоненте опухоли мы не установили.

E-кадгерин (эпителиальный) – представитель семейства трансмембранных гликопротеинов – посредников межклеточной адгезии, играющих ключевую роль в обеспечении целостности и полярности эпителия [2]. По результатам проведенных ИГХ исследований, экспрессия E-кадгерина отмечается у 98,33% больных ПА ПЖ. Нормальная экспрессия E-кадгерина в клетке ограничена мембраной, паттерн иммуноокрашивания резко очерченный. Наличие сохранной экспрессии этого маркера опухолевыми клетками (более 50% иммунопозитивных клеток – 3 балла) определяется у 71,67% больных, сниженный уровень экспрессии E-кадгерина (1,44±0,61 балла) обнаруживается у 28,33% больных (0, 1 и 2 балла в 2, 15 и 17 случаях соответственно). Снижение интенсивности мембранного окрашивания по сравнению с нормальным или полное его отсутствие свидетельствует об ослаблении межклеточной адгезии и потенциальной способности таких клеток к инвазии и метастазированию. Статистически достоверное снижение уровня экспрессии E-кадгерина в злокачественных эпителиальных структурах ПА по сравнению с основной тканью опухоли в ПЖ (1,28±0,53 и 2,44±0,52 балла соответственно, $p < 0,05$) установили в зоне инвазии опухоли в стенке двенадцатиперстной кишки. ИГХ исследование разных участков опухоли в поджелудочной железе не выявило статистически достоверных различий между экспрессией E-кадгерина в основной ткани первичной опухоли, в участках ее удаленного инвазивного роста в поджелудочной железе и в зонах ее периневральной инвазии на территории ПЖ (рис. 4, цв. вкладка 1).

Корреляционный анализ (табл. 1) показал, что у больных ПА ПЖ определяется прямая средней силы

связь между уровнем экспрессии клетками опухоли EGFR и HER-2/neu, EGFR и Ki-67 (коэффициент Пирсона $r = +0,48$ и $+0,42$ соответственно). Между уровнем экспрессии EGFR и E-кадгерина клетками протокового рака определяется обратная сильная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,79$), а между уровнем экспрессии HER-2/neu и E-кадгерина – обратная средней силы связь (коэффициент Пирсона $r = -0,56$), что отражает потенциальные возможности раковых клеток к инвазии и метастазированию вследствие снижения уровня межклеточной адгезии при сверхэкспрессии рецепторов ростовых факторов.

Между уровнем экспрессии клетками опухоли Ki-67 и HER-2/neu определяется прямая средней силы связь (коэффициент Пирсона $r = +0,32$), а между уровнем экспрессии Ki-67 и E-кадгерина – обратная слабая связь (коэффициент Пирсона $r = -0,29$).

Выводы

1. У 87,5% больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы отмечена мембранная экспрессия EGFR опухолевыми клетками; высокий уровень экспрессии EGFR клетками опухоли установлен у 27,5% пациентов, умеренный уровень экспрессии этого маркера – у 44,17% больных, низкий уровень экспрессии EGFR клетками протокового рака поджелудочной железы – у 15,83% пациентов.

2. У 9,17% больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы отмечена позитивная мембранная экспрессия HER-2/neu клетками протокового рака, у 77,5% больных HER-статус опухоли был негативным, у 13,33% пациентов HER-статус был расценен как сомнительный, требующий дополнительного проведения *in situ* гибридизации.

3. Неравномерно выраженная в разных участках опухоли ядерная экспрессия Ki-67 клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы отмечена у 74,17% больных: у 57,5% пациентов определен низкий уровень экспрессии этого маркера клетками протокового рака, у 40,83% – умеренный уровень экспрессии, у 1,67% – высокий уровень экспрессии Ki-67 опухолевыми клетками протоковой карциномы.

4. Экспрессия E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы определена у 98,33% больных; наличие экспрессии этого маркера более чем в 50% опухолевых клеток установлено у 71,67% пациентов, у 28,33% больных отмечена сниженная экспрессия E-кадгерина, составляющая $1,44 \pm 0,61$ балла. Статистически достоверно пониженный уровень межклеточной адгезии определен в участках инвазии опухоли в стенке двенадцатиперстной кишки в сравнении с первичной опухолью в поджелудочной железе ($1,28 \pm 0,53$ и $2,44 \pm 0,52$ балла соответственно, $p < 0,05$).

5. У больных протоковой аденокарциномой отмечена прямая средней силы корреляционная связь между уровнями экспрессии клетками опухоли EGFR и HER-2/neu, EGFR и Ki-67, Ki-67 и HER-2/neu (коэффициент Пирсона $r = +0,48$, $+0,42$ и $+0,32$ соответственно). Между уровнем экспрессии EGFR и E-кадгерина определена обратная сильная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,79$), между уровнем экспрессии HER-2/neu и E-кадгерина – обратная средней силы связь (коэффициент Пирсона $r = -0,56$), а между уровнем экспрессии Ki-67 и E-кадгерина – обратная слабая связь (коэффициент Пирсона $r = -0,29$).

Список литературы

1. Bruckner H.W. Bevacizumab as treatment for chemotherapy-resistant pancreatic cancer / H.W. Bruckner, V.R. Hrecorovich, H.S. Sawhney // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 3637–3639.
2. Chetty R. Nuclear E-cadherin immunorexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology / R. Chetty, S. Serra // *Adv. Anat. Pathol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 234–240.
3. Dabbs D.J. *Diagnostic Immunohistochemistry* / D.J. Dabbs. – 3rd ed. – New York : Ch. Livingstone, 2010. – 941 p.
4. HER2 testing: a review of detection methodologies and their clinical performance / J. Laudadio, D.I. Quigley, R. Tubbs, D.J. Wolff // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2007. – Vol. 7. – №1. – P. 53–64.
5. HER2/neu expression and gene alterations in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparative immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization study based on tissue microarrays and computerized image analysis / E. Tsiambas, A. Karameris, C. Dervenis et al. // *Journal Of Pancreas.* – 2006. – Vol. 7. – №3. – P. 283–294.
6. Oliveira-Cunha M. Epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer / M. Oliveira-Cunha, W.G. Newman, A.K. Siriwardena // *Cancers.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1513–1526.
7. *Pancreatic Cancer* / eds. J.P. Neoptolemos, R. Urrutia, J.L. Abbruzzese, M.W. Büchler. – Springer Science+Business Media, LLC, 2010. – 1390 p.
8. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy / S. Ménard, P. Casalini, M. Campiglio et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2005. – Vol. 61. – №23. – P. 2965–2978.
9. *Tumours of the exocrine pancreas* / G. Klöppel, R.H. Hruban, D.S. Longnecker et al. // *World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* / S. Hamilton, L.A. Aaltonen (eds.). – Lyon : IARC Press, 2000. – P. 219–305.

References

1. Bruckner, H. W., Hrecorovich, V. R., & Sawhney, H. S. (2005). Bevacizumab as treatment for chemotherapy-resistant pancreatic cancer. *Anticancer Res.*, 25, 3637–3639.
2. Chetty, R., & Serra, S. (2008). Nuclear E-cadherin immunorexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology. *Adv. Anat. Pathol.*, 15, 234–240.
3. Dabbs, D. J. (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry* (3rd ed.). New York: Ch. Livingstone.
4. Laudadio, J., Quigley, D. I., Tubbs, R., & Wolff, D. J. (2007). HER2 testing: a review of detection methodologies and their clinical performance. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 7(1), 53–64.
5. Tsiambas, E., Karameris, A., Dervenis, C., Lazaris, A.C., Giannakou, N., Gerontopoulos, K., & Patsouris, E. (2006). HER2/neu expression and gene alterations in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparative immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization study based on tissue microarrays and computerized image analysis. *Journal Of Pancreas*, 7(3), 283–294.
6. Oliveira-Cunha, M., Newman, W. G., & Siriwardena, A. K. (2011). Epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer. *Cancers*, 3, 1513–1526.
7. Neoptolemos, J. P., Urrutia, R., Abbruzzese, J. L., & Büchler, M. W. (eds.). (2010). *Pancreatic Cancer*. Springer Science+Business Media, LLC.
8. Ménard, S., Casalini, P., Campiglio, M., Pupa, S.M., & Tagliabue, E. (2005). Role of HER2/neu in tumor progression and therapy. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005, 61(23), 2965–2978.
9. Klöppel, G., Hruban, R.H., Longnecker, D.S., et al. (2000) *Tumours of the exocrine pancreas*. Hamilton, S., Aaltonen, L.A. (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. (p. 219–305). Lyon: IARC Press.

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека.

Евсеев А. В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: evseevanton@ukr.net.

Надійшла в редакцію 29.10. 2014 р.

О. В. Хмара¹, О. О. Дядик²

Імуногістохімічні особливості деяких складових сполучної тканини нирок при мезангіокапілярному гломерулонефриті І типу та дифузному вовчаковому гломерулонефриті

¹ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України», м. Донецьк,²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ**Ключові слова:** мезангіокапілярний гломерулонефрит І типу, вовчаковий нефрит, імуногістохімія.

З метою вивчення деяких складових та особливостей сполучної тканини в біоптатах нирок здійснили дослідження у хворих на мезангіокапілярний гломерулонефрит І типу та дифузний вовчаковий гломерулонефрит на підставі прижиттєвого морфологічного дослідження з використанням імуногістохімічних методів із залученням морфометричної обробки матеріалу та статистичних методів дослідження. Виявили особливості вмісту віментину та гладком'язового актину у гломерулярному і тубуло-інтерстиційному апараті нирок при цих двох патологіях для поліпшення диференційної діагностики та прогнозу захворювання.

Иммуногистохимические особенности некоторых компонентов соединительной ткани почек при мезангиокапиллярном гломерулонефрите I типа и диффузном волчаночном гломерулонефрите

Е. В. Хмара, Е. А. Дядык

С целью изучения состава и особенностей соединительной ткани в биоптатах почек провели исследования больных с мезангиокапиллярным гломерулонефритом I типа и диффузным волчаночным гломерулонефритом на основании прижизненного морфологического исследования с использованием иммуногистохимического, морфометрического исследования материала с применением статистических методов. Установлены особенности наличия виментина и гладкомышечного актина в гломерулярном и тубуло-интерстициальном аппарате почек при этих патологиях для оптимизации дифференциального диагноза и прогноза заболевания.

Ключевые слова: мезангиокапиллярный гломерулонефрит I типа, волчаночный нефрит, иммуногистохимия.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 60–63

Immunohistochemical features of some connective tissue components of kidney in mesangiocapillary glomerulonephritis type I and diffuse lupus glomerulonephritis

O. V. Khmara, O. O. Dyadyk

Aim. To study immunohistochemical features of some connective tissue components of kidney in mesangiocapillary glomerulonephritis type I and diffuse lupus glomerulonephritis.

Methods and results. The features of some components of connective tissue in kidney biopsies of patients with mesangiocapillary glomerulonephritis type I and diffuse lupus glomerulonephritis were studied using immunohistochemical, morphometrical and statistical methods of data analysis.

Conclusion. The peculiarities of vimentin and smooth muscle actin distribution in the glomerular and tubular-interstitial apparatus of kidney during these two conditions were identified that can be used for facilitation of differential diagnostic optimization and prognosis of the disease.

Key words: Mesangiocapillary Glomerulonephritis, Lupus Nephritis, Immunohistochemistry.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 60–63

Гломерулонефрит (ГН) – мультифакторне імуноопосередковане запалення нирок з ініціальним ураженням клубочкового апарату з втягненням надалі в патологічний процес усіх структур нефрона з тенденцією до прогресування та переходом у нефросклероз і ниркову недостатність.

Прижиттєве морфологічне дослідження нирок (ПМДН) розглядається сьогодні як необхідна складова та «золотий стандарт» діагностики різних форм гломерулонефритів, визначення прогнозу захворювання, а також вибору всебічно обґрунтованих методів їх лікування [5, 6]. Інтерпретація даних вивчення ниркових біоптатів часто супроводжується чималими труднощами й потребує поряд із рутинними методами світлової мікроскопії застосування сучасних методів діагностики: імуногістохімічного дослідження (ІГХД) біоптатів [1,4,5,8,9].

До найбільш тяжких і найчастіших форм ГН належать первинний мезангіокапілярний ГН та ГН при системному червоному вовчаку (СЧВ) – вовчаковий гломерулонефрит (ВГН) [2,3,6,7].

Мезангіокапілярний гломерулонефрит (МКГН) І типу та дифузний вовчаковий гломерулонефрит (ДВГН) (за класифікацією 2003 р. – IV клас) мають схожі клінічні та морфологічні прояви й на початку захворювання диференційна діагностика є доволі складним завданням і неможлива без застосування ПМДН.

Одним із найважливіших факторів несприятливого прогнозу перебігу ГН є прогресування фіброзу гломерулярного та тубуло-інтерстиційного компонентів ниркової тканини.

Мета роботи

Визначення особливостей розподілу в нирках віментин-позитивних і α -SMA-позитивних складових сполуч-

ної тканини при мезангіокапілярному гломерулонефриті I типу та дифузному вовчаковому гломерулонефриті для удосконалення їхньої прижиттєвої диференційної діагностики.

Матеріали і методи дослідження

ІГХД проведено у 18 пацієнтів із МКГН I типу та 14 з ДВГН на підставі ПМДН. Дослідження виконали на парафінових зрізах. Як маркери використовували моноклональні антитіла до віментину та α -SMA. Надалі здійснили морфометричне опрацювання даних за допомогою програми AnalySIS Pro 3.2 (фірма виробник «Soft Imaging», ФРГ) на мікроскопі Olympus AX (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50. У кожному випадку ІГХД із описаними маркерами досліджували у 30 полях зору при збільшенні 200. Для підрахунку середньої кількості позитивних клітин у клубочках, інтерстиції на віментин та актин визначали площу кожного поля зору, виконували кількісний підрахунок позитивно забарвлених клітин (коричневе забарвлення), обчислювали середню кількість клітин на одиницю площі. Для підрахунку питомої ваги віментин- та актин-позитивних клітин в інтерстиції виділяли зони дослідження («зона інтересу»), далі надавали поріг кольорової чутливості для виділення позитивно забарвлених клітин, після чого за допомогою інструмента «Виділення за кольором» визначали площу «зони інтересу» та позитивно забарвлених ділянок (коричневе забарвлення), обчислюючи питому вагу (відсоток) позитивно забарвлених клітин.

Для кількісного аналізу даних, що отримали під час дослідження, використали методи біостатистики. Розрахунки здійснювали з використанням пакетів статистичного аналізу MedStat (Ю.Є.Лях, В.Г.Гур'янов, 2004) і «MedCalc» (MedCalc Software bvba, 2012).

Для аналізу кількісних ознак розраховували значення середнього арифметичного (\bar{X}) і стандартної похибки (m), для якісних ознак наведена частота прояву ознаки (%) та її стандартна похибка (m%) [7].

При порівнянні кількісних показників використали параметричні (у випадку нормального закону розподілу) або непараметричні (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) критерії [7], для якісних

показників – критерій χ^2 [7]. Кореляційний зв'язок між ознаками виявили за методом кореляційного аналізу [7], також розраховували показник рангової кореляції Спірмена, ρ .

Результати та їх обговорення

У всіх спостереженнях як при МКГН I типу, так і при ДВГН мав місце інтерстиційний фіброз і гломерулосклероз різного ступеня виразності та поширеності. Враховуючи прогностичне значення для перебігу та особливостей патогенетичної терапії як гломерулосклерозу, так і інтерстиційного фіброзу, дослідили деякі компоненти сполучної тканини. У цій роботі наведені дані щодо імуногістохімічних особливостей маркерів гладком'язових структур і сполучної тканини, котрі свідчать про появу мікрофіламентів, що експресуються міофібробластами та знаходяться у ділянках ушкодження епітелію та залучаються до розвитку фіброзу в різних ниркових структурах. Взаємодія факторів, що впливають на активацію фіброзу, щільно пов'язані з феноменом епітеліально-мезенхімальної трансдиференціювання, коли епітеліальні клітини стають колаген-продукуючими та сприяють надалі розвитку фіброзу [7,8,9].

Крім напівкількісного оцінювання даних ІГХД для об'єктивізації результату, здійснили морфометричне дослідження (табл. 1).

При вивченні експресії віментину у гломерулярному апараті кількість позитивно забарвлених клітин при МКГН I типу (рис. 1, кольор. вкладка 2) становила $975,8 \pm 116,8$ на mm^2 , а при ДВГН – $817,5 \pm 94$ на mm^2 , ($p > 0,05$). Питома вага – $16,6 \pm 3,7\%$ та $10,2 \pm 3,2\%$ відповідно, різниця при цьому статистично значуща ($p < 0,05$). При оцінюванні експресії α -SMA у клубочковому апараті відзначили незначну відмінність між МКГН I типу та ДВГН. Так, при ДВГН кількість позитивно забарвлених клітин була трохи вища ($769,1 \pm 124,8$ на mm^2), ніж при МКГН I типу – $706,5 \pm 112,4$ на mm^2 , $11,6 \pm 4,4\%$ та $7,9 \pm 1,4\%$ відповідно (рис. 2, кольор. вкладка 2). Але результати статистичного дослідження показали, що ця різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Інтерстиційний фіброз встановили в усіх випадках,

Таблиця 1

Морфометрична характеристика деяких складових сполучної тканини при дифузному вовчаковому гломерулонефриті та мезангіокапілярному гломерулонефриті I типу

Показник	Хворі на ДВГН (n=14), $\bar{X} \pm m$	Хворі на МКГН I типу (n=18), $\bar{X} \pm m$	Рівень значущості відмінностей
Кількість віментин- позитивних клітин на 1 mm^2 у клубочках	817,5±94	975,8±116,8	0,150
Кількість віментин- позитивних клітин на 1 mm^2 у стромі	510,6±69	830±107,6	0,045*
Кількість актин- позитивних клітин на 1 mm^2 в клубочках	769,1±124,8	706,5±112,4	0,101
Кількість актин- позитивних клітин на 1 mm^2 у стромі	507,4±67,6	519,5±37,4	>0,9
Питома вага віментин- позитивних клітин у клубочках, %	10,2±3,2	16,6±3,7	0,045*
Питома вага віментин- позитивних клітин у стромі, %	6,4±2,5	7,8±1,3	0,072
Питома вага актин- позитивних клітин у клубочках, %	11,6±4,4	7,9±1,4	0,687
Питома вага актин- позитивних клітин у стромі, %	12,7±4,9	8,2±1,6	0,330

Примітки: * – різниця між групами статистично значуща, $p < 0,05$.

але ступінь його виразності, поширеності та особливості локалізації значно відрізнялись у кожному випадку. Так, при оцінюванні експресії віментина була вища кількість позитивно забарвлених клітин при МКГН I типу – $830 \pm 107,6$ на мм^2 , ніж при ДВГН – $510,6 \pm 69$ на мм^2 , ця різниця була статистично значущою ($p < 0,05$) (рис. 3, кольор. вкладка 2), питома вага – $7,8 \pm 1,3\%$ та $6,4 \pm 2,5\%$ відповідно. При оцінюванні експресії α -SMA отримали незначну різницю в бік МКГН I типу $519,5 \pm 37,4$ на мм^2 , а при ДВГН – $507,4 \pm 67,6$ на мм^2 ($8,2 \pm 1,6\%$ та $12,7 \pm 4,9\%$ відповідно) (рис. 4, кольор. вкладка 2). Ця різниця статистично не значуща ($p > 0,05$).

Під час порівняльного аналізу даних деяких складових сполучної тканини виявили, що середня кількість віментин-позитивних клітин у стромі та питома вага віментин-позитивних клітин у клубочках значущо вища ($p < 0,05$) при МКГН I типу, ніж при ДВГН (830 ± 107 та $510,6 \pm 69$ клітин на мм^2 , $16,6 \pm 3,7\%$ та $10,2 \pm 3,2\%$ відповідно). Різниця між середньою кількістю віментин-позитивних клітин у клубочках при МКГН I типу та при ДВГН ($975,8 \pm 116,8$ та $817,5 \pm 94$), актин-позитивних клітин у клубочках і стромі ($706,5 \pm 112,4$, $769,1 \pm 124,8$ та $519,5 \pm 37,4$, $507,4 \pm 67,6$ клітин на мм^2 відповідно), питома вагою віментин-позитивних ($7,8 \pm 1,3$ та $6,4 \pm 2,5\%$), актин-позитивних клітин у стромі ($8,2 \pm 1,6$ та $12,7 \pm 4,9\%$) та актин-позитивних клітин у клубочках ($7,9 \pm 1,4$ та $11,6 \pm 4,4\%$) не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Висновки

1. Протягом комплексної морфологічної диференційної діагностики між МКГН I типу та ДВГН доцільно використовувати такі ІГХ показники: віментин та α -гладком'язовий актин, що залучаються до прогресування гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу.

2. При оцінюванні морфометричних даних експресії віментина та α -гладком'язового актину у клубочках виявлено, що кількість віментин-позитивних клітин та їхня питома вага при МКГН I типу ($975,8 \pm 116,8$ клітин

на 1 мм^2 та $16,6\% \pm 3,7$ відповідно) була вищою, ніж при ДВГН ($510,6 \pm 69$ клітин на 1 мм^2 та $10,2\% \pm 3,3$ відповідно), а кількість та питома вага актин-позитивних клітин – вищою при ДВГН ($769,1 \pm 124,8$ клітин на 1 мм^2 та $11,6\% \pm 4,4$ відповідно), ніж при МКГН I типу ($706,5 \pm 112,4$ та $7,9\% \pm 1,4$). Однак статистично значущою ($p < 0,05$) була різниця тільки питоми ваги віментин-позитивних клітин у клубочках. Морфометричні дані стосовно віментин-позитивних клітин у клубочку свідчать на користь прогресування і хронізації МКГН, це слід враховувати при призначенні лікувальних режимів і прогнозуванні ГН

3. У стромі кількість і питома вага віментин-позитивних клітин при МКГН I типу ($830 \pm 107,6$ клітин на 1 мм^2 та $7,8\% \pm 1,3$ відповідно) превалювала над такими самими показниками при ДВГН ($510,6 \pm 69$ клітин на 1 мм^2 та $6,4\% \pm 2,5$), кількість актин-позитивних клітин у стромі при МКГН I типу була вищою, ніж при ДВГН ($519,5 \pm 37,5$ та $507,4 \pm 67,6$ клітин на 1 мм^2 відповідно), а питома вага – вищою при ДВГН ($12,7\% \pm 4,9$ та $8,2\% \pm 1,6$ відповідно). Статистично значущою ($p < 0,05$) була різниця тільки кількості віментин-позитивних клітин у стромі. Морфометричні дані щодо віментин-позитивних клітин і превалювання їх при ДВГН показують більш виразне ураження інтерстиціального компонента та можуть відіграти роль несприятливого прогностичного чинника.

Дані, що одержали, свідчать: диференційна діагностика між цими нефропатіями доволі складна, прогноз і відповідь на патогенетичну терапію потребують комплексного морфологічного дослідження ниркових біопатів із використанням ІГХД, зокрема й вивчення складу сполучної тканини для призначення адекватної терапії та прогнозування ГН.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні інших складових сполучної тканини в різних структурах нирки для призначення таргетної терапії хворим на хронічні форми ГН.

Список літератури

1. Іванова М.Д. Імуногістохімічні маркери інтерстиціального фіброзу при первинних проліферативних гломерулонефритах / М.Д. Іванова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – Спец. випуск №1. – С. 229.
2. Руководство по нефрологии / под ред. А.И. Дядька, Е.А. Дядык. – К. : Четверта хвиля, 2011. – 600 с.
3. Морфологические критерии в прогнозировании течения и исхода гломерулонефритов / Е.А. Дядык, Т.В. Шатохина, М.Д. Иванова и др. // Морфологичний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології : зб. матеріалів науково-практ. конф. – Тернопіль, 2009. – С. 54–55.
4. Возможности застосування сучасних методів морфологічної діагностики прижиттєвого дослідження нирок хворих на різні форми гломерулонефритів / О.О. Дядик, І.В. Василенко, Т.В. Шатохіна [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2009. – №1(10). – С. 45–48.
5. Beck L. Glomerular and tubulointerstitial diseases / L. Beck, D. Salant // Prim. Care Office Pract. – 2008. – Vol. 35. – P. 264–296.
6. Diagnostic Pathology: Kidney Diseases / edit. : R.B. Colvin, A. Chang, N. Kambham. – Boston : Lippincott Williams &

Wilkins Publisher, 2011. – 1000 p.

7. Christensen E. Interstitial fibrosis: tubular hypothesis versus glomerular hypothesis / E.I. Christensen, P.J. Verroust // Kidney International. – 2008. – Vol. 74. – P. 1233–1236.
8. Eddy A.A. Scraping fibrosis: UMODulating renal fibrosis / A.A. Eddy // Nat. Med. – 2011. – Vol. 17. – №5. – P. 553–555.
9. Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation of renal tubular epithelial cells induced by urinary proteins requires the activation of PKC- α and β 1 isozymes / R. Tang, C. Yang, J.L. Tao et al. // Cell Biol. Int. – 2011. – Vol. 35. – №9. – P. 953–959.

References

1. Ivanova, M. D. (2012). Immunohistochemical markers of interstitial fibrosis in primary proliferative glomerulonephritis. [Ukrainian]. Ukrainian Journal of Medical Sciences, 1, 229.
2. Dyadyk, A. I., & Dyadyk, E. A. (Eds) (2011). Rukovodstvo po nefrologii. [Manual on nephrology]. Kyiv: Chetverta khvylia. [in Ukrainian].

3. Dyadyk, E. A., Shatokhina, T. V., Ivanova, M. D., & Khmara, E. V. (2009) Morfologicheskie kriterii v prognozirovanii techeniya i iskhoda glomerulonefritov [Morphological criteria in predicting the course and outcome of glomerulonephritis]. Morfolohichniy stan tkanyn i orhaniv system orhanizmu v normi ta patolohii Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (pp. 54–55). Ternopil. [in Ukrainian].
4. Dyadyk, O. O., Vasylenko, I. V., Shatokhina, T. V., Ivanova, M. D., & Khmara, E. V. (2009). Mozhyvosti zastosuvannya suchasnykh metodiv morfolohichnoi diahnostryky pryzhyt-tievoho doslidzhennia nyrok khvorykh na rizni formy hlo-merulonefrytu [Possibilities of application of modern methods of diagnosis in vivo morphological study of the kidneys of patients with various forms of glomerulonephritis]. Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny, 1(10), 45–48. [in Ukrainian].
5. Beck, L., & Salant, D. (2008). Glomerular and tubulointerstitial diseases. Prim. Care Office Pract., 35, 264–296.
6. Colvin, R. B., Chang, A., & Kambham, N. (2011). Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. Boston: Lippincott Williams & Wilkins Publisher.
7. Christensen, E. I., & Verroust, P. J. (2008). Interstitial fibrosis: tubular hypothesis versus glomerular hypothesis. Kidney International, 74, 1233–1236.
8. Eddy, A. A. (2011). Scraping fibrosis: UMODulating renal fibrosis. Nat. Med., 17(5), 553–555.
9. Tang, R., Yang, C., Tao, J. L., You, Y. K., An, N., Li S. M., et al. (2011). Epithelial-mesenchymal transdifferentiation of renal tubular epithelial cells induced by urinary proteins requires the activation of PKC-alpha and betaI isozymes. Cell Biol. Int., 35, 953–959.

Відомості про авторів:

Хмара О.В., лікар-патологоанатом, ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України»,

E-mail: khmara_e_v@mail.ru.

Дядик О.О., д. мед. н., професор каф. патанатомії, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця.

Надійшла в редакцію 13.10. 2014 р.

Ю. Н. Нерянова

Эффективность рациональной психотерапии в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, депрессивные расстройства, психотерапия.

С целью оптимизации лечения больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта путем включения психотерапии в структуру комплексных реабилитационных мероприятий проведено комплексное динамическое клинико-параclinical исследование 62 пациентов. Установлено, что применение рациональной психотерапии в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта обеспечивает снижение уровня депрессии по шкале Бека ($\Delta\%$ -33,3, $p<0,01$) и реактивной тревожности по шкале Спилбергер-Ханина ($\Delta\%$ -21,9, $p<0,01$). Показано, что редукция депрессивно-тревожных нарушений на фоне применения рациональной психотерапии в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта сопровождается более существенным снижением неврологического дефицита по шкале инсульта NIH в сочетании с более выраженным повышением степени функциональной независимости по индексу Бартела и качества жизни по шкале EQ-5D (EuroQoL).

Ефективність раціональної психотерапії в комплексному лікуванні хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту

Ю. М. Нерянова

З метою оптимізації лікування хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту шляхом включення психотерапії у структуру комплексних реабілітаційних заходів здійснили комплексне динамічне клініко-параclinical дослідження 62 пацієнтів. Встановили, що застосування раціональної психотерапії в комплексному лікуванні хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту забезпечує зниження рівня депресії за шкалою Бека ($\Delta\%$ -33,3, $p<0,01$) та реактивної тривожності за шкалою Спілбергер-Ханіна ($\Delta\%$ -21,9, $p<0,01$). Показали, що редукція депресивно-тревожних порушень на тлі застосування раціональної психотерапії в комплексному лікуванні хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту супроводжується більш істотним зниженням неврологічного дефіциту за шкалою інсульту NIH у поєднанні з більш вираженим підвищенням ступеня функціональної незалежності за індексом Бартела та якості життя за шкалою EQ-5D (EuroQoL).

Ключові слова: інсульт, реабілітація, депресивні порушення, психотерапія.*Патологія. – 2014. – №3 (32). – С. 64–67*

Effectiveness of rational psychotherapy in complex treatment of patients in early reparative period of the brain ischemic hemispheric stroke

Y. N. Neryanova

Aim. The results of the research of 62 patients in early reparative period of the brain ischemic hemispheric stroke against the background of therapy are written in the article.

Methods and results. It was detected that administration of the rational psychotherapy in the complex treatment of patients in early recovery period of the brain ischemic hemispheric stroke provides decrease of the depression level on Beck inventory ($\Delta\%$ -33,3, $p<0,01$) and reactive anxiety level on Spilberger-Hanin scale ($\Delta\%$ -21,9, $p<0,01$).

Conclusion. It was shown that reduction of depressive-anxious disturbances during administering of rational psychotherapy in the complex treatment of patients in early recovery period of the brain ischemic hemispheric stroke is accompanied by essential decrease of neurological deficiency on NIH scale in combination with more evident increasing of functional independence degree according to Barthel index and quality of life on EQ-5D (EuroQoL) questionnaire.

Key words: Stroke, Rehabilitation, Depressive Disorder, Psychotherapy.*Pathologia. 2014; №3 (32): 64–67*

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговой ишемический инсульт – занимают первое место среди причин стойкой инвалидизации взрослого населения большинства стран мира, что обосновывает актуальность дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности реабилитационных мероприятий у данного контингента больных [8].

Значительный социально-экономический ущерб вследствие мозгового ишемического инсульта обу-

словлен не только двигательными, но и немоторными нарушениями, среди которых следует отметить постинсультную деменцию и постинсультную депрессию [5].

Сегодня доказано: постинсультная депрессия повышает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и самоубийства [1,7,9], увеличивает период госпитализации, ухудшает когнитивные функции и качество жизни как самих пациентов, так и членов их семьи и ухаживающих за ними лиц [4], затрудняет восстановление нарушенных функций, снижает соци-

альную активность и усугубляет инвалидность [2,3,6], что в совокупности ухудшает исход восстановительного периода мозгового ишемического инсульта и диктует необходимость своевременного выявления лиц с высоким риском развития постинсультной депрессии, а также поиска новых методов ее коррекции для повышения эффективности комплексных реабилитационных мероприятий у данного контингента больных.

Несмотря на то, что в настоящее время эксперты едины во мнении о пользе от применения немедикаментозных средств для коррекции эмоционального фона у больных, перенесших мозговой ишемический инсульт (I класс рекомендаций, уровень доказательности А) [5], методологические аспекты реализации указанных подходов не конкретизированы. В доступной литературе не выявлено исследований, посвященных использованию рациональной психотерапии в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта.

Цель работы

Оптимизация лечения больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта путем включения психотерапии в структуру комплексных реабилитационных мероприятий.

Провести сравнительный анализ динамики уровня депрессии и реактивной тревожности у больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта в зависимости от наличия/отсутствия в структуре комплексных реабилитационных мероприятий рациональной психотерапии.

Изучить динамику уровня неврологического дефицита, функциональной независимости и инвалидизации у больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта на фоне применения рациональной психотерапии в структуре комплексных реабилитационных мероприятий в сравнении с пациентами, у которых рациональная психотерапия не была использована.

Оценить эффективность и обосновать целесообразность применения рациональной психотерапии в структуре комплексных реабилитационных мероприятий у больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта.

Пациенты и методы исследования

Для достижения цели в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе Запорожского ангионеврологического центра проведено комплексное динамическое клиничко-параклиничское исследование 62 пациентов (28 мужчин и 34 женщины, средний возраст – 58,0±0,7 лет) в раннем восстановительном периоде левополушарного (23) и правополушарного (29 пациентов) ишемического супратенториального инсульта, которые находились на лечении в отделении нейрореабилитации 6 городской клинической больницы г. Запорожья. Диагноз мозгового ишемического полушарного инсульта устанавливали на основании клиничко-неврологического исследования и

результатов компьютерной томографии головного мозга с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (ФРГ).

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 40 до 70 лет с впервые возникшим мозговым ишемическим инсультом в каротидном бассейне, подтвержденным по результатам клиничко-компьютерно-томографического исследования;
2. Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения;
2. Декомпенсированная соматическая патология.
3. Онкологическая патология;
4. Афатические нарушения, препятствующие нейропсихологическому тестированию;
5. Преддементные и дементные когнитивные нарушения;
6. Значение >3 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 10 сутки заболевания.

У всех больных на 10 и 30 сутки оценивали уровень неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США, функциональной независимости по индексу Бартела, инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина, депрессии по шкале Бека, реактивной тревожности по шкале самооценки Спилбергера-Ханина и качества жизни по шкале EQ-5D (EuroQoL).

У всех пациентов в структуре комплексных реабилитационных мероприятий присутствовали физиотерапия, массаж, кинезотерапия, лечебная физкультура и медикаментозная терапия, которая включала ноотропные и нейротрофические препараты, а также средства вторичной профилактики (антиагреганты, гиполипидемические и гипотензивные препараты).

Основную клиничскую группу составили 32 пациента (15 мужчин и 17 женщин, средний возраст – 57,9±1,0 года), которым в составе комплексных реабилитационных мероприятий проведены 15 сеансов рациональной психотерапии по специально разработанному протоколу. Занятия проводил психолог в группе из 5–6 пациентов. Продолжительность каждого занятия – 60 минут. Перед психологом были поставлены следующие задачи:

- Установление эмоционально позитивной атмосферы, которая способствует развитию групповой сплоченности, а также раскрытию своего творческого потенциала;
- Формирование адекватного восприятия собственных возможностей и потенциала для реализации цели;
- Формирование адекватного самовосприятия, а также развитие умения видеть собственные положительные и отрицательные качества;
- Формирование представления о конструктивном построении жизненной позиции и расширение представлений о функции цели в процессе деятельности;
- Формирование умения конструировать планы на будущее;

Уровни депрессии, реактивной тревожности, качества жизни, неврологического дефицита, функциональной независимости и инвалидизации у обследованных больных в динамике лечебных мероприятий с учетом наличия/отсутствия в их структуре рациональной психотерапии

Шкала	Группа, время оценки, Ме [Q1-Q3]			
	Основная группа (n=32)		Контрольная группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала депрессии Бека	21 [17,75-24]	14 [10,75-17] §	20 [17-22]	19 [16-21] *§
Шкала реактивной тревожности Спилбергера-Ханина	32 [28,75-34,25]	25 [21-28] §	31,5 [28,25-34]	29 [26-31,75] *§
EQ-5D (EuroQoL)	34 [27-41]	71,5 [62,75-80,25] §	32 [25-40]	48,5 [39,5-57,5] *§
Шкала инсульта NIH	6,5 [6-7]	4 [4-5] §	6,5 [6-7]	5,5 [5-6] *§
Индекс Бартела	70 [70-80]	90 [88,75-95] §	72,5 [65-80]	85 [80-95] *§
Модифицированная шкала Рэнкина	3 [2-3]	2 [2-3] §	3 [2-3]	2 [2-3] §

Примечания: * – достоверность различий с параметрами основной группы на основании коэффициента Манна-Уитни $p < 0,01$; § – достоверность различий с параметрами до лечения на основании коэффициента Вилкоксона $p < 0,01$; NIH – National Institute of Health; Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль.

- Формирование представления об эффективной стратегии достижения цели.

Контрольную группу составили 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин, средний возраст – $56,5 \pm 0,9$ года), которым реабилитационные мероприятия проводили без использования психотерапии. Группы достоверно не отличались по возрасту, гендерной структуре, исходным уровням неврологического дефицита, депрессии, реактивной тревожности, качества жизни, функционального самообслуживания и инвалидизации.

Результаты исследования статистически обрабатывали при помощи программы SPSS 21.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых величин проводили тест Шапиро-Уилка, в зависимости от результатов которого описательную статистику показали как $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – средняя ошибка средней арифметической величины, или $Me [Q1-Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ – нижний квартиль, $Q3$ – верхний квартиль. Для установления межгрупповых различий применяли критерий Манна-Уитни (для двух несвязанных выборок) или критерий Вилкоксона (для двух связанных выборок). Нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий отклоняли при уровне значимости указанных критериев $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В основной группе на фоне проводимых комплексных реабилитационных мероприятий с включением психотерапии зарегистрировано статистически значимое уменьшение уровня депрессии по шкале Бека ($\Delta\% - 33,3$, $p < 0,01$) и реактивной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина ($\Delta\% - 21,9$, $p < 0,01$) (табл. 1).

В группе контроля изменения по шкале Бека ($\Delta\% - 5,0$) и шкале реактивной тревожности Спилбергера-Ханина ($\Delta\% - 7,9$) носили недостоверный характер. Медианы суммарного балла по указанным шкалам в основной группе после лечения составили 14 [10,75–17] и 25 [21–28], что было ниже аналогичных показателей контрольной группы в 1,4 ($p < 0,01$) и 1,2 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Снижение уровня депрессии и реактивной тревожности сопровождалось более выраженной редуцией неврологического дефицита по шкале инсульта NIH ($\Delta\% - 38,5$ ($p < 0,01$) в основной группе против $\Delta\% - 15,4$ ($p < 0,01$) – в контрольной), а также более существенным повышением функциональной независимости по индексу Бартела ($\Delta\% + 28,6$ ($p < 0,01$) в основной группе против $\Delta\% + 17,2$ ($p < 0,01$) – в контрольной) и качества жизни по шкале EQ-5D (EuroQoL) ($\Delta\% + 110,3$ ($p < 0,01$) в основной группе против $\Delta\% + 51,6$ ($p < 0,01$) – в контрольной). Медианы суммарного балла по указанным шкалам после лечения составили 3 [2–3], 90 [88,75–95] и 71,5 [62,75–80,25], что в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы было ниже в 1,8 ($p < 0,01$), а также выше в 1,1 раза ($p < 0,01$) и 1,5 ($p < 0,01$) соответственно. В обеих группах зарегистрировано статистически значимое снижение уровня инвалидизации по шкале Рэнкина на 33,3% ($p < 0,01$).

Таким образом, в основной группе выраженность редуции неврологического дефицита по шкале инсульта NIH, элевации функциональной независимости по индексу Бартела и повышения качества жизни по шкале EQ-5D (EuroQoL) была соответственно в 2,5, 1,7 и 2,1 раза выше в сравнении с контрольной группой. Полученные результаты, по нашему мнению, могут быть обусловлены аддитивным повышением мотивационных установок за счет снижения уровня депрессии и реактивной тревожности в группе больных, у которых в структуре комплексных реабилитационных мероприятий была использована рациональная психотерапия.

Выводы

1. Применение рациональной психотерапии в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта обеспечивает снижение уровня депрессии по шкале Бека ($\Delta\% - 33,3$, $p < 0,01$) и реактивной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина ($\Delta\% - 21,9$, $p < 0,01$).

2. Редукция депрессивно-тревожных нарушений на фоне применения рациональной психотерапии в ком-

плексном лечении больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта сопровождается более существенным снижением неврологического дефицита по шкале инсульта NIH в сочетании с более выраженным повышением степени функциональной независимости по индексу Бартела и

качества жизни по шкале EQ-5D (EuroQoL).

3. Целесообразно включение рациональной психотерапии в комплексное лечение больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта для повышения эффективности реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Capaldi V. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients / V. Capaldi, I. Wynn // *Psychol Res Behav Manag.* – 2010. – Vol. 3. – P. 109–118.
2. Early depressed mood after stroke predicts long-term disability. The Northern Manhattan stroke study (NOMASS) / J.Z. Willey, N. Disla, Y.P. Moon et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1896–1900.
3. Frequency depression after stroke: a systematical review of observational studies / M.L. Hackett, C. Yapa, V. Parag et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1330–1340.
4. Gaete J.M. Post-stroke depression / J.M. Gaete, J. Bogousslavsky // *Exp Rev Neurother.* – 2008. – Vol. 8. – P. 75–92.
5. Gilhus N.E. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition / N.E. Gilhus, M.R. Barnes, M. Brainin. – Blackwell Publishing Ltd, 2011. – 672 p.
6. Interventions for Preventing Depression After Stroke / M.L. Hackett, C.S. Anderson, A.O. House et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 485–486.
7. Kanner A.M. Depression in neurological disorders / A.M. Kanner. – Lundbeck Inst., 2005. – 161 p.
8. Mukherjee D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76(6). – P. 85–90.
9. Williams L.S. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke / L.S. Williams, S. Shoma Ghose, R.W. Swindle // *Am J Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1090–1095.

References

1. Capaldi, V., & Wynn, I (2010). Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients. *Psychol Res Behav Manag*, 3, 109–118. doi: 10.2147/PRBM.S10035.
2. Willey, J., Disla, N., Moon, Y., Paik, M., Sacco, R., Boden-Albala, B., Wright, C. (2010). Early Depressed Mood After Stroke Predicts Long-Term Disability: The Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS). *Stroke*, 41, 1896–1900. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.583997.
3. Hackett, M. L., Yapa, C., Parag V., et al. (2005). Frequency depression after stroke: a systematical review of observational studies. *Stroke*, 36, 1330–1340. doi: 10.1161/01.STR.0000165928.19135.35.
4. Gaete, J. M., & Bogousslavsky, J. (2008). Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 8, 75–92.
5. Gilhus, N. E., Barnes, M. R., Brainin, M. (2011). *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition*. Blackwell Publishing Ltd.
6. Hackett, M. L., Anderson, C. S., House, A. O., & Halteh, C. (2009). Interventions for Preventing Depression After Stroke. *Stroke*, 40, 485–486. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547042.
7. Kanner, A. M. (2005). *Depression in neurological disorders*. Lundbeck Inst.
8. Mukherjee, D., & Patil, C. G. (2011). Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg.*, 76(6), 85–90. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.
9. Williams, L.S., Shoma Ghose, S., & Swindle, R. W. (2004). Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry.*, 161, 1090–1095. doi: 10.1176/appi.ajp.161.6.1090.

Сведения об авторе:

Нерянова Ю. Н., к. мед. н., доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: neryanova@gmail.com.

Надійшла в редакцію 14.10. 2014 р.

Т. М. Шевченко, О. С. Воронкова, А. І. Вінніков

Характеристика чутливості до антибіотиків та фагів штамів стафілококів, що виділені з репродуктивного тракту мишей

Дніпропетровський національний університет ім. Олеса Гончара

Ключові слова: стафілококи, антибіотикочутливість, фагочутливість.

Дослідження біологічних властивостей штамів стафілококів, зокрема і спектра їх чутливості до антибіотиків, має велике значення для призначення ефективної терапії. З метою дослідження чутливості до антибіотиків і фагів штамів стафілококів, які здатні та нездатні до утворення біоплівки, використали штами стафілококів, що виділені з піхви мишей зі штучно створеним дисбактеріозом. Для ідентифікації бактерій використовували тест-систему Api-Staph, щоб визначити стійкість до антибіотиків застосували диско-дифузійний метод, чутливість до фагів – крапельний метод на твердому середовищі. Виявили серед штамів представників видів *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. lentus* та *S. carnosus*. Найбільш часто виділяли *S. aureus* (61,3%). Чутливість останнього до метіциліну, гентаміцину, офлоксацину, амікацину та цефтриаксону перевищувала 73% штамів. До пеніциліну чутливі 63,2% штамів. Зі штамів *S. aureus* до препаратів фагів до піобактеріофагу полівалентного чутливі 94,7%, бактеріофагу стафілококового рідкого – 100% та інтестифагу – 63,2%. Здатністю до плівкоутворення володіли 57,9% штамів *S. aureus*.

Характеристика чувствительности к антибиотикам и фагам штаммов стафилококков, выделенных из репродуктивного тракта мышей

Т. М. Шевченко, О. С. Воронкова, А. И. Винников

Изучение биологических свойств штаммов стафилококков, в том числе и спектра их чувствительности к антибиотикам, имеет большое значение для назначения эффективной терапии. С целью исследования чувствительности к антибиотикам и фагам штаммов стафилококков, способных и неспособных к образованию биопленки, использовали штаммы стафилококков, выделенных из влагалища мышей с искусственно созданным дисбактериозом. Для идентификации штаммов использовали тест-систему Api-Staph, для определения устойчивости к антибиотикам – диск-диффузионный метод, для определения чувствительности к фагам – капельный метод на плотной среде. Среди штаммов выделены представители видов *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. lentus* и *S. carnosus*. Чаще всего выделяли *S. aureus* (61,3%). Чувствительность последнего к метицилину, гентамицину, офлоксацину, амикацину и цефтриаксону превышала 73% штаммов. К пенициллину чувствительными были 63,2% штаммов. Из штаммов *S. aureus* к препаратам фагов к пиобактериофагу поливалентному чувствительны 94,7%, бактериофагу стафилококковому жидкому – 100% и интестифагу – 63,2%. Пленкообразующими были 57,9% штаммов *S. aureus*.

Ключевые слова: стафилококки, фагочувствительность.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 68–72

Characteristic of sensitivity to antibiotics and phages of staphylococci strains, isolated from mice reproductive tract

T. N. Shevchenko, O. S. Voronkova, A. I. Vinnikov

Aim. To study the characteristic of sensitivity to antibiotics and phages of staphylococci strains, isolated from mice reproductive tract. **Methods and results.** Isolated from the mice vagina staphylococci strains were identified as species *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. lentus* and *S. carnosus*. *Staphylococcus aureus* was mostly isolated; the frequency of its detection was 61.3%. Its sensitivity to antibiotics was high: more than 73% of strains were sensitive to methicillin, gentamicin, ofloxacin, amikacin and ceftriaxone. 63.2% of strains were susceptible to penicillin.

Conclusion. Sensitivity to phage drugs: 94.7% of *S. aureus* strains were sensitive to polyvalent pyobacteriophage, 100% – to staphylococcal liquid bacteriophage, and 63.2% – to intestiphage. 57.9% of *S. aureus* strains had the film formation ability.

Key words: *Staphylococcus*, Antibiotic Resistance, *Streptococcus Phages*.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 68–72

Відомо, що патологічні зміни у стані мікробіоценозу найбільш часто визначаються як збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів; заселення ними певних біотопів є патологічним проявом, що призводить у свою чергу до зниження кількості лактобактерій та інших представників індигенної мікрофлори піхви та навіть до повного їх зникнення [5]. Такі зміни визначаються як дисбактеріози, їх виникнення пов'язане із низкою негативних наслідків. Так, дисбіотичні явища, як правило, посилюють паралельні патологічні процеси у організмі, знижують ефективність природних захисних механізмів, створюють загрозу розвитку запальних

захворювань [1]. Умовно-патогенні мікроорганізми є компонентами нормальної мікрофлори людини, зокрема і репродуктивного тракту. Водночас їх перебування у складі мікрофлори стає загрозливим лише при досягненні певного кількісного порогу або при набутті виражених патогенетичних властивостей на тлі зниження імунного статусу. Встановлено, що дисбіоз репродуктивного тракту може мати місце поряд з інфекціями бактеріальної та вірусної етіології. Серед бактерій при розвитку уражень репродуктивного тракту значну роль відіграють стафілококи, з яких найбільше значення мають *S. aureus* та *S. epidermidis* [2,5].

Боротьба зі стафілококовими хворобами ускладнена активним проявом у стафілококів факторів персистенції та поширенням детермінант стійкості до антибіотиків, що ускладнює лікування. Одним із таких факторів ускладнення є здатність до утворення біоплівки штамми бактеріальних збудників, що передусім стосується і стафілококів [10]. Пошук альтернативних антибіотикам і безпечних засобів лікування дасть змогу збільшити ефективність терапевтичних схем, що застосовуються. У цьому сенсі перспективним є застосування препаратів бактеріофагів. Ці віруси здатні специфічно лізувати чутливі до них бактерії, не завдаючи шкоди іншим мікроорганізмам, які представляють нормальну мікрофлору [7]. Чутливість до фагів також є важливою ознакою штамів. Цікавість до препаратів бактеріофагів також аргументується ефективністю їхнього впливу на біоплішкову організацію бактерій. Якщо антибіотики здатні знищувати біоплівку в концентраціях, що значно перевищують МПК для планктонних культур, і можуть бути небезпечними для людини, то вплив фагів проявляється навіть при застосуванні звичайних терапевтичних доз і, крім того, навіть підвищення їх кількості у кілька разів не шкодить людині [9].

Сьогодні існує багато препаратів бактеріофагів, що містять і стафілококові фаги: стафілофаг, піобактеріофаг, інтестіфаг тощо. Показано, що їх застосування є безпечним для людини і ефективним. Однак ефект проявляється тільки за умови відповідності наявних у препараті вірусів штамам бактерій, які потрібно видалити. Тому перед початком лікування обов'язково необхідно перевірити виділений від хворої людини штам на чутливість до бактеріофагів [6].

Можливим напрямом для дослідження ефективності експериментальних схем лікування стафілококових уражень можуть бути моделі інфекційної патології на лабораторних тваринах, для цього можна використовувати мишей.

Мета роботи

Дослідити чутливість до антибіотиків та фагів штамів стафілококів, що виділені від мишей, здатних та нездатних до утворення біоплівки.

Матеріали і методи дослідження

Для досліджень використовували штамми стафілококів, що виділені з піхви мишей зі штучно створеним дисбактеріозом. Дисбактеріоз піхви отримували відповідно до моделі, котра описана у наших попередніх роботах [2]. Наявність дисбактеріозу констатували за ознаками зниження відношення аероби : анаероби, зниження кількості лактобацил та зростання кількості умовно-патогенних бактерій. Матеріал від мишей відбирали з піхви стерильним уніфікованим ватним тампоном. Бактеріологічні дослідження здійснили на базі лабораторії мікробіології НДІ гастроентерології НАМН України (м. Дніпропетровськ).

Для дослідження відбирали штамми мікроорганізмів, що належать до роду *Staphylococcus*. Отримали чисту культуру шляхом висіву матеріалу на сольовий агар

(вміст натрію хлориду 10%). Матеріал зі зрослих колоній мікроскопіювали. При виявленні грам-позитивних коків здійснювали їх ідентифікацію до виду з використанням тест-системи API Staph (bioMérieux, Франція).

Здатність до плівкоутворення визначали з використанням методу культивування на пластикових планшетах [3]. Використовували такі кількісні відношення мікроорганізмів та середовища: завись добової культури штаму (50 мкл із вмістом клітин 1×10^5 КУО/мл) вносили у лунку з м'ясо-пептонним бульйоном (100 мкл). Культивували у вологій камері протягом 72 год, за необхідності додаючи середовище. Здатність до плівкоутворення визначали при видаленні решток середовища: завислу на стінках плівку вважали позитивною відповіддю.

Дослідження чутливості до антибіотиків здійснили диск-дифузійним методом відповідно до методики з наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [4]. Вивчали чутливість до пеніциліну, метициліну, гентаміцину, офлоксацину, амікацину та цефтриаксону.

Для визначення чутливості до бактеріофагів використовували лікувальні препарати Піобактеріофаг полівалентний (Секстафаг), Інтестіфаг і Бактеріофаг стафілококовий рідкий (Мікроген, РФ).

Для дослідження чутливості до фагів використовували 3–6-годинні бульйонні культури, які висівали «газоном». Чашку поділяли на три сектори і на підсушену поверхню посіву (30–40 хв у термостаті) по секторах наносили краплями фагові препарати. Інкубували за температури 37°C 18–24 год. Повна відсутність росту культури в місці потрапляння краплі фільтрату (активний бактеріофаг) або поява в цій ділянці дрібних стерильних п'ятен-колоній бактеріофага (бактеріофаг слабкої активності) свідчили про чутливість до фагів [6].

Результати та їх обговорення

Як показано у попередніх дослідженнях зі створення експериментального дисбактеріозу піхви мишей [2], стафілококи є одними з найбільш ефективно зростаючих кількісно груп мікроорганізмів, які завдяки значній кількості факторів патогенності становлять конкуренцію представникам нормальної мікрофлори. Перебування мікроорганізмів у стані біоплівки посилює їхній патогенний потенціал унаслідок більшої виживаності при впливі факторів довкілля. Насамперед це має значення для терапії інфекцій, що здійснюється антибіотиками. Водночас сьогодні з'являється все більше матеріалів про набуття мікроорганізмами резистентності до антибіотиків, тому виникає потреба пошуку додаткових можливостей терапії таких інфекцій. Дослідили видовий склад і властивості 31 штаму стафілококів, котрі виділені з піхви мишей.

Встановили видову належність 31 штаму бактерій (рис. 1), що виділені від мишей із дисбактеріозом піхви (n=8).

За результатами фізіолого-біохімічних ідентифікаційних тестів визначили такий видовий склад стафілококів: 19 (61,3%) штамів належали до виду *S. aureus*, 5 (16,1%)

– до *S. saprophyticus*, 6 (19,3%) – до *S. lentus* і 1 (3,3%) – до *S. carnosus*. Отже, очевидним є переважання *S. aureus*. Коагулазонегативні стафілококи були у меншості.

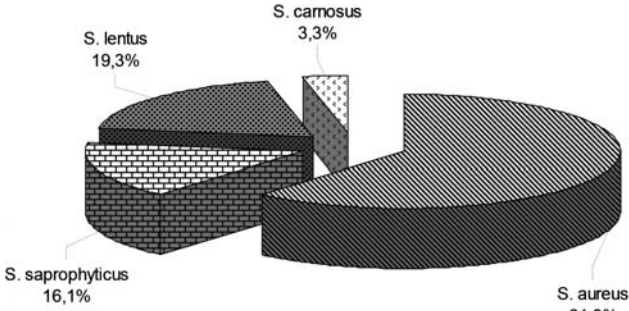


Рис. 1. Види стафілококів, що виділені від мишей із дисбактеріозом піхви.

Дослідження здатності до плівкоутворення дало можливість визначити, що серед штамів плівкоутворювальними були *S. aureus* – 11 (57,9%) штамів та *S. lentus* – 1 (16,7%) штам. Інші штами плівкоутворення не давали. Тобто 38,7% штамів стафілококів, котрі виділили, були здатними до утворення біоплівки.

Вважається [10], що значна кількість клінічних випадків виявлення стафілококів, особливо при тяжких та затяжних ураженнях, збігається зі здатністю цих мікроорганізмів до утворення біоплівки. Особливо це стосується інфекційних уражень ранових поверхонь, коли частка плівкоутворювальних штамів стафілококів може становити 50–65%. Менше така здатність до плівкоутворення притаманна штамам, що виділені при ринітах, із зубної бляшки, медичного обладнання.

Видавалось необхідним вивчити чутливість виділених штамів до антибіотиків, що є важливим у зв'язку із посиленням рівня стійкості до антибіотиків серед бактерій, особливо серед тих, що здатні до утворення біоплівки [7]. Так, лише доза у 100–1000 разів більша за звичайну лікувальну може виявитись ефективною проти

біоплівки. Але такі кількості антибіотика можуть завдати токсичного впливу на макроорганізм, що зумовлює потребу пошуку іншого підходу до терапії інфекцій, які викликані плівкоутворювальними штамми. У цьому сенсі вірогідною альтернативою можуть стати бактеріофаги [9], які характеризуються специфічністю дії проти бактерій і вважаються безпечними для людини та її сапрофітної мікрофлори [6].

Вивчили чутливість до антибіотиків (пеніциліну, метіциліну, гентаміцину, офлоксацину, амікацину та цефтриаксону), які призначають найчастіше.

Показано (рис. 2), що частота виявлення стійкості до антибіотиків серед виділених штамів – доволі низька.

Встановили, що знижена чутливість мала місце лише до пеніциліну (63,2% чутливих штамів). Також показано дещо менші показники частоти виявлення чутливих штамів до гентаміцину (близько 73–83%) та амікацину (близько 80–90%).

Якщо порівнювати отримані нами на тваринних штаммах дані з результатами вивчення антибіотикорезистентності штамів, які виділені від людини, то можна відзначити низку тенденцій, що збігаються. У наших дослідженнях до цього антибіотика також визначили найнижчий показник чутливості. Для гентаміцину показано, що чутливі 73,8% штамів золотистого стафілокока, а у матеріалах порівняння наводяться дані про 72% чутливих штамів. Для фторхінолонів чутливих штамів 94% та більше при наведених даних 86%.

Серед штамів, що виділені від мишей із дисбактеріозом піхви і стійкі до дії антибіотиків, переважно були представники коагулазонегативних стафілококів (пеніцилін, цефтриаксон, амікацин). За даними літератури [9], саме коагулазонегативні стафілококи є більш резистентними до антибіотиків, і серед них явище мультирезистентності є більш відомим. Хоча у наших дослідженнях показали, що серед виділених від мишей

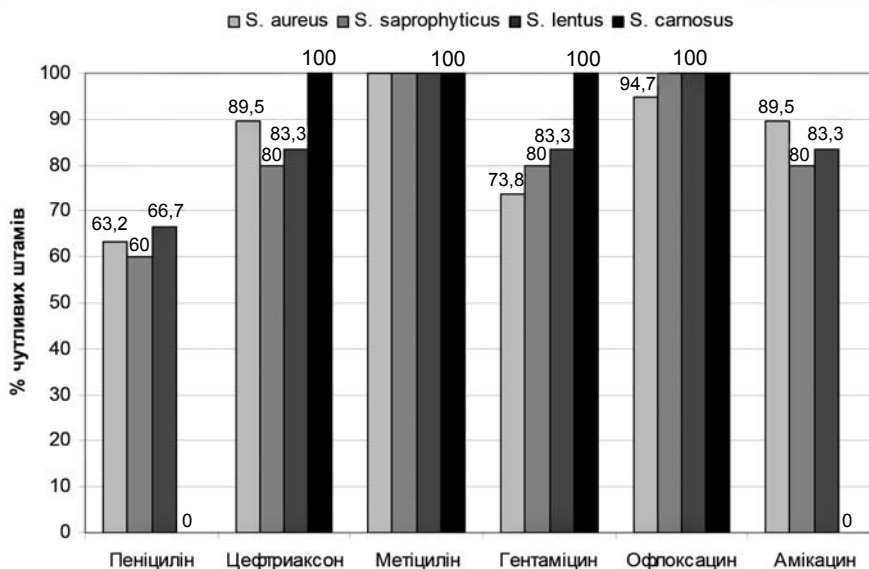


Рис. 2. Чутливість до антибіотиків штамів стафілококів, що виділені від мишей із дисбактеріозом піхви.

штамів коагулазонегативні стафілококи були більш стійкими до антибіотиків, натомість множиннорезистентних форм не виявили.

Поряд з антибіотиками, стійкість до яких у бактерій постійно зростає, слід застосовувати й інші препарати, серед них можна відмітити лікувальні препарати фагів. Для дослідження штамів щодо чутливості до бактеріофагів використовували три лікувальних препарати бактеріофагів – Піобактеріофаг полівалентний (секстафаг), Бактеріофаг стафілококовий рідкий та Інтестіфаг.

Серед штамів, що виділені з пихви мишей із дисбактеріозом, чутливість до бактеріофагів виявлено лише для золотистого та сапрофітного стафілококів. Показали, що більшість штамів золотистих стафілококів, котрі виділені від мишей, були чутливими до всіх препаратів фагів, які досліджували: Піобактеріофагу полівалентного – 94,7%, Бактеріофагу стафілококового рідкого – 100% та Інтестіфагу – 63,2%. Серед штамів сапрофітного стафілокока чутливими були тільки два. З них один (20%) виявився чутливим до всіх препаратів, а інший (20%) був чутливим лише до фагів із препарату Інтестіфаг. В обох випадках спостерігали слабку реакцію: виявлені поодинокі прозорі плями на місці лізованих колоній. Жоден зі штамів, що належали до видів, *S. lentus* та *S. carnosus*, не давав позитивної реакції з фагами із препаратів, що застосували.

Порівнюючи результати, які отримали для виділених штамів стафілококів, можемо відзначити: найбільше чутливих штамів було серед золотистих стафілококів, тоді як для коагулазонегативних стафілококів чутливості майже не виявили, що узгоджується з даними про наявність у цих бактерій різних рецепторів і чутливості до різних фагів [8]. З лікувальною метою застосовують переважно фаги проти золотистого стафілокока, який, власне, у більшості випадків є збудником уражень. Зважаючи на зростання ролі коагулазонегативних ста-

філококів у структурі патології людини та підвищену стійкість до антибіотиків серед них, слід розширяти спектр фагів, що входять до лікувальних препаратів.

Висновки

1. Видовий склад стафілококів, що виділені від мишей, включає *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. lentus* та *S. carnosus*. Найбільша частота виявлення визначена для *S. aureus* – 61,3%. Здатність до плівкоутворення мали 38,7% від усіх виділених штамів стафілококів.

2. Дослідження чутливості виділених штамів стафілококів до антибіотиків дало змогу виявити високу чутливість (більше ніж 73%) для всіх антибіотиків, що застосовували, за винятком пеніциліну (стійкі більше ніж 33% штамів).

3. Для всіх штамів золотистого стафілокока, котрі досліджували, була характерна висока чутливість до вивчених лікувальних препаратів фагів: Піобактеріофагу полівалентного – 94,7%, Бактеріофагу стафілококового рідкого – 100% та Інтестіфагу – 63,2%.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження чутливості до антибіотиків, яке здійснюється в багатьох клінічних лабораторіях, є необхідним етапом вивчення збудників уражень, що виділені від людини, бо дає можливість призначити найбільш ефективний препарат для лікування. Водночас при застосуванні антибіотиків трапляються випадки невдачі терапії, певна частка з яких може бути зумовлена здатністю мікроорганізмів до плівкоутворення. В останньому випадку бактерії набувають підвищеного рівня стійкості до антибіотиків, виникає потреба пошуку нових засобів лікування. Отже, до схем дослідження властивостей виділених штамів слід включити вивчення чутливості до бактеріофагів, на користь цього свідчать дані про високий рівень чутливості ізолятів до лікувальних препаратів на їхній основі.

Список літератури

1. Белобородов В.Б. Стафилококковые инфекции / В.Б. Белобородов, С.Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – №5. – С. 12–18.
2. Воронкова О.С. Модель экспериментального вагинального дисбиоза на белых лабораторных мышах / О.С. Воронкова, Е.А. Сирокваша, А.И. Винников // Микробиологічний журнал. – 2008. – №6. – С. 47–58.
3. Разрушение биопленок коагулазонегативных стафилококков катионным пептидом варнерином / В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, Л.Б. Филатова, Т.В. Полюдова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т.3. – №5. – С. 156–159.
4. Наказ МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. № 167. – К.: МОЗ України, 2007. – 63 с.
5. Сидорова И.С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.А. Воробьев, Е.И. Боровкова // Акушерство и гинекология. – 2005. – №2. – С. 7–9.
6. Справочник по применению бактериальных и вирусных препаратов / под ред. С.Г. Дзагурова, Ф.Ф. Резепова. – М.: Медицина, 1995. – 116 с.
7. Bacteriophage therapy for Staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care / A.K. Seth, M.R. Geringer, K.T. Nguyen et al. // Plast Reconstr Surg. – 2013. – Vol. 131(2). – P. 225–234.
8. Matsuzaki S. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases / S. Matsuzaki, M. Rashel, J. Uchiyama et al. // J. Infect. Chemother. – 2005. – №11. – P. 211–219.
9. Potera C. Phage renaissance: new hope against antibiotic resistance / C. Potera // Environ Health Perspect. – 2013. – Vol. 121(2). – P. a48–a53.
10. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation and roles in human disease / N.K. Archer, M.J. Mazaitis, W. Costerton et al. // Virulence. – 2011. – Vol. 2(5). – P. 445–459.

References

1. Beloborodov, V. B., & Mitrokhin, S. D. (2003). Stafylokokkovye infekcii [Staphylococcal infection]. *Infekcii i antimikrobnaya terapiya*, 5, 12–18. [in Russian].
2. Voronkova, O. S., Sirokvasha, E. A., & Vinnikov, A. I. (2008). Model' eksperimental'nogo vaginal'nogo disbioza na belykh laboratornykh myshakh [Experimental vaginal dysbiosis on the model of white laboratory mice]. *Mikrobiologichnyi zhurnal*, 70(6), 47–58. [in Ukrainian].

3. Korobov, V. P., Lemkina, L. M., Filatova, L. B., & Poludova, T. V. (2011) Razrushenie bioplenok koagulazonegativnykh stafilocokkov kationnym peptidom varnerinom [Destruction of coagulase-negative staphylococcal biofilms by cationic peptide Warnerin]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*, 3(5), 156–159. [in Russian].
4. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlivosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» vid 5 kvitnia 2007 roku № 167 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval of guidance Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics» from April 5 2007, № 167]. Kyiv. [in Ukrainian].
5. Sidorova, I. S., Vorob`yov, A. A., & Borovkova, E. I. (2005). Mikrobiocenozy polovykh putei zhenshin reproduktivnogo vozrasta [Microbiocenosis of genital tract of reproductive age women]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2, 7–9. [in Russian].
6. Dzagurov, S. H., Rezepov, F. F. (Eds.). (1995). *Spravochnik po primneniyu bakterijnykh i virusnykh preparatov [Handbook of bacterial and viral preparations application]*. Moscow: Medicine. [in Russian].
7. Seth, A. K., Geringer, M. R., Nguyen, K. T., Agnew, S. P., Dumanian, Z., Galiano, R. D., et al. (2013). Bacteriophage therapy for staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: A new approach to chronic wound care. *Plastic and reconstructive surgery*, 131(2), 225–234. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827e47cd.
8. Matsuzaki, S., Rashel, M., Uchiyama, J., Sakurai, S., Ujihara, T., Kuroda, M., et al. (2005). Bacteriophage therapy: A revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *J. Infect. Chemother.*, 11, 211–219. doi: 10.1007/s10156-005-0408-9.
9. Potera, C. (2013). Phage renaissance: new hope against antibiotic resistance. *Environ Health Perspect*, 121(2), a48-a53.
10. Archer, N. K., Mazaitis, M. J., Costerton, W., Leid, J. G., Powers, M. E., & Shirtliff, M. E. (2011). Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation and roles in human disease. *Virulence*, 2(5), 445-459. doi: 10.4161/viru.2.5.17724.

Відомості про авторів:

Воронкова О.С., к. біол. н., доцент каф. мікробіології, вірусології та біотехнології факультету біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара, E-mail: voronkova_olga@inbox.ru.

Шевченко Т.М., д. біол. н., доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики факультету біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара.

Вінніков А.І., д. біол. н., професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та біотехнології факультету біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара.

Надійшла в редакцію 30.10. 2014 р.

С. І. Ільченко

Клініко-мікробіологічні особливості перебігу муковісцидозу у дітей великого промислового міста

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: муковісцидоз, діти, підлітки, прогноз, антибіотикорезистентність.

З метою визначення сучасних клініко-мікробіологічних особливостей перебігу муковісцидозу у дітей та підлітків проаналізували статистичні дані щодо поширення муковісцидозу серед цього контингенту пацієнтів у м. Дніпропетровську за останні п'ять років. Вивчили клініко-амнестичні та мікробіологічні дані 35 хворих, використовуючи рентгенологічні, сонографічні, спірометричні мікробіологічні дослідження. Уточнили структуру захворювання за клінічними формами та мікробіоценозом дихальних шляхів. Встановили фактори, що знижують якість життя пацієнтів та є причиною несприятливого прогнозу перебігу захворювання, зокрема порушення нутритивного статусу та наявності в харкотинні неферментуючих грамнегативних патогенів із високою резистентністю до антибактеріальних засобів. Це свідчить про необхідність більш ретельного підбору терапії, бо діти з ідентифікованою резистентною мікрофлорою дихальних шляхів мають підвищений ризик важкого та ускладненого перебігу муковісцидозу.

Клинико-микробиологические особенности течения муковисцидоза у детей большого промышленного города

С. И. Ильченко

С целью определения современных клинико-микробиологических особенностей течения муковисцидоза проанализированы статистические данные по распространенности муковисцидоза среди данного контингента пациентов в г. Днепропетровска за последние пять лет. Изучены клинико-амнестические и микробиологические данные 35 больных с использованием рентгенологических, сонографических, спирометрических, микробиологических исследований. Уточнена структура заболевания по клиническим формам и микробиоценозом дыхательных путей. Установлены факторы, снижающие качество жизни пациентов и определяющие неблагоприятный прогноз течения заболевания, в частности нарушения нутритивного статуса и наличия в мокроте неферментирующих грамотрицательных бактерий с высокой резистентностью к антибактериальным средствам. Это свидетельствует о необходимости более тщательного подбора терапии, потому что дети с идентифицированной резистентной микрофлорой дыхательных путей имеют повышенный риск тяжелого и осложненного течения муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, подростки, прогноз, антибиотикорезистентность.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 73–77

Clinical and microbiological peculiarities of mucoviscidosis course in children of big industrial city

S. I. Ilchenko

Aim. Statistical data about the prevalence of cystic fibrosis in children and adolescents in Dnipropetrovsk for last 5 years were analyzed to determine the clinical and microbiological peculiarities of cystic fibrosis.

Methods and results. Analysis of the clinical and microbiological data of 35 patients using clinical and medical history, an assessment of physical development, radiological, sonographic, spirometric, microbiological examinations was studied. The structure of the disease according to the clinical forms and respiratory tract microbiota was specified. Factors reducing the quality of life of patients and causing unfavorable prognosis of the disease, including violations of nutritional status and the presence of sputum gram negative pathogens with high resistance to antibacterial agents were studied.

Conclusion. This demonstrates the necessity of more careful selection of therapy because children with identified resistant respiratory tract microbiota are at increased risk of severe and complicated course of CF.

Key words: Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Prognosis, Antibiotic Resistance.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 73–77

Муковісцидоз (МВ) – найбільш часта спадкова патологія представників білої раси. Характеризується мультисистемним ураженням, котре зумовлене мутацією гена МВТР (муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності), який викликає порушення транспорту іонів хлору, натрію і бікарбонатів в епітеліальних клітинах, що призводить до прогресуючого пошкодження екзокринних залоз життєво важливих органів. Порушення гідратації секретів екзокринних залоз змінює їхні реологічні властивості, робить їх в'язкими, викликаючи обструкцію вивідних протоків, а це пояснює більшість патологічних процесів, що лежать

в основі патогенезу захворювання. МВТР поширений в організмі (легені, слинні залози, підшлункова залоза, печінка, вивідні протоки потових залоз, репродуктивний тракт), що робить зрозумілими мультисистемні ураження органів при МВ [1,4,5,7,8]. Прогноз захворювання завжди серйозний.

Нині відбулись принципові зміни в розумінні природи хвороби на клітинному і молекулярно-генетичному рівні, розширений спектр діагностичних можливостей (зокрема ідентифікації маловідомих раніше штамів бактерій). Не виключено, що згодом число дорослих пацієнтів у більшості розвинутих країн перевищить число дітей.

Клінічний поліморфізм МВ пояснюється комплексом взаємодіючих факторів: МВТР-генотипу, генів-модифікаторів, зовнішньосередовищними впливами (у тому числі мікробіоценозу дихальних шляхів) і терапії. Дослідження клінічних проявів у хворих на МВ показало більш важкий перебіг захворювання, ранню маніфестацію легеневих проявів із раннім інфікуванням *P. aeruginosa*, наявність резистентних до антибіотиків мікробних штамів, зниження нутритивного статусу й ураження печінки у хворих, гомозиготних по мутації F508 del, у порівнянні з іншими мутаціями. У хворих із генотипом F508 del/CFTRdele2,3 (21kb) діагноз МВ встановлювали в більш ранні строки, що свідчить про ранню маніфестацію як прояв із боку шлунково-кишкового і боку легень, ранне пониження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД). Ураження печінки, меконеальний ілеус, синдром дистальної інстетинальної обструкції спостерігали в цих хворих частіше, ніж у пацієнтів з іншими генотипами, хоча ці відмінності і не досягали рівня вірогідної значущості [1,3].

Класичний муковісцидоз характеризується прогресуванням бронхолегеневих змін, панкреативною дисфункцією, збільшенням концентрації хлоридів поту та чоловічим безпліддям. До 20% новонароджених із МВ мають меконіальний ілеус. Інші діагностують з іншими проявами, починаючи від періоду новонародження і до дорослого стану.

Найчастіше захворювання у дітей раннього віку перебігає під видом пневмонії, тривалих бронхітів і диспепсійних явищ із високою летальністю, у дітей дошкільного і шкільного віку – за типом хронічних бронхолегеневих процесів чи диспепсичних явищ із вираженими дистрофічними змінами. Важливість ранньої діагностики МВ пов'язана з тим, що рання адекватна терапія покращує перебіг і прогноз захворювання; це дає змогу уникнути розвитку незворотних бронхолегеневих уражень. Вчасна корекція порушень шлунково-кишкового тракту запобігає розвитку важкої гіпотрофії; правильний ранній діагноз МВ – це можливість уникнути непотрібних, обтяжуючих, діагностичних і терапевтичних заходів, які дорого коштують; вчасне залучення батьків до лікувально-реабілітаційного процесу суттєво впливає на якість життя цього контингенту хворих, раннє вирішення проблеми пренатальної діагностики спонукає до так званої первинної профілактики МВ, зменшуючи кількість нових хворих.

Дотепер в Україні існує проблема пізньої діагностики МВ, що призводить до складнішого перебігу хвороби, зниження якості та тривалості життя. Великі надії покладаються на втілення неонатального скринінгу за імунореактивним трипсином (ІРТ) у вітчизняних пологових будинках.

Діагностика МВ базується на наявності хронічного бронхолегеневого процесу, кишкового синдрому, позитивного потового тесту, МВ у сибсів. При цьому достатньо поєднання будь-яких двох із цих чотирьох ознак для встановлення діагнозу – муковісцидоз. Нещодавно

розроблені нові критерії діагностики МВ, що включають два діагностичні блоки: 1) один із характерних клінічних симптомів або випадок муковісцидозу в родині, або позитивний результат неонатального іскринінгу за імунореактивним трипсином; 2) підвищена концентрація хлоридів поту (>60 ммоль/л) або дві ідентифіковані мутації, або позитивний тест із вимірювання різниці назальних потенціалів (у межах від 40 до 90 mV). Діагноз вважається вірогідним, якщо виявили хоча б по одному критерію із кожного блоку.

Мета роботи

Визначення сучасних вікових аспектів і проблем діагностики МВ, аналіз клініко-мікробіологічного стану хворих дітей і підлітків, які перебувають під активним спостереженням у міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпропетровська.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано дані міських статистичних звітів щодо поширеності і захворюваності на МВ за останні 5 років. Проаналізовані клініко-амнестичні дані (вік, основні критерії встановлення діагнозу, властивості перебігу захворювання), здійснене оцінювання фізичного розвитку хворих на муковісцидоз, висновків рентгенологічних, сонографічних, спірометричних, лабораторних досліджень (зокрема потових проб, ДНК-діагностики, бактеріологічного дослідження харкотиння), обсяг і тривалість антибактеріальної та замісної терапії.

Результати та їх обговорення

Поширеність та захворюваність на МВ зросли з 0,27% у 2009 до 0,31% у 2013 р. та з 0,02% до 0,035% відповідно. Особливо тенденції до зростання відзначаємо у групі підлітків, де поширеність зросла з 0,28% у 2009 до 0,57% у 2013 р., а захворюваність – з 0,03% до 0,07% відповідно.

Генетичне підтвердження діагнозу було в 14,6% випадків серед дитячого населення і жодного – в підлітковому віці.

Основну клінічну групу становили 35 дітей у віці від 5 місяців до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в міському дитячому кардіо-пульмонологічному відділенні Дніпропетровської клінічної лікарні №2. Дітей за віком поділили на групи: I – до 3-х років (2 дитини – 5,7%), II – 4–6 років (6 – 17,1%), III – 7–14 років (17 – 48,6%), IV – 15–18 років (10 – 28,6%). Поділ хворих за статтю показав перевагу хлопчиків – 25 (71,4%).

Діагноз МВ базувався на ретельному зборі анамнезу, у тому числі сімейного, особливостях клінічного перебігу хвороби, даних рентгенографії, результатах потового тесту і (або) генетичного дослідження. Значення хлоридів поту коливались від 50 ммоль/л до 120 ммоль/л (92,3±1,76 ммоль/л). Серед хворих позитивний тест був у 94,3% хворих, в інших – межові цифри. Лише 9 (25,7%) пацієнтам здійснили генетичне обстеження (в медико-генетичному центрі м. Львова). Найбільш поширеною мутацією була F508 del і становила 77,8% (7

дітей у гомозиготному стані F508 del/ F508 del), у решти пацієнтів – у компаундному стані з іншими мутаціями. Відсутність генотипування зумовлене відмовою батьків хворих дітей від дослідження. Аналіз причин відмови засвідчив: в 61% випадків основою була висока вартість дослідження, у 25% – небажання мати інформацію, в 14% – релігійні переконання батьків.

Верифікація діагнозу у групі хворих варіює від народження до 15 років, процентне співвідношення наведено на *рис. 1*. Виявилось, що піком верифікації захворювання є вік 4–5 років, коли вже мали місце яскраві клінічні прояви симптомів хвороби.

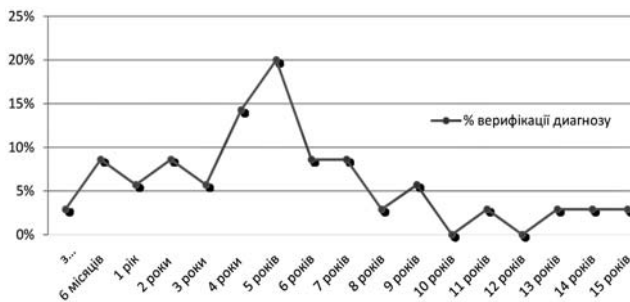


Рис. 1. Вікові особливості верифікації діагнозу в дітей, які хворі на МВ.

Аналіз анамнестичних даних виявив обтяжену спадковість із бронхолегеневою патологією в 48,7% випадків, частіше по лінії батька, в 6,1% – по лінії матері, із хронічного панкреатиту та хронічної панкреатичної недостатності по чоловічій лінії – в 5,7% випадків, сімейна захворюваність МВ (5,7%), летальність попередніх дітей у родині в ранньому віці (мертвонародженість, тяжка пневмонія, меконіальний ілеус) – 20%; респіраторні захворювання, у тому числі пневмонія в ранньому віці (20%), часті обструктивні бронхіти, затяжні пневмонії (71,4%), порушення з боку ШКТ із раннього віку зареєстровано в 11,4% випадків, гепатит В – у 2,8%, поліпектомія – 2,8%, аденомотія – 5,7%.

Низька маса тіла при народженні зафіксована у 34,1% дітей, яких обстежили, кількість недоношених становила майже 20%, раннє переведення на штучне вигодовування – у кожній третій дитині. Частота загострень МВ за рік становила $4,21 \pm 1,3$, середній стаж захворювання – $10,29 \pm 4,1$. Аналіз клінічного перебігу МВ дав можливість визначити поділ хворих за ступенем важкості: легкий – 20% (7 дітей), середній – 42,8% (15 дітей), важкий – 37,2% (13 дітей). Переважала змішана форма захворювання – 88,6% (31 дитина), кишкова – 2,8% (1 дитина) і легенева – 8,6% (3 дитини).

Здійснили аналіз клінічних симптомів, з яких починалось захворювання. Крім класичних респіраторних симптомів, ознак мальабсорбції та асоційованого статусу визначили низку інших клінічних проявів: у 2,9% випадків мала місце маніфестація з симптомів хронічного поліпозного риносинуситу, у 8,6% дітей першою ознакою панкреатичної недостатності був пролапс прямої кишки, меконіальний ілеус – в 14,3%, ураження печінки – 5,7%.

Розвиток життєво загрозованих електролітичних порушень, відомих як псевдо-синдром Барттера, що проявляється пониженим рівнем калію, натрію, хлоридів та є характерним для дітей раннього віку, мав місце в одному (2,9%) випадку (*рис.2*).

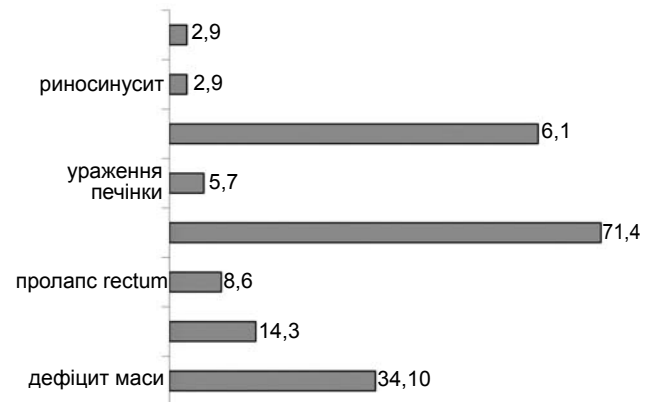


Рис. 2. Клінічні симптоми, з яких маніфестувало захворювання (%).

На підставі аналізу встановили, що на тлі лікування, котре постійно підтримується, корекції харчування та інших лікувальних заходів у наших дітей є проблема порушення фізичного розвитку. Оцінюванню фізичного статусу при МВ надається величезне значення. Зниження темпів росту чи втрата маси – це індикатор несприятливого перебігу захворювання. Чимало авторів виявили тісний зв'язок між тривалістю життя та масою тіла [1,4,8]. Відставання у фізичному розвитку при МВ визначається багатьма факторами. Головними серед них можна вважати хронічну панкреатичну недостатність, яка призводить до постійних енергетичних втрат зі стулом, а також підвищені енергетичні вимоги, котрі зростають ще більше з погіршенням легеневої функції. Недостатність харчування несприятливо позначається на перебігу бронхолегеневого процесу. Недоїдання ослаблює дихальні м'язи, порушує репарацію дихальних шляхів і супроводжується дисфункцією імунної системи.

Антропометричні дані оцінювали за показниками центильних таблиць, масо-ростового співвідношення (індекс Кетле) та індексу маси тіла.

Встановили, що у 88,6% дітей, яких обстежили, була білково-енергетична недостатність: легка – в 14,3% випадків, помірна – у 20%, важка – у 54,3%, лише в 4 пацієнтів (11,4%) її не виявили.

Ступінь білково-енергетичної недостатності корелював зі ступенем порушення функції зовнішнього дихання, був виражений у хворих із тяжким перебігом МВ, із наявністю хронічної синьогнійної інфекції ($p < 0,01$).

Відомо, що тривалість та якість життя хворих на МВ залежить від характеру та ступеня ураження бронхолегеневої системи. У дітей раннього віку зміни у бронхолегеневій системі проявляються у вигляді бронхітів і пневмоній із затяжним перебігом, рецидивуючих обструктивних бронхітів; у дітей дошкільного та шкільного віку – хронічних бронхолегеневих процесів (бронхіти,

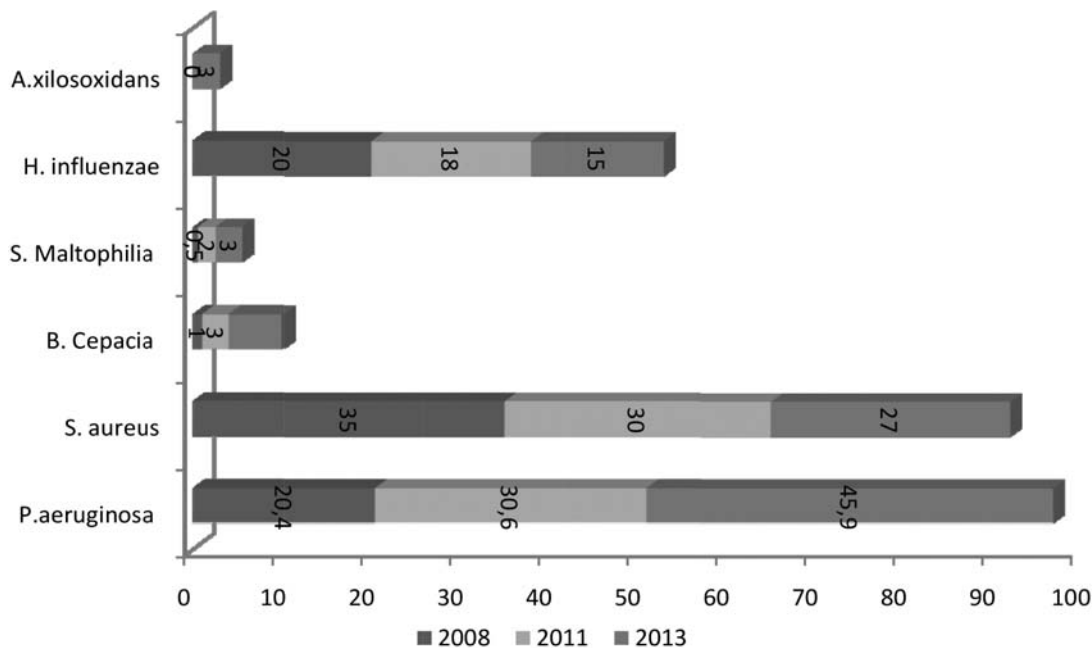


Рис. 3. Динаміка поширення патогенів дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом (м. Дніпропетровськ, 2008–2013 рр.).

Таблиця 1

Приклади спектрів антибактеріальної чутливості B. Cepacia та S. Maltophilia, що були ідентифікованими в харкотинні хворих на МВ

Вид неферментуючої бактерії	Антибіотики						
	TZP	LVX	CTZ	SXT	CLF	MEM	AMC
B. Cepacia	R	R	R	S	S	R	R
S. Maltophilia	R	R	R	R	S	R	R

Примітки: TZP – piperacilin, LVX – levofloxacin, SXT – sulfamethoxazol/trimetoprim, CLF – chloramphenicol, MEM – meronem, AMC – amikacin.

пневмонії, бронхіальна астма). З віком хронічний процес набуває все частіше риси хронічного бронхіту з обструктивним синдромом.

Характерним синдромом хворих на МВ був кашель у 83,6% дітей, різний за характером, постійний, із виділенням слизової мокроти – в 43,6% випадків та слизово-гнійної – у 21,8%. Рентгенологічні дані свідчать, що зміни мали ознаки бронхіту більшого або меншого ступеня виразності, були пластинчаті ателектази та пневмофіброз, який мали 8,6% хворих із важким перебігом МВ. У 14,3% випадків діагностували виражений емфізематоз.

Дослідження мікробіологічної флори мокроти показало (рис. 3), що найбільш значущими патогенами є S.aureus та P. aeruginosa (27% та 45,9% відповідно). У 28,8% S.aureus виділили в комбінації з P. aeruginosa. За останні роки (рис. 3) спостерігається зменшення частки S. aureus (з 35% до 27%), H. influenzae (з 20% до 15%) при збільшенні поширеності P. aeruginosa (з 20,4% до 45,9%). Це пов'язано, ймовірно, зі збільшенням терміну життя хворих, тривалості хронічного бронхолегеневого запалення та можливості ерадикації деяких патогенів за допомогою сучасної і своєчасної антибактеріальної терапії.

У зв'язку з упровадженням сучасних ідентифікаційних систем значно збільшився процент висіву так званої неферментуючої грамнегативної флори, яскравими представниками якої є B. seraciac (5,7%) і S. maltophilia (2,6%). Особливістю цих патогенів є висока резистентність до антибактеріальних засобів. Приклади спектрів антибактеріальної чутливості B. seraciac та S. maltophilia, що були ідентифікованими в харкотинні наших хворих на МВ, наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, у цих патогенів чутливість визначена тільки до 1–2 антибіотиків із 7, які досліджували. Відомо, що інфікування B. seraciac може не змінювати стабільного стану хворого, може викликати пришвидшену деградацію легеневої функції, погіршення клінічного стану або призвести до серасіа-синдрому, що характеризується тяжким перебігом та загрозою для життя хворого.

Висновки

Отже, дотепер у нашій країні є проблеми діагностики МВ у дитячому віці. Це стосується відносно пізньої діагностики захворювання, низької доступності хворих до проведення молекулярно-генетичного дослідження через соціально-економічні причини. Аналіз клінічних

симптомів, з яких починалось захворювання, засвідчив, що, крім класичних респіраторних симптомів, ознак мальабсорбції, існує низка симптомів (наприклад, хронічного поліпозного риносинуситу), які лікарі не пов'язують зі стартом клінічних проявів МВ, а це теж сприяє пізній верифікації діагнозу.

При мікробіологічному дослідженні слід приділяти увагу не тільки наявності самої синьогнійної палички,

котра є критерієм важкості перебігу захворювання, а і неферментуючих грамнегативних патогенів (зокрема *B. cereus* та *S. maltophilia*), особливістю яких є висока резистентність до антибактеріальних засобів, що потребує більш ретельного підбору терапії.

Діти з ідентифікованою резистентною мікрофлорою дихальних шляхів мають підвищений ризик важкого й ускладненого перебігу МВ.

Список літератури

1. Ашерова И.К. Муковисцидоз / И.К. Ашерова, Н.И. Капранов. – М., 2013. – С. 7–105.
2. Генетика бронхолегочных заболеваний / Е.К. Гинтер, Н.И. Капранов, Н.В. Петрова, Н.Ю. Каширская. – М. : Атмосфера, 2010. – Гл. 5. – С. 51–78.
3. Исследование взаимосвязи МВТР-генотипа и клинических проявлений у больных муковисцидозом / Е.Е. Тимковская, Н.В. Петрова, Н.Ю. Каширская и др. // Детская больница. – 2008. – №1. – С. 8–14.
4. Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы : методические рекомендации / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. – М., 2008. – С. 20–46.
5. Bush A. Cysticfibrosis / A. Bush, M. Gotz // *Eur.Resp.Mon.* – 2006. – Ch. 15. –P. 234–289.
6. Hodson M. Cysticfibrosis / M. Hodson, G. Duncan, A. Bush // *Cysticfibrosis*. Third edition London: Edward Arnold (Publishers)Ltd. – 2007. – P. 477.
7. Nissim-Rafinia M. Molecular biology of cystic fibrosis:MBTP processing and functions, and classes of mutations. / M. Nissim-Rafinia, B. Kerem, E. Kerem / *Cystic fibrosis*. Third edition, London: Edward Arnold (Publishers) Ltd. – London : EdwardArnold (Publishers) Ltd., 2007. – P. 49–58.
8. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children / S.S. Wang, L.A. O'Leary, S.C. Simmons, M.J. Khoury // *J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 141. – P. 804–810.

References

1. Asherova, I. K. & Kapranov, N. I. (2013). *Mukoviscidoz [Cysticfibrosis]*. Moscow. [in Russian].
2. Ginter, E. K., Kapranov, N. I, Petrova, N. V., & Kashirskaya, N. Yu. (2010) *Genetika bronkholegichnykh zabolevanij [Genetics of bronchopulmonary diseases]*. Moscow: Atmosfera. [in Russian].
3. Timkovskaya, E. E., Petrova, N. V., Kashirskaya, N. Yu, Voronkova, A. Y., & Radionovich, A. M. (2008). Issledovanie vzaimosvyazi MVTR-ganotipa i klinicheskikh proyavlenij u bol'nykh mukoviscidozom [Study the relationship of CFTR-genotip and clinical manifestations in patients with cystic fibrosis]. *Detskaya bol'nica*, 1, 8–14. [in Russian].
4. Kapranov, N. I., & Kashirskaya, N. Y.(2008). *Mukoviscidoz: sovremennye dostizheniya i aktual'nye problemy [Cystic fibrosis: recent advances and current problems]*. Moscow. [in Russian].
5. Bush, A., & Gotz, M. (2006) *Cystic fibrosis*.*Eur.Resp. Mon.*,15,234–289.
6. Hodson, M., Duncan, G., & Bush, A. (2007) *Cystic fibrosis*. *Cystic fibrosis*. Third edition London: Edward Arnold (Publishers).Ltd., 477.
7. Nissim-Rafinia, M., Kerem, B., &Kerem, E. (2007) *Molecular biology of cystic fibrosis:MBTP processing and functions, and classes of mutations*. *Cystic fibrosis*. Third edition, London: Edward Arnold (Publishers) Ltd.
8. Wang, S. S., O'Leary, L. A., Simmons, S. C. & Khoury, M. J. (2002) The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J.Pediatr.*, 141, 804-810. doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.129845>.

Відомості про автора:

Ільченко С.І., д. мед. н., доцент, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: ilchenko64@mail.ru.

Надійшла в редакцію 04.11. 2014 р.

I. N. Maslova

PNA - and SBA-positive lymphocytes content in the major salivary glands' structures during early postnatal period after intrauterine antigenic action

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: Salivary Glands, Peanut Agglutinin, Soybean Agglutinin, Lymphocytes, Rats.

Aim – to determine the Peanut agglutinin- and Soybean agglutinin-positive (PNA+, SBA+) lymphocytes content in the major salivary glands' structures in early postnatal period after intrauterine antigenic action.

Methods and results. 224 submandibular salivary glands of white laboratory rats were investigated through the lectin histochemical and statistical methods.

Conclusions. In newborn animals after intrauterine antigen action the increased content of PNA+ intraepithelial lymphocytes and PNA+ stromal lymphocytes of major salivary glands was determined as compared to control group. That tendency remains till the 14th day, gradually decreasing till the 45th day of postnatal formation. Quantity of SBA+ lymphocytes decreased in antigen premium animals as compared with control group animals. In addition, the quantity of SBA+ lymphocytes in experimental group remains lower during two weeks after birth. On the 45th day of postnatal formation the findings do not differ among experimental animals.

Вміст PNA- та SBA -позитивних лімфоцитів у структурах великих слинних залоз щурів у ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної антигенної дії

I. M. Maslova

З метою визначення вмісту лімфоцитів із рецепторами до лектину арахісу та лектину сої (PNA+, SBA+) у структурах великих слинних залоз щурів у ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної антигенної дії вивчили 224 підщелепні слинні залози білих лабораторних щурів із використанням лектингістохімічного та статистичного методів дослідження. У новонароджених тварин після внутрішньоутробної дії антигену встановили більший вміст PNA+ рецепторів на плазматичній мембрані інтраепітеліальних лімфоцитів і лімфоцитів стромы великих слинних залоз у порівнянні з контрольною групою. Вміст PNA+ лімфоцитів у паренхимі та стромі слинних залоз поступово знижується до 14 доби післянатального розвитку. Знижений вміст SBA+ лімфоцитів в експериментальній групі щодо інтактно зберігається протягом перших двох тижнів після народження з поступовим зменшенням їхньої кількості до завершення експерименту.

Ключові слова: слинні залози, лектин арахісу, лектин сої, лімфоцити, щури.

Патологія. – 2014. – №3 (32). – С. 78–82

Содержание PNA- и SBA-положительных лимфоцитов в структурах больших слюнных желез крыс в раннем постнатальном периоде после внутриутробного антигенного действия

И. Н. Маслова

С целью определения содержания лимфоцитов с рецепторами к лектинам арахиса и сои (PNA+, SBA+) в структурах больших слюнных желез крыс в раннем постнатальном периоде после внутриутробного антигенного действия изучено 224 подчелюстных слюнных железы белых лабораторных крыс с использованием лектингистохимического и статистического методов исследования. У новорожденных животных после внутриутробного действия антигена установлено большее содержание PNA+ рецепторов на плазматической мембране интраэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов стромы больших слюнных желез в сравнении с контрольной группой. Содержание PNA+ лимфоцитов в паренхиме и строме слюнных желез постепенно уменьшается до 14 суток постнатального развития. Пониженное содержание SBA+ лимфоцитов в экспериментальной группе относительно интактной сохраняется в течение первых двух недель после рождения с постепенным уменьшением их количества к окончанию эксперимента.

Ключевые слова: слюнные железы, лектин арахиса, лектин сои, лимфоциты, крысы.

Патологія. – 2014. – №3 (32). – С. 78–82

Background

Salivary glands' diseases have a varied etiology that includes autoimmune, infectious, idiopathic, and hereditary causes. The unifying factor in these diseases is the formation of granulomas, which histologically are mononuclear inflammatory cells or macrophages surrounded by lymphocytes [5]. It is also known that salivary glands NK cells, although related to conventional NK cells, are a distinct subset of innate lymphoid cells that deviates from the conventional developmental pathway, perhaps under the influence of tissue-specific factors [4]. Improved the lymphocytes

population influence on a formation of different organs and systems. Immature lymphocytes migrated from thymus to the peripheral organs of immune system [9]. One of the determinatives that result in violation of major salivary glands morphogenesis and as a result the development of its pathology is the condition of pregnant women health, more than half of them have chronic diseases and system functional disorders which are accompanied by the immune pathological condition, namely by antigen influence on a fetus [3,9]. In the literature there are no systematic data concerning the intrauterine antigen influence on morphogenesis of major

salivary glands and lymphoid tissue associated with it. Using the lectin histochemistry methods appeared a possibility to observe the immature and γ/δ – lymphocytes populations in the major salivary glands' structures after intrauterine antigen action.

Objective

To determine the PNA+ and SBA+ lymphocytes content in the major salivary glands' structures in early postnatal period after intrauterine antigen action.

Methods

The objects of the research were 224 salivary glands of white laboratory rats. Due to impossible qualitative materials taking in the early periods of postnatal life from parotid and sublingual salivary glands the investigation was carried out on the submandibular salivary glands. The rats were divided into three groups. First group are intact rats. Second group are rats, to which 0,05 ml solution of antigen were injected into the amniotic fluid on the 18th day of pregnancy by the method of N. Voloshyn [10], the third group – control, 0,05 ml of physiological solution were injected to the animals intrauterinely on the 18th day of pregnancy. The feeding of animals was twice a day at the same time. For the study of peculiarities of PNA+ and SBA+ lymphocytes content in the major salivary glands structures after antigen's action on the fetus, the model of transuterine, transmembrane injection of antigen into amniotic fluid by the method of N. Voloshyn was chosen [10]. The antigen was liquid (killed) split – vaccine Vaxigrip 2009. Keeping the animals and experiments were carried out accordingly to regulations of European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.03.86), law of Ukraine «About protection of animals from cruel treatment» (№ 1759 from 15.09.2009). The animals killing and taking of the material were done from 13-00 till 14-00 on the 1st, 5th, 7th, 11th, 14th, 30th, 45th days of postnatal life. On every term in all groups of the animals were examined 5–6 animals from 2–3 afterbirths. For the investigation the major salivary glands were used during some minutes after killing. The samples were fixed in 10% solution of formalin, dehydrated, filled in paraffin mixture and 4 μm thick serial paraffin sections were produced. The sugar residues determination of β -D-galactose and N-acetyl-D-galactosamine was investigated using the standard method [2] through peanut agglutinin (PNA) and soybean agglutinin (SBA) using the standard kit of NPA «Lectin Test», Lviv. For visualization 3,3'-diaminobenzidine was used as the staining agent. The results of account of lectin histochemistry were done semi-quantitatively and determined as +++ - dark brown stain, ++ - brown stain, + - pale brown stain, zero is absence of stain. Intermediate tones were evaluated accordingly: ++/+++ , +/+++ . PNA+ receptors distribution was detected on the intraepithelial lymphocyte plasmatic membrane and stromal lymphocytes of major salivary glands. SBA+ receptors were detected on the stromal lymphocyte plasmatic membrane [5]. The PNA+ and SBA+ lymphocytes quantities were counted per notional area unit through A. Glagolev's modified ocular grid with the findings recalculation per 10000 μm^2 (1000 magnification). Process-

ing of the obtained numerical results was conducted through statistical methods using STATISTICA® for Windows 6.1 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Comparison of variables was performed using Student's t-test.

To verify existence of relationship between obtained variables correlation analysis (Pearson correlation coefficient) was used. The difference between the variables was considered statistically significant at the $p \leq 0,05$.

The work is the fragment of SRW of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy and the Department of Histology, Cytology and Embryology of Zaporizhzhya State Medical University «Lectin histochemical characteristics of morphogenesis of the organs and tissues in early postnatal period in norm and experiment» (2008-2013, № state Registration 0109 U 003986).

Results

In the acini, PNA+ lymphocytes are situated among the serous and mucous secretory cells, often near the cells with mitosis figures. Intraepithelial lymphocytes are present mainly as the small forms. There are the round cells with a peripherally pigment deposition and pericytoplasmic enlightenment.

On the first day after birth the PNA+ lymphocytes quantity in the intact group is $19,8 \pm 1,13$. In antigen premium rats the intraepithelial PNA+ lymphocytes content is increased compared with intact group – $24,3 \pm 1,32$. Indicators of all above-stated structures for the animals of control group do not differ from the data obtained from the animals of intact group, that is why in the future control group will not be cited (fig. 1).

On the 5th day of postnatal life, the quantity of intraepithelial lymphocytes with PNA receptors decreases in intact animals group compared with newborn rats. In experimental group the PNA+ lymphocytes content is significantly more than in intact group – $22,3 \pm 1,61$ ($p \leq 0,05$). On the 7th day, in intact animals group PNA+ lymphocytes quantity decrease relative to the previous observation term is observed. In experimental group the tendency of PNA + lymphocytes content increase is saved compared with intact animals. On the 11th day of postnatal life in observed animals from 1st group the quantity of lymphocytes with β -D-galactose receptors is continuing to decrease gradually compared with previously observed term. In experimental group the PNA + lymphocytes content is remaining greater relative to the intact group (fig. 1). On the 14th day after birth in intact animals group the intraepithelial PNA+ lymphocytes quantity remains at the level of previously observed term but in experimental group the PNA+ lymphocytes content is statistically significantly more compared with control animals.

The intraepithelial lymphocytes quantity on the 30th day of postnatal life in intact group is somewhat reduced compared with the data from animals of 14th day after birth. In experimental animals group the content of lymphocytes with PNA+ receptors is decreasing to the indicators in intact group of the current observation period. At the 45th day of postnatal life, the PNA+ lymphocytes quantity remains at the level of previously observed term. Statistically significant is no difference between the indicators of investigated parameters (fig. 1).

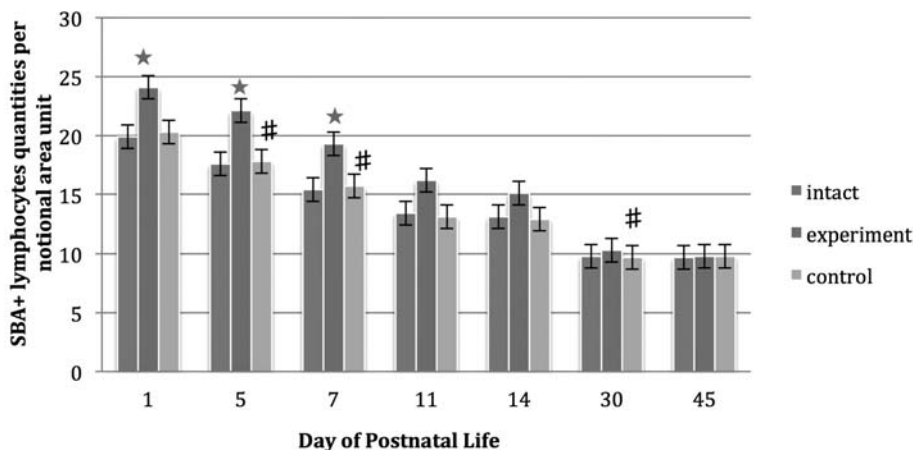


Fig. 1. PNA+ lymphocytes content in major salivary glands' parenchymal structures per notional area unit (10000 μm^2).
Notes: ★ – result is significant compared with intact group; # – result is significant compared with previously observed term.

PNA+ lymphocytes are situated among the fibroblasts of major salivary glands' stromal structures. On the 1st day after birth in intact animals group the quantity of lymphocytes with PNA receptors is total $2,2 \pm 0,09$ per 5000 μm^2 of the stromal structures. In experimental animals the PNA+ lymphocytes content was significantly more than in intact group and was $3,1 \pm 0,22$ per 5000 μm^2 . The intact group indicators significantly do not differ from control group results (fig. 2).

On the 5th day of postnatal life in the control group the PNA+ lymphocytes quantities in the stromal structures increase relative to previously observed term.

In experimental group the quantity of the small lymphocytes with β -D-galactose residues remains statistically significantly more ($3,8 \pm 0,11$) as compared with indicators of intact group ($2,8 \pm 0,13$). On the 7th day of postnatal formation the quantity of lymphocytes with PNA receptors in all observed groups is the maximum during experiment. In antigenpremium animals their content remains more ($4,1 \pm 0,1$) relative to the control group ($3,4 \pm 0,1$; $p < 0,05$). On the 11th day in intact group among the stromal cells the PNA+ lymphocytes quantity decrease is observed and their content is $2,3 \pm 0,1$ per notional area unit. In the experimental group their quantity remains more than the results of control

group and is $2,6 \pm 0,08$ per notional area unit. At the 14th day of postnatal life in the stromal structures of intact animals the PNA+ lymphocytes quantities decrease compared with previously observed term. In the experimental group their part remains more than indicators of control group $2,0 \pm 0,09$. The PNA+ lymphocytes quantities decrease tendency is observed till the end of the experiment (fig. 2). On the 30th day the PNA+ lymphocytes content in experimental group is decreased to $1,4 \pm 0,1$. The results obtained in the experimental group do not significantly differ from the indicators in the control group. On the 45th day of postnatal life a tendency to decrease of quantities of lymphocytes with PNA receptors in the rats' salivary glands' stromal structures remains in all investigated groups. The data statistically does not differ in all observed groups (fig.2).

The SBA+ lymphocytes are located diffusely in the capsule, septa and ducts of the major salivary glands. In newborns animals of intact group the quantity of SBA+ lymphocytes with phenotypic features of small forms and intermediate forms is $1,9 \pm 0,1$ per notional area unit. In experimental animals of the 1st day after birth the lymphocytes with SBA+ receptors quantity decrease is observed compared with intact animals group. In the control group the SBA+

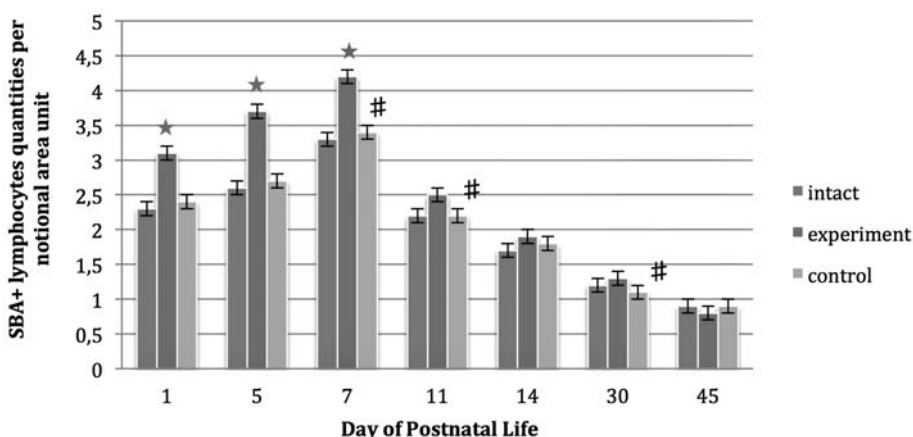


Fig. 2. PNA+ lymphocytes content in major salivary glands' stromal structures per notional area unit (10000 μm^2) according to the age and observation group.

Notes: ★ – result is significant compared with intact group; # – result is significant compared with previously observed term.

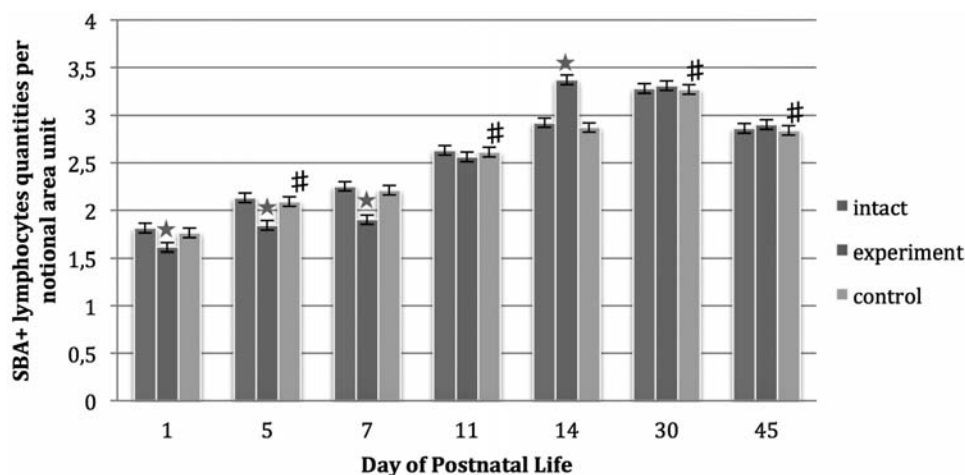


Fig. 3. SBA+ lymphocytes content in major salivary glands' stromal structures per notional area unit (10000 μm^2).

Notes: ★ – result is significant compared with intact group; # – result is significant compared with previous observation term.

lymphocytes quantity does not differ significantly from the indicators of intact group from the neonatal period till the end of experiment. On the 5th day in the intact group the tendency to increase of number of SBA+ lymphocytes is detected relative to the newborn animals (fig. 3). In the experimental group the quantity of lymphocytes with N-acetyl-D-galactosamine residues on the receptors is $1,8 \pm 0,09$ that is more than in newborn rats and significantly less relative to the intact group.

On the 7th day the tendency to quantity increase of SBA+ cells with phenotypic features of small and intermediate lymphocytes forms in intact group remains relative to previously observed term. For experimental animals the indicators of SBA+ lymphocytes quantity remain lower as compared with the intact animals (fig. 3). The 11th day of postnatal life is characterized by increased quantity of lymphocytes with SBA receptors in intact group. The SBA+ lymphocytes content in the major salivary glands' connective tissue relative to the cells number is $2,7 \pm 0,1$. For experimental animals the total amount of SBA+ lymphocytes is lower than in the control group. On the 14th day, in the major salivary glands' connective tissue of intact animals group the quantity of SBA+ cells with phenotypic features of the small and intermediate lymphocytes is increased as compared with previously observed term (fig. 3). At first, unlike the previously observed period, in experimental group the SBA+ lymphocytes quantity is $3,5 \pm 0,1$, that is significantly more than the results of intact animals. On the 30th day after birth, the SBA+ lymphocytes quantity, as compared with indicators of the 14th day, increases by 0,38 per notional area unit. Indicators of the lymphocytes with SBA+ receptors obtained from experimental group are at the level of the control group indicators (fig. 3). On the 45th day of postnatal formation, the quantity of SBA+ cells with phenotypic features of the small and intermediate lymphocytes in the major salivary glands' connective tissue is significantly decreased relative to the previous observation term. The results obtained in experimental and intact groups during this observation period do not differ.

Discussion

Salivary gland mononuclear cells are composed of a variety of subpopulations distributions of which differ between parotid (PG) and submandibular salivary glands (SMG) and are distinct from lymphatic node, both PG and SMG were enriched in immature and activated T cells. Unchanged percentages of Thy-1(+) T cells in PG and SMG following short-term adult thymectomy indicated that immature salivary gland T cells had an extrathymic source [6]. The SMG considered a privileged site where dissemination of the virus to other tissues as well as transmission to native individuals is possible. The SMG provides a peculiar barrier where mucosal tissues are typically poised to respond in a Th2 fashion and stimulate the production of IgA, while denying access to commensal microbes and other environmental pathogens [8]. Sugar residues are important components of salivary gland secretion. Acinar cells contained abundant quantities of glycoconjugates with the terminal trisaccharide sialic acid – (alpha 2–3, 6) galactosyl (beta 1–3) N-acetylgalactosamine. Mandibular acinar cells also contained alpha and beta N-acetylgalactosamine and N-acetylglucosamine residues, whereas the demilunar cells contained glycoconjugates with fucose, mannose and N-acetylglucosamine residues. In the duct system a range of sugar residues was localized throughout the cell cytoplasm or limited to the apical surface [7]. Secretions in parotid and submandibular serous cells generally contained a higher content of fucose than those in sublingual serous cells, which contained higher levels of a terminal galactose-sialic acid dimer. Some but not other cells of striated and interlobular ducts of submandibular glands of one subject were stained for alpha-N-acetylgalactosamine [1].

Our study showed that in group of animals after antigen action in fetal period the PNA+ lymphocytes quantity increase is observed. Among them there are two populations – immature forms and γ/δ lymphocytes [9]. Thus, the PNA+ lymphocytes quantities dynamics have an undulatory character. In newborn animals group after intrauterine antigen action till the 7th day of postnatal life the PNA+ lymphocytes number

increase is noted as compared with the control group. From the 11th day of postnatal life and till the end of experiment the PNA+ lymphocytes quantities are gradually decreased and on the 45th day the difference between the experimental and intact group indicators are not determined. Furthermore, from the neonatal period till the 11th day content of SBA+ cells with phenotypic features of the small and intermediate lymphocytes in the major salivary glands' connective tissue in experimental animals group is lower than results obtained from the intact group. From the 14th day after birth the tendency to quantity increasing is observed, it is saved during the first month of postnatal life and levelled on the 45th day. The similar dynamic of PNA+ and SBA+ lymphocytes distribution in the epithelium and connective tissue of throat, gums and periodontium is described by several authors earlier and confirms the lymphocytes role in organs' morphogenesis [3].

Conclusions

1. In newborn animals after intrauterine antigen action the increased content of PNA+ intraepithelial lymphocytes and PNA+ stromal lymphocytes of major salivary glands is determined as compared with control group. The lymphocytes content gradually decreases in glands parenchyma and in the stromal structures till the 14th day of postnatal formation.

2. Quantity of SBA+ lymphocytes is decreased in antigen-premium animals as compared with control group animals. In addition the quantity of SBA+ lymphocytes in experimental group remains lower during two weeks after birth. On the 45th day of postnatal formation the findings do not differ among experimental animals.

Further researches prospects

In our further researches we will investigate distribution of different carbohydrates to define state of the microenvironments of the major salivary glands' structures.

Reference

1. Adi, M. M., Chisholm, D. M., & Waterhouse, J. P. (1995). Histochemical study of lectin binding in the human fetal minor salivary glands. *J Oral Pathol Med.*, 24(3), 130–5. doi: 10.1111/j.1600-0714.1995.tb01153.x
2. Antoniuk, V. O. (2005). Lektyny ta yikh syrovynni dzhherela [Lectins and their raw sources]. Lviv: Kwart. [in Ukrainian].
3. Burega, Yu. O. (2013). Shchilnist rozpodilu PNA+ limfotsytiv v yasnakh epiteliuu shchuriv pislia dii AH [Distribution density of PNA+ lymphocyte in the rat's gums epithelium after antigen action]. *Aktualni problemy ta perspektyvy rozvytku medychnoi, farmatsevychnoi ta pryrodnychkykh nauk*. Proceedings of the Scientific and Practical Congress, (pp. 56–57). Zaporizhia. [in Ukrainian].
4. Cortez, V. S., Fuchs, A., Cella, M., Gilfillan, S., & Colonna, M. (2014). Cutting edge: Salivary gland NK cells develop independently of Nfil3 in steady-state. *J Immunol.*, 15, 192(10), 4487–91. doi:10.4049/jimmunol.1303469.
5. Nwawka, O.K., Nadgir, R., Fujita, A., & Sakai, O. (2014). Granulomatous Disease in the Head and Neck: Developing a Differential Diagnosis. *Radiographics.*, 34(5), 1240–56. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.345130068>.
6. O'Sullivan, N. L., Skandera, C. A., & Montgomery, P. C. (2001). Lymphocyte lineages at mucosal effector sites: rat salivary glands. *J Immunol.*, 1, 166(9), 5522–5529. doi: 10.4049/jimmunol.166.9.5522.
7. Pedini, V., Scocco, P., Dall'Aglio, C., Ceccarelli, P., & Gargiulo, A. M. (2000). Characterisation of sugar residues in glycoconjugates of pig mandibular gland by traditional and lectin histochemistry. *Res Vet Sci.*, 69(2), 159–63.
8. Tessmer, M. S., Reilly, E. C., & Brossay, L. (2011). Salivary Gland NK Cells are Phenotypically and Functionally Unique. *PLoS Pathog.*, 7(1), e1001254. doi:10.1371/journal.ppat.1001254.
9. Voloshyn, N. A. (2005). Limfocit – faktor morfogeneza [Lymphocyte – the factor of morphogenesis]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 122. [in Ukrainian].
10. Voloshyn, N. A., Matviishyna, T. N., Burega, Yu. A., Hrinivetska, N. V., & Talanova, O. S. (2011). Sposib modeliuвання vnutrishnoutrobnoi antygennoi dii. [A method of modeling intrauterine antigenic action]. Ukraine patent. UA 02218. Feb 12. Int.Cl. G09B 23/28. [in Ukrainian].

Information about the author:

Maslova I.N., Assistant of Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: maslova.in@i.ua.

Received: 04.11. 2014 p.

О. С. Шаповал, Л. Л. Воронцова

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у женщин репродуктивного возраста с новообразованиями яичников

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: новообразования яичников, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

Нарушения, происходящие в иммунной системе у женщин при новообразованиях яичников, являются одним из важнейших факторов в патогенезе и развитии заболевания. С целью изучения особенностей иммунных нарушений у 105 женщин репродуктивного возраста с новообразованиями яичников определены показатели клеточного и гуморального иммунитета. Установлены варианты иммунологической реактивности при опухолеподобных образованиях яичников у женщин с различными возможностями реализации репродуктивной функции. Это свидетельствует, что выявление на долечевом этапе одного из вариантов нарушения иммунологической реактивности является одной из составляющих эффективности назначаемой терапии, необходимой для выбора адекватной тактики лечебной коррекции гомеостаза организма.

Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у жінок репродуктивного віку з новоутвореннями яєчників

О. С. Шаповал, Л. Л. Воронцова

Порушення, що відбуваються в імунній системі у жінок із новоутвореннями яєчників, є одним із важливих факторів у патогенезі та розвитку захворювання. З метою вивчення особливостей імунних порушень у 105 жінок репродуктивного віку з новоутвореннями яєчників визначили показники клітинного і гуморального імунітету. Встановили варіанти імунологічної реактивності при новоутвореннях яєчників у жінок із різними можливостями реалізації репродуктивної функції. Це свідчить, що виявлення на долікувальному етапі одного з варіантів порушення імунологічної реактивності є однією зі складових ефективності терапії, яка необхідна для вибору адекватної тактики лікувальної корекції гомеостазу організму.

Ключові слова: новоутворення яєчників, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 83–87

State of cellular and humoral immune system in women of reproductive age with tumor-like ovary formations

O. S. Shapoval, L. L. Vorontsova

Aim. Violations occurring in the immune system in women with ovary tumor-like formations are one of the most important factors in the pathogenesis and development of the disease. In order to study features of immune disorders in 105 women of reproductive age with tumor-like ovary formations determination of cellular and humoral immunity indices was carried out.

Methods and results. Variants of immunological reactivity in women with tumor-like ovary formations with different possibilities of reproductive function implementing were established.

Conclusion. This indicates that the identification of one of the variants of immunological reactivity disorder in the precursive stage is one of the components of the effective prescribed therapy necessary to select the appropriate tactics of medical correction of homeostasis.

Key words: Ovarian Neoplasms, Cell-Mediated Immunity, Humoral Immune Response.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 83–87

Новообразования яичников занимают одно из первых мест среди заболеваний органов репродуктивной системы. За последние 10 лет частота этой патологии у женщин репродуктивного возраста не имеет тенденции к снижению и колеблется от 6 до 25 % [1–4].

Несмотря на большое количество исследований, научных и технологических достижений, которые регулярно освещаются в специализированных журналах и материалах международных конгрессов, патология яичников, в частности новообразования, остаются весьма распространенными и противоречивыми заболеваниями, особенно у женщин репродуктивного возраста, что является серьезной социальной проблемой для системы здравоохранения [5,6].

Многочисленные научные работы, касающиеся непосредственного изучения иммунологических процессов

при опухолеподобных заболеваниях яичников, позволяют считать нарушения, происходящие в иммунной системе, одним из важнейших факторов в патогенезе возникновения и развития заболевания [7, 8, 9]. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют об их чрезвычайной противоречивости, неоднозначности и требуют дальнейшего изучения.

Сложность трактовки результатов исследования, по-видимому, объясняется еще и тем, что основное внимание в изучении состояния иммунной системы при этой патологии длительное время было направлено преимущественно на женщин, у которых основное заболевание сочеталось с бесплодием, хотя причинно-следственные связи между этими двумя состояниями не всегда были обоснованы [10]. Совершенно не принималась во внимание разнородность женщин в структуре заболевания.

Так, в поле зрения большинства исследователей практически не попадали женщины, страдающие этой же патологией: либо не рожавшие по различным причинам (социальные, религиозные, неустроенность личной жизни и т. д.), либо уже имеющие детей, что, возможно, в итоге и объясняет низкую эффективность применяемых методов лечения, не дающих ожидаемого терапевтического эффекта.

Таким образом, возникла необходимость изучения состояния иммунной системы у женщин репродуктивного возраста с патологией яичников с учетом разнородности групп (выделение групп рожавших, не рожавших, с бесплодием), что позволило бы (на основании полученных результатов) расширить имеющиеся сведения о ее значении в патогенезе заболевания и обосновать выбор лечебной тактики.

Цель работы

Изучить особенности иммунных нарушений у женщин репродуктивного возраста с новообразованиями яичников.

Пациенты и методы исследования

Обследовали 105 женщин в возрасте 17–40 лет. Пациентки были разделены на 4 группы:

1 группа (контрольная) – 50 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, на момент обследования не имеющих признаков гинекологической и хронической соматической патологии, обратившихся в лечебное учреждение по вопросам выбора контрацепции;

2 группа – 20 женщин с подтвержденным диагнозом «эндометриоидная киста яичников», не рожали по различным причинам (социальные, религиозные, неустроенность личной жизни и т.д.);

3 группа – 15 женщин с подтвержденным диагнозом «эндометриоидная киста яичников» в сочетании с бесплодием;

4 группа – 20 женщин с подтвержденным диагнозом «эндометриоидная киста яичников», но ранее рожавшие.

Всем пациенткам проведено общеклиническое обследование, гинекологический осмотр, трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза и изучение иммунного статуса.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител к антигенам CD₃⁺ (общее количество Т-лимфоцитов), CD₄⁺ (Т-хелперы), CD₈⁺ (Т-супрессоры), CD₁₆⁺ (NK-клетки), CD₁₉⁺ (В-лимфоциты) производства НПО «Гранум» (г. Харьков), а также путем расчета иммунорегуляторного индекса – CD₄⁺/CD₈⁺.

Показатели гуморального иммунитета IgA, IgM, IgG определяли с использованием моноспецифических сывороток против указанных иммуноглобулинов по методу Manchini G. [11].

Результаты статистически обработаны при помощи статистического пакета Statistica (StatSoft Statistica v.6.0).

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования выявлено, что содержание лимфоцитов с фенотипом CD₃⁺ во 2 группе было снижено на 12 %, с фенотипом CD₄⁺ – на 16 %, с фенотипом CD₈⁺ – на 18 %, с фенотипом CD₁₆⁺ – на 13 %, уровень CD₁₉⁺ был увеличен на 24 % относительно показателей контрольной группы. Иммунорегуляторный индекс соответствовал показателям контрольной группы (табл. 1).

У женщин 3 группы отмечено снижение уровня CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ и CD₁₆⁺ на 26%, 30%, 29% и 39% и увеличение уровня CD₁₉⁺ – на 73% соответственно, относительно показателей контрольной группы. Иммунорегуляторный индекс был снижен относительно значений контрольной группы на 54%.

У женщин 4 группы содержание CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₆⁺ практически соответствовало значениям контрольной группы, тогда как уровень CD₁₉⁺ был повышен на 12%. Иммунорегуляторный индекс соответствовал значениям контрольной группы.

Показатели концентрации IgG и IgM у женщин 2 группы практически соответствовали значениям кон-

Таблица 1

Показатели Т-клеточного звена иммунной системы у женщин с новообразованиями яичников (эндометриоидными кистами) Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Показатель, единицы измерения	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 20)	3 группа (n = 15)	4 группа (n = 20)
CD ₃ ⁺ , %	63,7 (67,1 – 59,8 = 7,3)	56,2 (60,0 – 49,3 = 10,7)	40,6** (52,4 – 36,7 = 15,7)	62,9 (67,7 – 56,2 = 11,5)
CD ₄ ⁺ , %	38,7 (44,2 – 31,8 = 12,4)	32,4 (42,8 – 23,6 = 19,2)	27,3* (34,2 – 18,5 = 15,7)	38,2 (43,4 – 30,3 = 13,1)
CD ₈ ⁺ , %	25,6 (39,0 – 21,3 = 17,7)	20,9 (39,3 – 17,5 = 21,8)	18,1** (26,1 – 13,4 = 12,7)	23,8 (33,1 – 20,4 = 12,7)
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , усл. ед.	1,5 (3,7 – 0,3 = 3,4)	1,5 (3,9 – 0,4 = 3,5)	0,7 (1,5 – 0,2 = 1,3)	1,6 (3,8 – 0,6 = 3,2)
CD ₁₆ ⁺ , %	16,5 (24,6 – 11,9 = 12,7)	14,3* (21,5 – 9,4 = 12,1)	10,0** (19,1 – 4,6 = 14,5)	16,0 (22,5 – 12,3 = 10,2)

Примечания: * – статистически значимые различия (p < 0,05) относительно контрольной группы, ** – статистически значимые различия (p < 0,05) относительно 2 группы.

Показатели гуморального звена иммунной системы у женщин с новообразованиями яичников (эндометриодными кистами) Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Показатель, единицы измерения	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 20)	3 группа (n = 15)	4 группа (n = 20)
CD ₁₉ ⁺ , %	17,2 (23,1 – 15,6 = 7,5)	21,3 [*] (32,9 – 17,1 = 15,8)	29,7 ^{**} (39,1 – 19,0 = 20,1)	19,4 (25,3 – 16,1 = 9,2)
Ig A, г/л	1,8 (2,3 – 0,9 = 1,4)	1,2 (1,5 – 0,6 = 0,9)	3,2 ^{**} (4,5 – 1,7 = 2,8)	2,4 ^{**} (2,7 – 1,8 = 0,9)
Ig M, г/л	1,1 (2,5 – 0,4 = 2,1)	1,3 (2,2 – 0,8 = 1,4)	4,8 ^{**} (5,6 – 2,1 = 3,5)	1,9 (3,1 – 0,7 = 2,4)
Ig G, г/л	10,2 (13,1 – 6,7 = 6,4)	10,7 (14,0 – 5,9 = 8,1)	16,7 ^{**} (18,4 – 7,8 = 10,6)	9,3 (12,9 – 5,8 = 7,1)

Примечания: * – статистически значимые различия (p < 0,05) относительно контрольной группы,

** – статистически значимые различия (p < 0,05) относительно 2 группы.

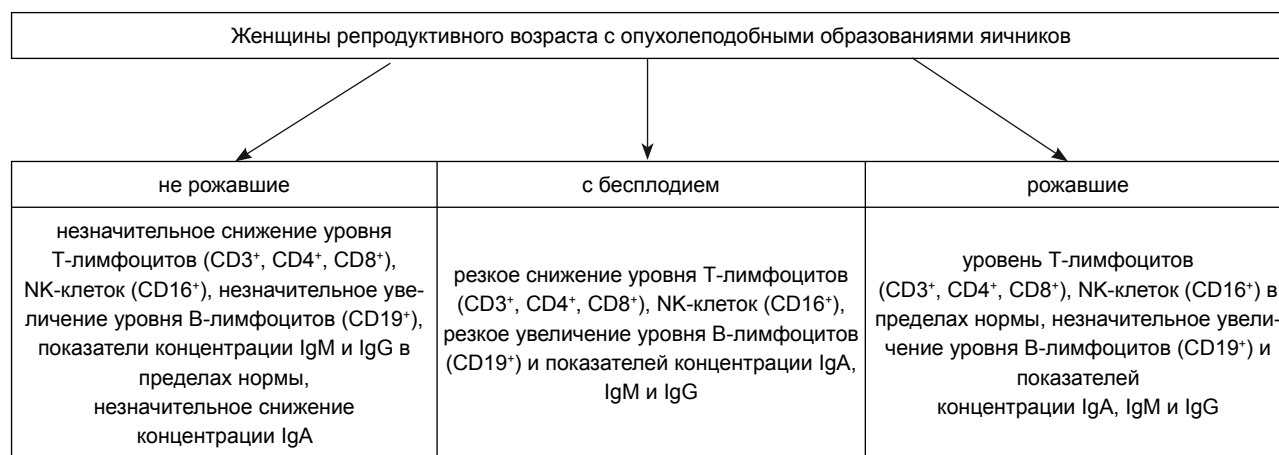


Рис. 1. Варианты нарушений иммунной реактивности у женщин с новообразованиями яичников в зависимости от возможности реализации детородной функции.

трольной группы (табл. 2), тогда как концентрация IgA была снижена на 12 % относительно показателей контрольной группы.

У женщин 3 группы концентрация IgA, IgM и IgG превышала значения контрольной группы на 77 %, 33,6%, 63% соответственно.

У женщин 4 группы концентрация IgA, IgM и IgG превышала значения контрольной группы на 33 %, 72% и 11%, что в последнем случае является клинически значимым, но статистически недостоверным.

У обследованных женщин выявлены разнонаправленные нарушения как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунной системы.

У женщин 2 группы отмечено незначительное угнетение Т-клеточного звена при одновременной выраженной активации В-клеточного звена (CD₁₉⁺) и находящейся в пределах нормы концентрацией иммуноглобулинов (A, M, G).

У женщин 3 группы установлен вторичный Т-клеточный иммунодефицит при одновременной активации В-клеточного звена с повышением концентрации иммуноглобулинов (A, M, G).

У женщин 4 группы показатели Т-клеточного звена находились в пределах нормы при одновременной не-

значительной активации как В-клеточного звена, так и концентрации иммуноглобулинов.

Таким образом, на основании систематизации полученных данных выявлены варианты иммунной реактивности, присущие женщинам с новообразованиями яичников в зависимости от возможности реализации детородной функции (рис. 1).

Стоит отметить, что результаты исследования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у женщин с патологией яичников, относящихся к разнородным группам, не всегда согласовались с данными других авторов, изучающих эту же проблему. Так, при исследовании групп женщин (с эндометриодной кистой яичников в сочетании с бесплодием), данные, полученные авторами [8,12,13], свидетельствуют об отсутствии снижения общего количества лимфоцитов, а также концентрации основных классов Ig, что противоречит нашим результатам. Напротив, данные, полученные другими авторами [1,6], близки к результатам наших исследований.

В специализированной литературе нам не встретились данные о состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у групп нерожавших женщин, тогда как показатели, полученные рядом авторов [9,14] в

группе ранее рожавших практически полностью соответствуют нашим результатам.

Выводы

На основании полученных данных выявлены варианты иммунной реактивности при новообразованиях яичников у женщин с различными возможностями реализации детородной функции.

Выявление у каждой пациентки на долечевом этапе одного из вариантов нарушения иммунной реактивности

является одной из составляющих эффективности назначаемой терапии, необходимой для выбора адекватной тактики лечебной коррекции гомеостаза организма.

Перспективы дальнейших исследований касаются изучения состояния репродуктивного здоровья женщин с патологией яичников путем усовершенствования консервативного и хирургического лечения с учетом изменения иммунного статуса и его коррекции иммуномодулирующими препаратами.

Список литературы

1. Кондратюк В.К. Сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів ушкодження репродуктивної системи у жінок з пухлиноподібними ураженнями яєчників / В.К. Кондратюк // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – №6. – С. 93–97.
2. Свінціцький В.С. Злоякісні пухлини яєчника: оптимізація комплексного лікування / В.С. Свінціцький, Л.І. Воробйова // Онкологія. – 2010. – №1. – С. 93–97.
3. Асьєн П. Эндометриоз: хвороба, яка залишається загадкою / П. Асьєн, І. Веласко // Здоров'я України. – 2014. – №1. – С. 52–55.
4. Пересада О.А. Эндометриоз: диагноз, клиника, онкология и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – №14. – С. 15–26.
5. Осадчая Д.И. Особенности течения эндометриоза у женщин с нарушенной репродуктивной функцией / Д.И. Осадчая, Л.И. Мальцева // Мать и дитя: 2-й регион. науч. форум : тезисы докл. – Сочи, 2008. – С. 186–187.
6. Павлов Р.В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №1. – С. 39–43.
7. Ярмолинская М.И. Роль иммунного ответа Th1/Th2 у женщин с наружным генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская, А.В. Селютин, В.М. Денисова // Российский иммунологический журнал. – 2008. – №2–3. – С. 302.
8. Гусейнова О.М. Особенности иммунного ответа у женщин с генитальным эндометриозом / О.М. Гусейнова // Саратовский научный медицинский журнал. – 2011. – №4. – С. 804–808.
9. Семерикова М.В. Иммунный статус у женщин с наружным генитальным эндометриозом, ассоциированным с гипотериозом / М.В. Семерикова // Российский вестник акушера и гинеколога. – 2011. – №3. – С. 14–16.
10. Ищенко А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 104 с.
11. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.
12. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом / Д.В. Куявская, К.В. Григорян, С.Ф. Торубаров и др. // Проблемы репродукции. – 1999. – №2. – С. 62–64.
13. Дошанова А.М. Эндометриоз и бесплодие / А.М. Дошанова // Проблемы репродукции. – 2011. – №3–4(08–09). – С. 62–64.
14. Состояние антимикробного иммунитета у больных комбинированными формами эндометриоза / Н.Н. Попов, А.С. Овчаренко, Е.А. Романова и др. // Annals of Mechnikov's institute. – 2005. – №2. – С. 49–52.

References

1. Kondratiuk, V. K. (2006). Suchasni uivlennia shchodo patohenetychnykh mekhanizmiv ushkozhdennia reprodutyvnoi systemy u zhinok z pukhlynopodibnymy urazhenniamy yaiechnykyv [Modern understanding of the pathogenetic mechanisms of damage the reproductive system in women with ovarian tumor-like lesions]. *Pediatriia, akusherstvo ta hinekolojiia*, 6, 93–97. [in Ukrainian].
2. Svintsitskii, V. S. & Vorobiova, L. I. (2010). Zloiakisni pukhlyny yaiechnyka: optymizatsiia kompleksnoho likuvannia [Malignant tumors of the ovary: improvement of treatment]. *Onkolojiia*, 1, 93–97. [in Ukrainian].
3. Asien, P., & Velasko, I. (2014). Endometrio: khvoroba, yaka zalyshaietsia zahadkoiu [Endometriosis: a disease that remains a mystery]. *Zdorovia Ukrainy*, 1, 52–55. [in Ukrainian].
4. Peresada, O. A. (2009). E'ndometrio: dianoz, klinika, onkologiya i lechebnye aspekty [Endometriosis: diagnosis, clinical oncology and medical aspects]. *Medicinskie novosti*, 14, 15–26. [in Belarus].
5. Osadchaya, D. I., & Mal'ceva, L. I. (2008) Osobennosti tcheniya e'ndometrioza u zhenshin s narushennoj reprodutyvnoy funkciej [Features of the course of endometriosis in women with reproductive disorders]. *Mat' i ditya*. Abstracts of Papers of the 2nd Regional Science Forum, (p. 186–187). Sochi [in Russian].
6. Pavlov, R. V., & Kundokhova, M. S. (2011). Immunologicheskie kriterii rannego prognozirovaniya recidivov naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza [Immunological criteria for early prediction of recurrence of external genital endometriosis]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*, 1, 39–43. [in Russian].
7. Yarmolinskaya, M. I., Selyutin, A. V., & Denisova, V. M. (2008). Rol' immunogo otveta Th1/Th2 u zhenshin s naruzhnym genital'nym endometrio:zom [The role of immune response Th1/Th2 women with external genital endometriosis]. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2–3, 302. [in Russian].
8. Gusejnova, O. M. (2011). Osobennosti immunogo otveta u zhenshin s genital'nym endometrio:zom [Features of the immune response in women with endometriosis]. *Saratovskij nauchnyj medicinskij zhurnal*, 4, 804–808. [in Russian].
9. Semerikova, M. V. (2011). Immunnyj status u zhenshin s naruzhnym genital'nym endometrio:zom, asociirovannym s gipoterio:zom [Immune status in women with external genital endometriosis associated with hypothyroidism]. *Rossiiskij vestnik akushera i ginekologa*, 3, 14–16. [in Russian].
10. Ishhenko, A. I., & Kudrina, E. A. (2002). *Endometrio:z: diagnostika i lechenie* [Endometriosis: diagnosis and treatment]. Moscow: GE'OTAR-Media. [in Russian].
11. Chernushenko, E. F., & Kogosova, L. S. (1978). *Immunologicheskie issledovaniya v klinike* [Immunological investigations in the clinic]. Kyiv: Zdorovia. [in Ukrainian].

12. Kuyavskaya, D. V., Grigoryan, K. V., Torubarov, S. F., & Sukhikh, G. T. (1999). Subpopulyacii limfocitov perifericheskoj krovi i peritoneal'noj zhidkosti u zhenshhin s endometriozom [Lymphocyte subpopulations in peripheral blood and peritoneal fluid of women with endometriosis]. *Problemy reprodukcii*, 2, 62–64. [in Russian].
 13. Doshhanova, A. M. (2011). Endometrioz i besplodie [Endometriosis and infertility]. *Problemy reprodukcii*, 3–4 (08–09), 62–64. [in Russian].
 14. Popov, N. N., Ovcharenko, A. S., Romanova, E. A., & Volkov, T. A. (2005). Sostoyanie antimikrobnogo immuniteta u bol'nykh kombinirovannymi formami endometrioza [Status of antimicrobial immunity in patients with combined forms of endometriosis]. *Annals of Mechnicov's institute*, 2, 49–52. [in Ukrainian].
-

Сведения об авторах:

Шаповал О.С., к. мед. н., ассистент каф. акушерства и гинекологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: shapoval_olga@ukr.net.

Воронцова Л.Л., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Надійшла в редакцію 27.10. 2014 р.

Ю. П. Тітова

Патоморфологічна характеристика впливу пінного склерозанту на венозну стінку при варикозній хворобі

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

Ключові слова: варикозна хвороба, полідоканол, морфологія вени, експерименти на тваринах.

Нині на перший план у лікуванні варикозної хвороби виходять методи інтраопераційної склерооблітерації з використанням внутрішньовенних склерозантів. Питання, що стосуються морфологічних змін, є актуальними та недостатньо вивченими. Мета роботи – охарактеризувати морфологічні зміни у стінках вен у ранньому та віддаленому періоді після введення пінної форми полідоканолу різної концентрації хворим на варикозну хворобу та експериментальним тваринам. Дослідження здійснили з використанням світлової та електронної мікроскопії. Встановили, що використання пінної форми полідоканолу як у людей, так і у щурів впливає на ендотеліальні клітини та спричиняє їх загибель. У судинах судин спостерігали повнокров'я, стаз, тромбоз, а в стінці вени – набряк і діapedезні крововиливи. Показали в експерименті, що у віддалені терміни (через місяць) ін'єкція склерозанту призводить до обтурації судини з розвитком у ній сполучної тканини.

Патоморфологическая характеристика влияния пенного склерозанта на венозную стенку при варикозной болезни

Ю. П. Титова

Сегодня на первый план в лечении варикозной болезни выходят методы интраоперационной склерооблитерации с использованием внутривенных склерозантов. Вопросы, касающиеся морфологических изменений, – актуальны и недостаточно изучены. Цель работы – охарактеризовать морфологические изменения в стенках вен в раннем и отдаленном периоде после введения пенной формы полидоканола различной концентрации больным с варикозной болезнью и экспериментальным животным. Исследование проводили с использованием световой и электронной микроскопии. Установлено, что использование пенной формы полидоканола как у людей, так и у крыс влияет на эндотелиальные клетки и вызывает их гибель. В сосудах сосудов наблюдали полнокровие, стаз, тромбоз, а в стенке вены – отек и диapedезные кровоизлияния. Показали в эксперименте, что в отдаленные сроки (через месяц) инъекция склерозанта приводит к обтурации сосуда с развитием в ней соединительной ткани.

Ключевые слова: варикозное расширение вен, полидоканол, вены, эксперимент на животных.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 88–91

Pathomorphological characteristic of the impact of foam sclerosant on the venous wall in case of varicose disease

Yu. P. Titova

In treatment of varicose disease methods of intraoperative phlebosclerotic obliteration involving injection of sclerosant into vein lumen come to the fore. Issues of morphological changes in venous wall are actual and unstudied.

The aim was to characterize morphological changes in the wall s of veins in the early and distant periods after the injection of foam polidocanol of different concentrations into patients' varicose veins and into veins of experimental animals.

Methods and results. Segments of veins were investigated using the light and electron microscopy. It was confirmed that application of foam polidocanol for 10 minutes both in patients and rats influences endothelium cells and causes their damage. In vasa vasorum we saw hyperemia, stasis, thrombosis and in venous wall oedema and diapedesis of erythrocytes.

Conclusion. We revealed in experiment that in remote period (after 1 month) the injection of sclerosant leads to vessel obstruction with fibrosis.

Key words: Varicose Veins, Polidocanol, Veins, Experimentation Animal.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 88–91

Варикозне розширення вен – серйозна та поширена в Україні та світі патологія, що успішно піддається лікуванню з використанням новітніх технологій [6]. Сьогодні у флебології широко застосовуються малоінвазивні методики лікування: лазерна коагуляція, радіочастотна абляція та склерооблітерація, котрі спрямовані на зниження травматичності операційних втручань та покращення життя пацієнтів. У лікуванні варикозного розширення вен застосовуються внутрішньовенні склерозанти, найбільш поширеними серед них є полідоканол, тетрадецилсульфат натрію. Однак дотепер дискутуються питання ефективності і безпечності кожного з цих методів [7,10]. Публікацій щодо впливу методів хімічного склерозування на структуру судинної стінки при варикозній хворобі поки небагато [1,6]. Не-

достатньо вивчені зміни в vasa vasorum венозних судин під впливом склерозантів, а також морфологічні зміни у венах у віддаленому періоді після їх введення.

Мета роботи

Охарактеризувати морфологічні зміни у стінках вен у ранньому та віддаленому періодах після введення пінної форми полідоканолу різної концентрації хворим на варикозну хворобу та експериментальним тваринам.

Матеріали і методи дослідження

Морфологічні зміни у стінці вен під впливом пінної форми полідоканолу різної концентрації досліджені у 90 хворих на варикозну хворобу та у 99 експериментальних нелінійних білих щурів. Шматочки варикозно розширених підшкірних вен стегна отримували від пацієнтів під час операції склерохірургічного лікування варикозної

хвороби нижніх кінцівок до введення пінної форми полідоканолу 2%, 3% та 5% концентрації та через 10 хвилин після завершення введення цього склерозанту. В експерименті на білих щурах вивчали морфологічні зміни у хвостовій вені через 10 хвилин, 5 днів та через 1 місяць після введення в цю вену 0,5 мл пінної форми 0,5%, 2%, 3% і 5% полідоканолу. Шматочки вилучених вен фіксували у 10% нейтральному формаліні та вміщували в парафін. Мікропрепарати, що виготовили на мікротомі, забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Вейгертом, ван Гізоном, за Хейлом. Здійснили PAS-реакцію, використовували комбіноване забарвлення MSB (Martius Scarlet Blue) в модифікації Д.Д. Зербіно та Л.Л. Лукасевича (1984). Мікроскопічні зміни аналізували на мікроскопі «Carl Zeiss» (ФРН) при збільшенні об'єктива x5, x10, x20, x40, біокулярної насадки x1,5 та окулярів x10. Для електронної мікроскопії брали по одному шматочку з кожної групи. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Препарати вивчали та фотографували під електронним мікроскопом JEM 100 CX (Японія) за прискорювальної напруги 50–60 кВ.

Результати та їх обговорення

Патоморфологічні дослідження показали: при варикозній хворобі атрофічно-гіпертрофічні зміни у стінках вен поєднуються зі склеротичними змінами. Інтима та м'язовий шар стінки варикозно розширених вен нерівномірної товщини внаслідок нерівномірного розвитку сполучної тканини. Внутрішня оболонка розширених вен є гладенькою або утворює вирости. Уся стінка вен або стоншена, або значно потовщена. Під ендотелієм визначається вогнищевий або дифузний фіброз, внутрішня еластична мембрана або потоншена і розщеплена, або потовщена. У м'язовій оболонці варикозно зміненої вени вогнища гіпертрофії одних міоцитів поєднуються з вогнищами атрофії інших скоротливих м'язових та еластичних елементів. У зовнішній оболонці вен також спостерігається розростання сполучної тканини. Аналогічні зміни у варикозно розширених венах описують інші дослідники [2], які вказують, що при магістральній формі варикозної хвороби у венозній стінці стовбурових вен переважають явища склерозу та дегенерації м'язово-еластичних елементів. За даними Н.І. Напалкова [5], такі зміни згодом переходять в атрофію, яка розвивається внаслідок венозного стазу та тривалої некомпенсованої гіпоксії, а також внаслідок недостатньої для гіпертрофованої стінки вени трофічної функції наявних у ній мікросудин.

Дослідження [3,4] показали, що в ранньому періоді після введення у варикозно розширену вену хворих на ВХ пінної форми 2%, 3% і 5% полідоканолу відбувається руйнування ендотелію. У внутрішній оболонці інтими вени в її субендотеліальних структурах визначили набряк і дистрофічні зміни сполучнотканинних волокон, у середній оболонці вени – набряк, місцями внутрішня

оболонка стінки вени відділяється від її середньої оболонки. Коагуляційний некроз м'язових волокон або фібриноїдний некроз колагенових волокон у середній та зовнішній оболонках не розвивається. За даними електронної мікроскопії, у експериментальних білих щурів через 10 хвилин після введення 0,5 мл пінного 2%, 3% та 5% полідоканолу визначили часткове руйнування ендотелію та базальної мембрани вени, набряк волокнистих структур та вогнища руйнування клітинних елементів середньої оболонки вени. Деструктивні зміни підшкірної вени після введення 3% полідоканолу виявили лише в інтимі і не визначили в середній оболонці вени. В отворі вени спостерігали внутрішньовенні еритроцитарні агрегати, пристінкові тромби з наявністю в їх складі гемолізованих еритроцитів і клітинного детриту. Дистрофічні зміни ендотеліальних клітин та їхню десквамацію в отвір судин, набряк венозної стінки спостерігали як у експериментальних тварин, так і в людей. Гістохімічними дослідженнями довели [3], що після введення у вену склерозанту різної концентрації дистрофічні зміни ендотеліоцитів вен супроводжувались збільшенням кількості глікозаміногліканів в інтимі та утворенням фібрину.

Як показали дослідження, введення пінного полідоканолу викликає у хворих на ВХ значне повнокров'я *vasa vasorum* вени, стаз крові, а в деяких випадках – їх тромбоз. Унаслідок підвищення проникності стінок *vasa vasorum* відзначається набряк венозної стінки та дрібні діapedезні крововиливи.

Вивченню змін судинної стінки під впливом склерозантів значну увагу приділили й інші дослідники. В.І. McAree et al. [7] в моделі *in vitro* визначили, що через 5 хвилин після впливу 3% полідоканолу втрачається в середньому 63,5% ендотеліальних клітин, через 15 хвилин – 85,9% ендотеліоцитів. Інші автори [8] при дії склерозантів різних концентрацій спостерігали набряк ендотеліальних клітин, потовщення інтими, вакуолізацію клітин м'язового шару, набряк у середній оболонці вени. А.Г. Хитар'ян та співавт. [1] через одну годину після введення 3% склерозанту відзначили десквамацію ендотелію, наявність фібрину та геморагічні зміни вени; збільшення об'єму склерозанту не підсилювало зміни судинного ендотелію. Бойко В.В. та співавт. [6] після внутрішньовенної склеротерапії протягом мікроскопії виявили у венах гомогенну, еозинофільну склерозуючу речовину з домішками крові та ендотелію, виражений набряк і некроз ендотелію, набряк м'язового шару судин і десквамацію пластів ендотелію.

В експерименті на білих щурах встановили, що склерозування отвору вени при дії пінного полідоканолу йде через тромбоутворення, яке запускається при руйнуванні ендотеліальних клітин під впливом склерозуючої речовини (рис. 1).

При застосуванні пінного полідоканолу як низької (0,5%), так і високої (2%, 3%) концентрації через п'ять днів в експериментальних тварин спостерігали тромбоз венозних судин. Група австралійських вчених під

керівництвом К. Parsi (2007, 2008, 2009) визначила, що високі концентрації тетрадецилсульфату натрію і полідоканолу викликають *in vitro* гемоліз крові та руйнування тромбоцитів, ендотеліоцитів, а низькі концентрації діють як прокоагулянти. У наступних роботах [9] вони встановили, що полідоканол викликає незначне зниження рівня протеїну С та антитромбіну III, а також помірне зниження протеїну S, чим чинить незначну прокоагулянтну дію.

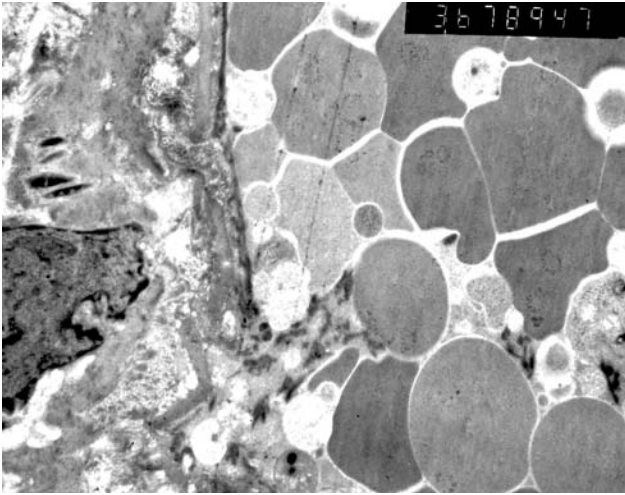


Рис. 1. Деендотелізована ділянка вени з утворенням пристінкового тромбу у просвіті вени через 10 хв після введення 2% розчину склерозуючого препарату. Гемоліз еритроцитів. Збільшення $\times 3600$.

У віддаленому періоді після введення склерозанту у хворих на ВХ у тромбах спостерігали розвиток сполучної тканини та облітерацію отвору вени, тобто розвивається так звана склерооблітерація венозних судин. Розвиток сполучної тканини на місці тромбу з наявністю колагенових волокон типової будови в отворі цих судин підтверджують також дані електронної мікроскопії венозної судини експериментальних тварин через один місяць (рис. 2).

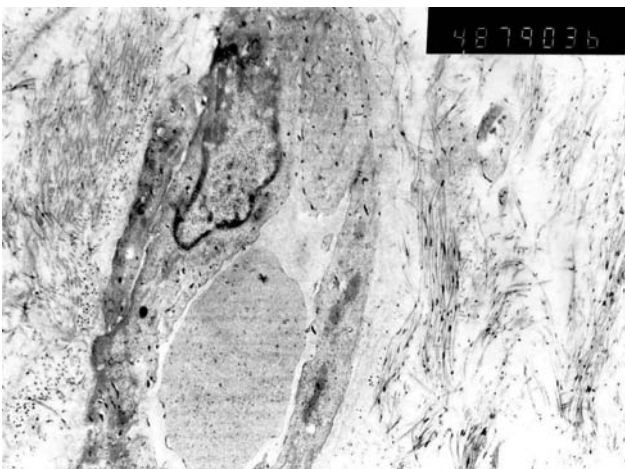


Рис. 2. Розростання колагенових волокон на місці просвіту вени через один місяць після введення 2% розчину склерозуючого препарату. Просвіт новоствореної гемомікросудини. Збільшення $\times 4800$.

В експериментальних дослідженнях визначили, що при застосуванні 0,5% полідоканолу процес склерозування триває в межах отвору судини і не поширюється на суміжні тканини. Після внутрішньовенного введення 2% та 3% полідоканолу в експериментальних щурів склероз охоплює всю стінку вени та перивенозну сполучну тканину. У сполучній тканині, що сформувалась на місці вени, спостерігали відкладення гемосидерину.

У морфологічних та експериментальних роботах значна увага приділяється вивченню ускладнень склерооблітерації [7, 9], серед них найбільш тяжкими та загрозливими вважаються некрози шкіри або судинної стінки вен чи артерій. Під час експериментальних досліджень на білих щурах встановили, що при внутрішньовенному введенні 0,5 мл 0,5% полідоканолу в пінній формі в жодній з піддослідних тварин не виникли некрози шкіри. При застосуванні 2% та 3% полідоканолу поширені некрози шкіри зареєстрували в 1 (9%) та 2 (18%) тварин відповідно. Некроз шкіри спочатку виникав у точці ін'єкції монофокально, а потім мав тенденцію до поширення, що можна пояснити технічними огріхами введення препарату з пошкодженням артеріальних судин, відсутністю компресійної терапії, а також тим, що 2% та 3% полідоканол є концентрацією, котра перевищує рекомендовані норми для судин надто малого діаметра, якими є хвостові вени щурів. В експерименті на щурах S. Schuller-Petrovic et al. [10] також встановили, що пінна форма склерозантів різних концентрацій дає менший ризик виникнення некрозів у порівнянні з рідинною формою склерозанту, зокрема 1% рідинний полідоканол спричиняв очевидні некрози, а 2% пінний полідоканол викликав мінімальні зміни у венах [10].

При склерозуванні однієї з латеральних хвостових вен щура через один місяць спостерігали облітерацію отвору не тільки судини, що безпосередньо піддавалась впливу склерозанту, а і в латеральній вені з протилежного боку. Це можна пояснити наявністю анастомозів між венозними судинами. Характер морфологічних змін у цій судині був аналогічним із відкладенням гемосидерину в зоні склерозування.

Висновки

1. Пінна форма полідоканолу незалежно від його концентрації як у людей, так і в експериментальних тварин у гострому періоді після введення у вену індукує прямий некроз ендотеліоцитів, збільшення проникності *vasa vasorum*, дистрофічні зміни інтими вени та ініціює процес тромбоутворення в її отворі.

2. Через п'ять днів після введення полідоканолу в пінній формі морфологічна картина судини характеризується наявністю тромбу у просвіті вени.

3. У віддаленому періоді через місяць на місці тромбу формується сполучна тканина й отвір венозної судини облітерується, що в експерименті підтверджується світловою та електронною мікроскопією.

4. В експерименті полідоканол викликає облітерацію венозної судини, що пов'язана анастомозами з веною, яка безпосередньо підлягала склерозуванню.

Список літератури

1. Безопасность foam-form склеротерапии – экспериментально-патоморфологическое исследование / А.Г. Хитарьян, Д.А. Гусарев, К.С. Велиев и др. // Флебология. – 2012. – №2. – С. 63.
2. Гнатюк М.С. Ремоделивання поверхневої венозної системи при різних формах варикозної хвороби нижніх кінцівок / М.С. Гнатюк, І.Я. Зима // Шпитальна хірургія. – 2011. – №1. – С. 9–12.
3. Морфологічна характеристика змін, спричинених дією пінної форми полідоканолу в експерименті / І.В. Іркін, Ю.П. Тітова, Ю.І. Бондаренко та ін. // Хірургія України. – 2014. – № 3. – С. 89–94.
4. Морфологічні зміни в стінці вени при мікропінній склеротерапії варикозної хвороби / І.В. Іркін, В.А. Ходос, В.І. Заріцька, Ю.П. Тітова // Патологія. – 2012. – №2. – С. 79–83.
5. Напалков Н.И. Лечение варикозных расширений вен нижних конечностей / Н.И. Напалков // Флебология. – 2009. – № 4. – С. 63–71.
6. Сравнительная морфологическая характеристика компонентов стенки варикозных вен после проведения склеротерапии и эндоваскулярной лазерной коагуляции / В.В. Бойко, В.А. Прасол, Е.А. Руденко, Н.А. Ремнёва // Харківська хірургічна школа. – 2013. – №4(61). – С. 33–37.
7. Comparative stability of sodium tetradecyl sulphate (STD) and polidocanol foam: impact on vein damage in an in-vitro model / B.J. McAree, A. Ikponmwosa, K. Brockbank et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2012. – Vol. 43. – №6. – P. 721–725.
8. Evaluation of the minimum effective concentration of foam sclerosant in an ex-vivo study / A. Erkin, K. Kosemehmetoglu, M.S. Diler, C. Koksall // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2012. – Vol. 44. – №6. – P. 593–597.
9. In vitro effects of detergent sclerosants on antithrombotic mechanisms / K. Parsi, T. Exner, J. Low et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2009. – Vol. 38. – №2. – P. 220–228.
10. Subcutaneous injection of liquid and foamed polidocanol: extravasation is not responsible for skin necrosis during reticular and spider vein sclerotherapy / S. Schuller-Petrovic, M.D. Pavlovic, N. Neuhold et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 25. – №8. – P. 983–986.
1. Hnatiuk, M. S., & Zyma, I. Ya. (2011). Remodeliuvannia poverkhnevoi venoznoi systemy pry riznykh formakh varykoznoi khvoroby nyzhnikh kintsivok [Remodelling of superficial venous system at different forms of varicose illness of lower extremities]. *Shpytalna khirurgiia*, 1, 9–12. [in Ukrainian].
3. Irkin, I. V., Titova, Yu. P., Bondarenko, Yu. I., Palamarchuk, V. I., & Zaritska, V. I. (2014). Morfolohichna kharakterystyka zmin, sprychynenykh diieiu pinnoi formy polidokanolu v eksperymenti [Morphological characteristics of changes caused by foam-form polidocanol under experiment]. *Khirurgiia Ukrainy*, 3, 89–94. [in Ukrainian].
4. Irkin, I. V., Khodos, V. A., Zaritska, V. I., & Titova, Yu. P. (2012). Morfolohichni zminy v stynsi veny pry mikropinni sklerokhirurhii varykoznoi khvoroby [Morphological changes in venous walls caused by microfoam sclerotic surgery of varicosity]. *Patolohiia*, 2, 79–83. [in Ukrainian].
5. Napalkov, N. I. (2009). Lechenie varikoznykh rasshirenij ven nizhnikh konechnostej [The treatment of varicose veins of the lower extremities]. *Flebologhiia*, 4, 63–71. [in Russian].
6. Bojko, V. V., Prasol, V. A., Rudenko, E. A., & Remnyova, N. A. (2013). Sravnitel'naya morfologicheskaya kharakteristika komponentov stenki varikoznykh ven posle provedeniya skleroterapii i endovaskulyarnoj lazernoj koagulyacii [Comparative morphological characteristics of components of the varicose veins walls after sclerotherapy and endovascular laser treatment]. *Kharkivska khirurgichna shkola*, 4(61), 33–37. [in Ukrainian].
7. McAree, B. J., Ikponmwosa, A., Brockbank, K., Abbot, C., Homer-Vanniasinkam, S., & Gough, M. J. (2012). Comparative stability of sodium tetradecyl sulphate (STD) and polidocanol foam: impact on vein damage in an in-vitro model. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 43(6), 721–725. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.02.026.
8. Erkin, A., Kosemehmetoglu, K., Diler, M. S., & Koksall, C. (2012). Evaluation of the minimum effective concentration of foam sclerosant in an ex-vivo study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 44(6), 593–597. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.09.021.
9. Parsi, K., Exne, T., Low, J., Ma, D. D., & Joseph, J. E. (2009). In vitro effects of detergent sclerosants on antithrombotic mechanisms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 38 (2), 220–228. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.03.026.
10. Schuller-Petrovic, S., Pavlovic, M. D., Neuhold, N., Brunner, F., & Wilkart, G. (2011). Subcutaneous injection of liquid and foamed polidocanol: extravasation is not responsible for skin necrosis during reticular and spider vein sclerotherapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 25(8), 983–986. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03873.x.

References

1. Khitaryan, A. H., Gusarev, D. A., Veliev, K. S., Ledenev, A. A., & Mazur, D. V. (2012) Bezopasnost' foam-form skleroterapii – e'ksperimental'no-patomorfologicheskoe issledovanie [The safety of foam-form sclerotherapy – experimental-pathomorphological study]. *Flebologija*, 2, 63. [in Russian].

Відомості про автора:

Тітова Ю.П., аспірант каф. патологічної та топографічної анатомії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, E-mail: titova.yu@yandex.ua.

Надійшла в редакцію 27.11. 2014 р.

В. Є. Вотєва, С. І. Тертишний

Імуногістохімічні особливості розподілу молекул міжклітинної адгезії в доброякісних та злоякісних менингіомах головного мозку

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: менингіома, міжклітинна адгезія, E-cadherin, β -catenin.

Менингіоми є поширеними новоутвореннями головного мозку, становлять 24–30% від усіх первинних внутрішньочерепних пухлин. З метою визначення рівня експресії молекул міжклітинної адгезії β -catenin та E-cadherin у зразках менингіом головного мозку, що видалили під час нейрохірургічних операцій у 20 хворих (віком від 25 до 75 років), імуногістохімічними методами досліджена експресія цих молекул у доброякісних і злоякісних менингіомах. Встановлений кореляційний зв'язок між рівнем експресії β -catenin та E-cadherin у злоякісних та доброякісних менингіомах. Показали, що різні варіанти доброякісних менингіом відрізняються за рівнем експресії β -catenin і, навпаки, мають подібний рівень експресії E-cadherin. Більшість доброякісних менингіом характеризуються вірогідно вищими рівнями експресії молекул міжклітинної адгезії, ніж анапластичні.

Иммуногистохимические особенности распределения молекул межклеточной адгезии в доброкачественных и злокачественных менингиомах головного мозга

В. Е. Вотєва, С. И. Тертишний

Менингиомы являются распространенными новообразованиями головного мозга и составляют 24–30% от всех первичных внутричерепных опухолей. С целью определения уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии β -catenin и E-cadherin в образцах менингиом головного мозга, которые были удалены во время нейрохирургических операций у 20 больных (в возрасте от 25 до 75 лет), иммуногистохимическими методами исследована экспрессия этих молекул в доброкачественных и злокачественных менингиомах. Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем экспрессии β -catenin и E-cadherin в злокачественных и доброкачественных менингиомах. Показано, что разные варианты доброкачественных менингиом отличаются по уровню экспрессии β -catenin и, наоборот, имеют похожий уровень экспрессии E-cadherin. Большинство доброкачественных менингиом характеризуются достоверно большими уровнями экспрессии молекул межклеточной адгезии, чем анапластические.

Ключевые слова: менингиома, межклеточная адгезия, E-cadherin, β -catenin.*Патология.* – 2014. – №3 (32). – С. 92–95

Immunohistochemical peculiarities of cell adhesion molecules distribution in benign and malignant brain meningiomas

W. E. Voteva, S. I. Tertishniy

Aim. Meningiomas are widespread neoplasms of the brain, constituting 24–30% of all primary intracranial tumors. In order to determine the expression level of cell adhesion molecules β -catenin and E-cadherin in 20 specimens of brain with the help of immunohistochemical methods the expression of these molecules in benign and malignant meningiomas was investigated.

Methods and results. The correlation relationship between the expression level of β -catenin and E-cadherin in malignant and benign meningiomas was determined. It is shown that the expression level of β -catenin in the different subtypes of benign meningiomas differs and, conversely, they have a similar expression level of E-cadherin.

Conclusion. Most of benign meningiomas are characterized by significantly higher expression levels of cell adhesion molecules than anaplastic ones.

Key words: Meningioma, Cell Adhesion, E-cadherin, β -catenin.*Pathologia.* 2014; №3 (32): 92–95

Менингіоми є поширеним новоутворенням головного мозку, становлять 24–30% від усіх первинних внутрішньочерепних пухлин. Стадія гістологічної злоякісності є найбільш корисним провісником рецидиву [1]. Так, доброякісні менингіоми (grade I) мають ризик рецидиву майже 7–25 %, атипові (grade II) рецидивують у 29–52% випадків і анапластичні (grade III) із частотою 50–94%. Але (крім градації за стадіями злоякісності) інші фактори ризику рецидиву не є повністю з'ясованими у випадку доброякісних менингіом. Більшість менингіом, що трапляються у клінічній практиці, становлять доброякісні (grade I), найкращим лікуванням є тотальне видалення пухлини, але у разі

інвазії у прилеглі структури (тверда мозкова оболонка, кістки черепа і паренхіма мозку) мета лікування зазвичай не досягається.

Виникнення епітеліально-мезенхімального перетворення під час прогресії пухлини пояснює важливі механізми для початкового етапу метастазування – інвазії, коли неінвазивні пухлинні клітини набувають рухливості та зрештою дисемінують до віддалених органів. Критерієм епітеліально-мезенхімального перетворення є втрата молекул міжклітинної адгезії – E-cadherin. Численні повідомлення багатьох дослідників вказують, що E-cadherin відіграє важливу роль у розвитку пухлин ЦНС, зокрема – менингіом [2,3,4,8]. β -catenin, який

безпосередньо з'єднаний із цитоплазматичним кінцем E-cadherin, утворює E-cadherin/ β -catenin комплекс. Руйнування цього з'єднання безпосередньо пов'язане з біологічною поведінкою пухлинних клітин, впливаючи на їх відокремлення і повторну адгезію [5,6,7]. За даними деяких досліджень, рівень експресії E-cadherin/ β -catenin прогресивно зменшується зі зростанням ступеня анаплазії, є певний зв'язок між наявністю цих молекул і стадією менінгіоми за ВООЗ (2007) [3]. Інші дослідники стверджують: зменшений рівень мембранної експресії β -catenin і/або E-cadherin вказує на пошкодження міжклітинної взаємодії незалежно від ступеня злоякісності менінгіом [10].

Мета роботи

Визначити рівень експресії молекул міжклітинної адгезії E-cadherin та β -catenin у доброякісних та анапластичних менінгіомах головного мозку, що необхідний для прогнозування їхніх інвазивних властивостей.

Пацієнти і методи дослідження

Проведене комплексне гістологічне та імуно-гістохімічне (ІГХ) дослідження архівного матеріалу менінгіом головного мозку, що видалили під час нейрохірургічних операцій у 20 хворих (віком від 25 до 75 років). Середній вік хворих становив $53 \pm 2,97$ року, серед пацієнтів переважали жінки (84% видалених менінгіом). Першу групу становили 15 доброякісних менінгіом ($n=15$), серед них було 5 менінготеліоматозних варіантів ($n=5$), 5 перехідних ($n=5$) та 5 фібробластичних ($n=5$). Друга група представлена 5 анапластичними менінгіомами ($n=5$), із них у трьох випадках спостерігали рецидив. Для мікроскопічного й ІГХ дослідження шматочки менінгіом фіксували в нейтральному забуференому 10% формаліні і заливали в парафін, згодом виготовляли серійні зрізи завтовшки 4 мкм.

Згідно зі стандартизованими протоколами в парафінових зрізах після температурного демаскування антигенів шляхом нагрівання на водяній бані у Трис-ЕДТА буфері (рН=9,0) та пригнічення активності ендогенної пероксидази 3% розчином перекису водню виконували ІГХ дослідження з використанням відповідних первинних антитіл і систем візуалізації EnVision+ («ДАКО», – Данія) з діамінобензидином. Інвазивну активність визначали за допомогою моноклональних антитіл до E-cadherin Mo a-Hu E-cadherin, Clone NCH-38 («ДАКО», Данія) та Mo-Hu Beta-Catenin, Clone β -Catenin-1 («ДАКО, Данія»). Результати кожної ІГХ реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин у полі зору мікроскопа AxioPlan 2 («Carl Zeiss», ФРН) при збільшенні $\times 200$. У кожному випадку аналізували 200 клітин у 5 полях зору.

Експресія E-cadherin виявлена на мембрані пухлинних клітин, а β -catenin – на мембрані та у вигляді навколоядерних гранул. Інтенсивність експресії E-cadherin та β -catenin оцінювали за шкалою імунореактивності як результат помноження балів відсотка імунопозитивних клітин і балів, що визначені за шкалою інтенсивності

їх забарвлення. Відсоток імунопозитивних клітин визначали в балах: $<5\%$ клітин=0 балів; $5-10\%=1$; $11-50\%=2$; $51-80\%=3$; $>80\%=4$ бали. Позитивна експресія – наявність світлого жовтувато-коричневого кольору до шоколадно-коричневого. Інтенсивність забарвлення клітин визначали в балах: відсутність експресії – 0 балів; жовтуватий колір 1; яскраво-жовтий – 2 і коричневий – 3 бали. Індекс імунореактивності становив від 0 до 12 балів та оцінювали так: 0 балів (–), 1–3 бали (+), 4–6 балів (++) , >6 балів (+++).

Результати статистично опрацювали на персональному комп'ютері з використанням ліцензійної програми «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середнє значення (M), стандартну помилку репрезентативності середнього значення (m), розраховували 95% довірчий інтервал середнього значення. Кореляційний зв'язок виявляли з вирахуванням коефіцієнта Пірсона. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У всіх досліджених доброякісних менінгіомах виявлені помірна та виражена мембранна експресія β -catenin. Тільки в одному менінготеліоматозному варіанті зареєстрований низький рівень експресії. Згідно з результатами, котрі отримали Zhou K. et al. [3], рівень експресії β -catenin та E-cadherin вірогідно не відрізняється між різними варіантами менінгіом. При порівнянні рівня експресії β -catenin між менінготеліоматозними та змішаними варіантами менінгіом встановили, що він вірогідно вищий у змішаних (перехідних) варіантах ($11,28 \pm 0,32$ бала у змішаних проти $7 \pm 0,90$ бала в менінготеліоматозних, $p < 0,05$). Оцінювання рівня експресії β -catenin у фібробластичних варіантах виявило, що він був вірогідно вищим, ніж у менінготеліоматозних ($11,1 \pm 0,40$ бала проти $7 \pm 0,90$ бала, $p < 0,05$). Порівняльний аналіз змішаних та фібробластичних варіантів виявив відсутність вірогідних відмінностей між рівнем експресії цього маркера ($11,28 \pm 0,32$ бала у змішаних проти $11,1 \pm 0,40$ бала у фібробластичних, $p > 0,05$).

В анапластичних менінгіомах відзначили найнижчий рівень експресії β -catenin, що підтверджується даними інших дослідників [3,10]. В одному випадку в рецидивуючій анапластичній менінгіомі спостерігали дифузну помірну мембранну експресію в усіх полях зору. У двох випадках рецидивуючих менінгіом (grade III) виявили фокальну помірну і неповну мембранну експресію з вогнищевою експресією в ядрі та цитоплазмі, що вказує на руйнування комплексу E-cadherin/ β catenin, відокремлення β -catenin і транслокацію його в ядро, а це є важливою ознакою епітеліально-мезенхімального перетворення [4]. Порушення зв'язку між E-cadherin та β -catenin в щільних контактах між клітинами призводить до транслокації β -catenin в ядро, що вважається провідним механізмом епітеліально-мезенхімального перетворення. У дослідженнях Pecina-Slaus N. et al. виявлено [4], що експресія β -catenin прогресивно підвищується

від менинготеліальних до атипичних менингіом, 60% анапластичних пухлин проявляють збільшення експресії та ядерну локалізацію цього білка. В медулобластомах ядерна локалізація β -catenin вважається сприятливим фактором щодо подальшого прогнозу хвороби [9].

Найвищий рівень експресії E-cadherin спостерігали у фібробластичних варіантах доброякісних менингіом, він був вищим, ніж у змішаних, але вірогідно не відрізнявся ($6,8 \pm 1,16$ бала проти $5,04 \pm 0,85$, $p > 0,05$). Менинготеліоматозні варіанти характеризувалися нижчим рівнем експресії, ніж фібробластичні, але результати не були вірогідними ($4,76 \pm 0,82$ бала проти $6,8 \pm 1,16$ бала, $p > 0,05$). Рівень експресії E-cadherin майже не відрізнявся між менинготеліоматозними ($4,76 \pm 0,82$ бала) та змішаними варіантами менингіом grade I ($5,04 \pm 0,85$ бала), $p > 0,05$. Відсутність відмінностей між рівнем експресії E-cadherin у доброякісних менингіомах підтверджується даними інших авторів [2,3].

Анапластичні менингіоми характеризувались помірним і низьким рівнем експресії E-cadherin, який становив $3,68 \pm 0,97$ бала. У двох випадках рецидивуючих менингіом (grade III) відсутня експресія E-cadherin, в одному наявна помірна вогнищева (місцями виражена) мембранна експресія. Дані, які отримали вчені, щодо рівня експресії цих молекул міжклітинної адгезії в менингіомах вказують: існує зворотний зв'язок між стадією злоякісності, наявністю інвазії у суміжні структури та рівнем експресії E-cadherin та β -catenin, зі зростанням ступеня анаплазії, у більшості інвазивних менингіом відзначається зменшений рівень експресії цих маркерів [2,3].

При розподілі менингіом за ступенем злоякісності згідно із класифікацією ВООЗ (2007) на доброякісні (grade I) та анапластичні (grade III) та порівнянні рівня експресії молекул міжклітинної адгезії β -catenin та E-cadherin встановили, що доброякісні менингіоми (grade I), характеризувалися вираженою експресією β -catenin, яка була вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж в анапластичних (grade III) менингіомах (табл. 1). Зменшення рівня експресії

β -catenin при зростанні ступеня анаплазії свідчить про набуття інвазивних властивостей пухлинними клітинами, що відзначили інші дослідники [3,10]. Щодо рівня експресії E-cadherin (табл. 1), то він був вищим серед доброякісних менингіом, але результати не були вірогідними ($p > 0,05$). Але, незважаючи на це, зауважимо: більшість доброякісних менингіом виявляли дифузну помірну або виражену експресію E-cadherin від 4 (++) до 12 (+++) балів.

Кореляційний аналіз засвідчив, що між рівнем експресії β -catenin та E-cadherin у менинготеліоматозних менингіомах наявний прямий зв'язок середньої сили (коефіцієнт Пірсона $r = +0,44$), прямий зв'язок середньої сили – у змішаних варіантах доброякісних менингіом (коефіцієнт Пірсона $r = +0,31$). У фібробластичних менингіомах між рівнем експресії β -catenin та E-cadherin існує кореляційний зв'язок слабкої сили (коефіцієнт Пірсона $r = +0,23$). Анапластичні менингіоми (grade III) характеризувалися наявністю прямого помірного зв'язку між рівнем експресії β -catenin та E-cadherin (коефіцієнт Пірсона $r = +0,65$). Отже, можна стверджувати, що обидві молекули міжклітинної адгезії функціонують як єдине ціле в різних гістологічних варіантах менингіом і незалежно від ступеня злоякісності. Цитоплазматичний домен кадгерину опосередковано зв'язаний із цитоскелетом через катенін, отже, закріплює молекулу адгезії у клітині. Пошкодження структури однієї з них у результаті мутацій, які надзвичайно часто трапляються в менингіомах, може призвести до втрати клітинного контактного гальмування і, як наслідок, до набуття інвазивних властивостей пухлинними клітинами.

Висновки

1. Доброякісні менингіоми характеризуються вірогідно вищим рівнем експресії β -catenin, ніж злоякісні. Поряд із тим рівень експресії β -catenin між різними гістологічними варіантами доброякісних менингіом вірогідно відрізняється, з найбільш вираженою експресією у змішаних та фібробластичних варіантах. На відміну від цього рівень експресії E-cadherin вірогідно не відрізняється між різними варіантами доброякісних менингіом.

2. В анапластичних менингіомах рівень експресії E-cadherin був значно знижений, при цьому в рецидивуючих менингіомах відзначена майже повна відсутність мембранної експресії E-cadherin.

3. Між рівнем експресії β -catenin та E-cadherin у всіх досліджених варіантах доброякісних менингіом та в анапластичних менингіомах встановлений прямий кореляційний зв'язок, що вказує: обидві молекули міжклітинної адгезії функціонують як єдине ціле в різних гістологічних варіантах менингіом, незалежно від ступеня злоякісності.

Перспективи подальших досліджень передбачають пошук терапевтичних мішеней для лікування інвазивних менингіом та відкриття нових вірогідних маркерів для прогнозування інвазивних властивостей менингіом.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика рівня експресії E-cadherin/ β -catenin у доброякісних (grade I) і злоякісних (grade III) менингіомах головного мозку (M \pm m)

Гістологічний варіант менингіоми та ступінь злоякісності (grade)	Рівень експресії β -catenin (бали)	Рівень експресії E-cadherin (бали)	Коефіцієнт Пірсона (r_{xy})
Менинготеліоматозна (grade I)	$7 \pm 0,90$	$4,76 \pm 0,82$	+0,44
Змішана (grade I)	$11,28 \pm 0,32$	$5,04 \pm 0,85$	+0,31
Фібробластична (grade I)	$11,1 \pm 0,40$	$6,8 \pm 1,16$	+0,23
Анапластична (grade III)	$5,16 \pm 0,83$	$3,68 \pm 0,97$	+0,65

Список літератури

1. World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System / Eds D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. – Geneva, 2007. – 309 p.
2. Slug, Twist, and E-Cadherin as immunohistochemical biomarkers in meningeal tumors / M. Nagaishi, S. Nobusawa, Y. Tanaka et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – №9. – e46053.
3. The potential involvement of E-cadherin and beta-catenins in meningioma / K. Zhou, G. Wang, Y. Wang et al. // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – №6. – e11231.
4. Pecina-Slaus N. Epithelial-to-mesenchymal transition: possible role in meningiomas / N. Pecina-Slaus, T. Cicvara-Pecina, A. Kafka // *Front. Biosci (Elite Ed)*. – 2012. – №4. – P. 889–896.
5. Curtis M.W. E-cadherin/catenin complexes are formed cotranslationally in the endoplasmic reticulum/Golgi compartments / M.W. Curtis, K.R. Johnson, M.J. Wheelock // *Cell Commun. Adhes.* – 2008. – Vol. 15. – №4. – P. 365–378.
6. van Roy F. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin / F. van Roy, G. Berx // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – Vol. 65. – №23. – P. 3756–3788.
7. Stemmler M.P. Cadherins in development and cancer / M.P. Stemmler // *Mol. Biosyst.* – 2008. – Vol. 4. – №8. – P. 835–850.
8. Differential expression of E-cadherin gene in human neuroepithelial tumors / F.J. Motta, E.T. Valera, A.K. Lucio-Eterovic et al. // *Genet. Mol. Res.* – 2008. – Vol. 7. №2. – P. 295–304.
9. Beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee / D.W. Ellison, O.E. Onilude, J.C. Lindsey et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – №31. – P. 7951–7957.
10. Altered expression of beta-catenin/E-cadherin in meningiomas / E.C. Brunner, B.F. Romeike, M. Jung et al. // *Histopathology*. – 2006. – Vol. 49. – №2. – P. 178–187.
1. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., & Cavenee, W.K. (Eds.). (2007). *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC, Lyon.
2. Nagaishi, M., Nobusawa, S., Tanaka, Y., Ikota, H., Yokoo, H., & Nakazato, Y. (2012). Slug, Twist, and E-Cadherin as immunohistochemical biomarkers in meningeal tumors. *PLoS One*, 7(9), doi: 10.1371/journal.pone.0046053.
3. Zhou, K., Wang, G., Wang, Y., Jin, H., Yang, S., & Liu, C. (2010). The potential involvement of E-cadherin and beta-catenins in meningioma. *PLoS One*, 5(6), doi: 10.1371/journal.pone.0011231.
4. Pecina-Slaus, N., Cicvara-Pecina, T., & Kafka, A. (2012). Epithelial-to-mesenchymal transition: possible role in meningiomas. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 1(4), 889–896.
5. Curtis, M.W., Johnson, K.R., & Wheelock, M.J. (2008). E-cadherin/catenin complexes are formed cotranslationally in the endoplasmic reticulum/Golgi compartments. *Cell communication & adhesion*, 15(4), 365–378. doi: 10.1080/15419060802460748.
6. van Roy, F., & Berx, G. (2008). The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 65(23), 3756–3788. doi: 10.1007/s00018-008-8281-1.
7. Stemmler, M. P. (2008). Cadherins in development and cancer. *Molecular bioSystems*, 4(8), 835–850. doi: 10.1039/b719215k.
8. Motta, F.J., Valera, E.T., Lucio-Eterovic, A.K., Queiroz, R. G., Neder, L., Scrideli, C. A., et al. (2008). Differential expression of E-cadherin gene in human neuroepithelial tumors. *Genetics and molecular research: GMR*, 7(2), 295–304.
9. Ellison, D.W., Onilude, O.E., Lindsey, J.C., Lusher, M. E., Weston, C. L., Taylor, R. E., et al. (2005). Beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(31), 7951–7957.
10. Brunner, E.C., Romeike, B.F., Jung, M., Comtesse, N., & Meese, E. (2006). Altered expression of beta-catenin/E-cadherin in meningiomas. *Histopathology*, 49(2), 178–187.

References

Відомості про авторів:

Вотева В.С., заочний аспірант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: vanda.voteva@yandex.ru.
Тертишний С.І., д. мед. н., професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 15.10. 2014 р.

В. А. Туманский, Т. А. Христенко

**Гиперпластические полипы желудка:
иммуногистохимическая характеристика пролиферации и апоптоза**

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: желудка болезни, полипы, пролиферация клеток, апоптоз.

С целью изучения процессов пролиферации и апоптоза проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии Ki-67 и Casp-3 в биоптатах 42 гиперпластических полипов желудка. Установлено, что гиперпластические полипы желудка характеризуются средним уровнем экспрессии Ki-67 ($2,4 \pm 0,09$ балла) и крайне низким уровнем экспрессии Casp-3 ($13,6 \pm 0,392$ балла) в покровно-ямочном эпителии, а также низким уровнем экспрессии Ki-67 ($0,7 \pm 0,04$ балла) и умеренным уровнем экспрессии Casp-3 ($61,4 \pm 9,487$ балла) в клетках собственной пластинки. В гиперпластических полипах с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия уровень экспрессии Ki-67 в эпителиоцитах и клетках собственной пластинки возрастает. Это свидетельствует о ведущей роли процессов пролиферации в прогрессировании гиперпластических полипов желудка.

Гіперпластичні поліпи шлунка: імуногістохімічна характеристика проліферації та апоптозу

В. О. Туманський, Т. О. Христенко

З метою дослідження процесів проліферації та апоптозу здійснили імуногістохімічне дослідження експресії Ki-67 та Casp-3 в біоптатах 42 гіперпластичних поліпів шлунка. Встановили, що гіперпластичні поліпи шлунка характеризуються помірним рівнем експресії Ki-67 ($2,4 \pm 0,09$ бала) та вкрай низьким рівнем експресії Casp-3 ($13,6 \pm 0,392$ бала) у покривно-ямковому епітелії, а також низьким рівнем експресії Ki-67 ($0,7 \pm 0,04$ бала) та помірним рівнем експресії Casp-3 ($61,4 \pm 9,487$ бала) у клітинах власної пластинки. У гіперпластичних поліпах із помірною та тяжкою дисплазією епітелію рівень експресії Ki-67 в епітеліоцитах і клітинах власної пластинки зростає. Це свідчить про провідну роль процесів проліферації в прогресуванні гіперпластичних поліпів шлунка.

Ключові слова: шлунка хвороби, поліпи, проліферація клітин, апоптоз.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 96–99**Gastric hyperplastic polyps: immunohistochemical characteristic of proliferation and apoptosis**

V. A. Tumanskiy, T. A. Khrystenko

Aim. In order to research proliferation and apoptosis immunohistochemical study of expression of Ki-67 and Caspase-3 in biopsies of 42 gastric hyperplastic polyps was conducted.

Methods and results. It was found that gastric hyperplastic polyps are characterized by middle expression level of Ki-67 ($2,4 \pm 0,09$ points) and extremely low expression level of Casp-3 ($13,6 \pm 0,392$ points) in surface foveolar cells, and also low expression level of Ki-67 ($0,7 \pm 0,04$ points) and middle expression level of Casp-3 ($61,4 \pm 9,487$ points) in cells of lamina propria. In hyperplastic polyps with middle and high epithelial dysplasia expression level of Ki-67 in epithelial cells and cells of lamina propria increases.

Conclusion. These results demonstrate the leading role of cell proliferation in progression of gastric hyperplastic polyps.

Key words: Stomach Diseases, Polyps, Cell Proliferation, Apoptosis.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 96–99

Гиперпластические полипы желудка (ГПЖ) являются распространенными доброкачественными новообразованиями желудка, составляют 2/3 всех эндоскопически выявляемых полипов [1]. Частота злокачественной трансформации ГПЖ, по данным разных авторов, колеблется от 0,6–2,1% [1–7] до 6,6% [8]. По мнению большинства исследователей, малигнизация развивается в очагах диспластически измененного эпителия [2,9], однако вопрос злокачественного потенциала ГПЖ остается открытым. Наиболее общими ранними механизмами канцерогенеза являются утрата контроля над своевременной элиминацией мутировавших клеток путем апоптоза и усиление их пролиферативной активности. Согласно литературным данным, оптимальным для практического применения маркером клеточной пролиферации является ядерный белок Ki-67 [10], а маркером апоптоза – экспрессия фермента апоптотиче-

ской деградации Caspase-3. Согласованного взгляда на прогностическую ценность уровня экспрессии указанных иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для ГПЖ на данный момент нет, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель работы

Имуногистохимическими методами определить уровень пролиферативной активности и апоптоза эпителия желез и клеток собственной пластинки гиперпластических полипов желудка.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное патоморфологическое исследование ГПЖ в гастробиоптатах 42 пациентов в возрасте 22–85 лет. В парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали структуру полипов, наличие дисплазии эпителия и ее степень в соответствии с международным консенсусом (Inter-

national Padova classification, 2000). Для выявления и оценки слизеобразования в эпителии применяли ШИК-реакцию.

В депарафинированных срезах (после температурной демаскировки и подавления активности эндогенной пероксидазы) проводили ИГХ исследование пролиферативной активности клеток с использованием моноклональных антител Мо а-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1, («ДАКО», Дания) и апоптоза клеток с использованием моноклональных антител Мо а-Hu Caspase Ab-3, Clone 3CSP03 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США), а также системы визуализации DAKO EnVision+ System с диаминобензидином («ДАКО», Дания).

Результаты ИГХ реакции с Ki-67 оценивали в баллах путем подсчета процента клеток ГПЖ с иммунопозитивными ядрами в 5 полях зрения микроскопа Axioplan 2 («Carl Zeiss», ФРГ) при увеличении $\times 200$, используя градацию Risberg B. et al. (2002): 0 баллов = 0–5% клеток с позитивно окрашенными ядрами, 1 балл = 6–25%, 2 балла = 26–50%, 3 балла = 51–75%, 4 балла = 76–100% иммунопозитивных клеток. Низкий уровень экспрессии Ki-67 соответствовал 0 и 1 баллу, средний уровень экспрессии – 2 и 3 баллам, высокий уровень экспрессии Ki-67 соответствовал 4 баллам.

Уровень экспрессии Caspase-3 оценивали фотоцифровой морфометрией ИГХ микропрепаратов ГПЖ, которые фотографировали цифровой камерой «Olympus 3040» (Япония) в микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss», ФРГ) при увеличении $\times 200$ в 5 полях зрения и в дальнейшем анализировали с помощью программы обработки цифровых изображений ImageJ [Rasband W.S. (1997–2012)]. В плагине Colour Deconvolution этой программы во встроенной схеме анализа «Гематоксилин+DAB» по уровню окрашивания диаминобензидином определяли уровень экспрессии Casp-3, который по стандартной шкале яркости количественно градуировали в баллах (от 0 – белый до 255 – черный) и разбивали по A. Katauama et al. (2004) на 4 категории: негативная реакция – 0–20 баллов; низкий уровень экспрессии – 21–50 баллов; умеренный уровень экспрессии – 51–100 баллов; высокий уровень экспрессии – более 100 баллов.

Результаты обработаны на персональном компьютере с помощью лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку репрезентативности среднего значения (m), рассчитывали 95% доверительный интервал среднего значения.

Результаты и их обсуждение

При микроскопическом исследовании ГПЖ установлено, что они сформированы удлинёнными, извитыми, разветвленными, часто расширенными ямками, выстланными высоким и светлым цилиндрическим покровно-ямочным эпителием, активно продуцирующим слизь. В собственной пластинке ГПЖ обнаружены многочисленные фибробласты, макрофаги, лимфоциты, плазмциты и лаброциты.

При ИГХ анализе мозаичная экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 выявлена в ядрах эпителия

шейки ямок и в нижерасположенных стенках ямок, а также в ядрах немногочисленных клеток собственной пластинки ГПЖ. Средний уровень экспрессии маркера Ki-67 в эпителиальных клетках ГПЖ составил $2,4 \pm 0,09$ балла (рис. 1). Пролиферирующие эпителиальные клетки локализованы не только в шейках, но и в стенках разветвленных ямок полипов.

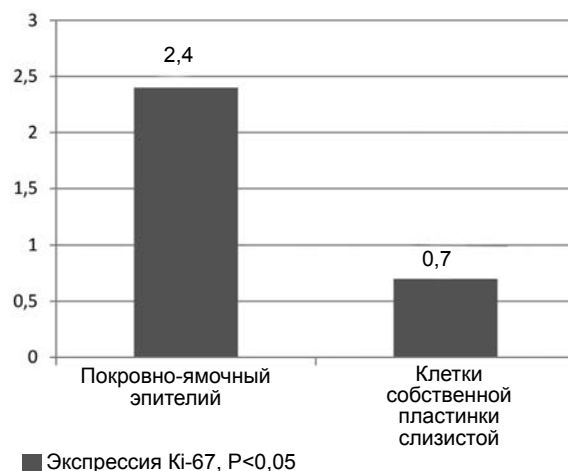


Рис. 1. Пролиферативная активность клеток покровно-ямочного эпителия и клеток собственной пластинки слизистой ГПЖ.

Низкий уровень экспрессии Ki-67 в покровно-ямочных эпителиоцитах, соответствовавший 0–1 баллам, обнаружен в 45,5% ГПЖ; средний уровень экспрессии Ki-67 в эпителиоцитах, равный 2–3 баллам, – в 36,4% полипов; высокий уровень экспрессии Ki-67 в эпителии, соответствовавший 4 баллам, – в 18,1% ГПЖ.

При ИГХ анализе уровня пролиферации клеток собственной пластинки ГПЖ получены следующие результаты. Средний уровень ядерной экспрессии маркера пролиферации Ki-67 клетками собственной пластинки ГПЖ составил $0,7 \pm 0,04$ балла (рис. 1). В 81,8% ГПЖ выявлен низкий уровень экспрессии Ki-67 в клетках собственной пластинки, соответствовавший 0–1 баллу; в 18,2% ГПЖ с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия имел место средний уровень экспрессии Ki-67 в клетках собственной пластинки, составивший 2 балла.

По данным разных авторов [1,5], в 1,9–19% ГПЖ обнаруживается дисплазия эпителия, риск ее развития возрастает по мере увеличения объема полипа [4]. Дисплазию покровно-ямочного эпителия мы установили в 14,2% ГПЖ: легкая дисплазия – в 50% наблюдений, умеренная дисплазия – в 33,3%, тяжелая дисплазия – в 16,7% полипов. Общепринято, что гиперпластические полипы желудка – это доброкачественные опухолеподобные образования, малигнизация возможна только в крупных полипах диаметром более 2 см. По данным разных авторов, злокачественная трансформация обнаруживается в 0,6–2,1% гиперпластических полипов [2–8]. В нашем исследовании развитие аденокарциномы диагностировали в одном крупном ГПЖ, что составило 2,4% всех наблюдений. Следует отметить, что высокий уровень экспрессии Ki-67 в покровно-ямочных эпителиоцитах наблюдали в ГПЖ с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия и в малигнизированном полипе.

При анализе экспрессии маркера апоптотической деградации каспазы-3 установлено, что покровно-ямочный эпителий ГПЖ характеризуется крайне низкой цитоплазматической экспрессией Casp-3, средний уровень которой составил $13,6 \pm 0,392$ балла. Более значительный уровень цитоплазматической экспрессии Casp-3 определен в клетках собственной пластинки ГПЖ, составивший в среднем $61,4 \pm 9,487$ балла (рис. 2).



Рис. 2. Апоптотическая активность клеток покровно-ямочного эпителия и клеток собственной пластинки слизистой ГПЖ.

Выводы

При иммуногистохимическом исследовании пролиферативной активности установлено, что в покровно-ямочном эпителии гиперпластических полипов желудка определяется средний уровень ядерной экспрессии маркера Ki-67 ($M=2,4 \pm 0,09$ балла), в полипах с тяжелой дисплазией эпителия и малигнизацией уровень экспрессии Ki-67 достигает 4 баллов, что свидетельствует о высоком уровне пролиферации эпителиоцитов. Пролиферирующие клетки локализованы не только в шейках, но и в стенках разветвленных ямок полипов.

В клетках собственной пластинки гиперпластических полипов желудка выявлен низкий уровень ядерной экспрессии Ki-67 ($M=0,7 \pm 0,04$ балла), в полипах с тяжелой дисплазией эпителия уровень экспрессии Ki-67 в клетках собственной пластинки возрастает до 2 баллов.

По данным иммуногистохимического анализа, покровно-ямочный эпителий гиперпластических полипов желудка отличается крайне низким уровнем апоптоза и практически негативной экспрессией каспазы-3 ($M=13,6 \pm 0,392$ балла), а клетки собственной пластинки характеризуются умеренным уровнем апоптоза и экспрессии каспазы-3 ($M=61,4 \pm 9,487$ балла).

Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о ведущей роли пролиферации покровно-ямочного эпителия и клеток собственной пластинки в прогрессировании гиперпластических полипов желудка.

Список литературы

1. Баранніков К.В. Поліпи шлунка: сучасна класифікація, ендоскопічна діагностика, вибір тактики / К.В. Баранніков, Я.Б. Швидкий, І.М. Тумак, Н.О. Лукавецький // Львівський медичний часопис. – 2013. – Т. 19. – №4. – С. 67–75.
2. Пальцев М.А. Атлас патологии опухолей человека / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: Медицина, 2005. – 424 с.
3. The clinicopathological features of gastric hyperplastic polyps with neoplastic transformations: a suggestion of indication for endoscopic polypectomy / A.R. Han, C.O. Sung, K.M. Kim et al. // *Gut and Liver*. – 2009. – Vol. 3(4). – P. 271–275.
4. Evaluation of the oncogenic risk of diffuse gastric polyposis. A case report / E. Spaziani, M. Picchio, A. Filippo et al. // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. – 2012. – Vol. 104(9). – P. 493–496.
5. Goddard A.F. The management of gastric polyps / A.F. Goddard, R. Badreldin, D.M. Pritchard // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 1270–1276.
6. A white opaque substance-positive gastric hyperplastic polyp with dysplasia / H. Ueyama, K. Matsumoto, A. Nagahara et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19(26). – P. 4262–4266.
7. Jung J.T. Gastric Polyps and Protruding Type Gastric Cancer / J.T. Jung // *Clinical Endoscopy*. – 2013. – Vol. 46(3). – P. 243–247.
8. Vieth M. Evaluated risk of gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology / M. Vieth, M. Stolte // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12(38). – P. 6109–6114.
9. Adenocarcinoma occurring in a gastric hyperplastic polyp treated with endoscopic submucosal dissection / H.W. Jang, H.Y. Jeong, S.H. Kim et al. // *Journal of Gastric Cancer*. – 2013. – Vol. 13(2). – P. 117–120.

10. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань: Титул, 2012. – 624 с.

References

1. Barannikov, K. V., Shvydkyi, Ya. B., Tumak, I. M., & Lukavetskyi, N. O. (2013) Polipy shlunka: suchasna klasyfikatsiia, endoskopichna diahnostryka, vybir taktyky [Gastric polyps: current classification, endoscopic diagnosis, choice of tactics]. *Lvivskyi medychnyi chasopys*, 19(4), 67–75. [in Ukrainian].
2. Pal'cev, M. A., & Anichkov, N. M. (2005) *Atlas patologii opukholej cheloveka* [Atlas of pathology of human tumors]. Moscow: Medicine. [in Russian].
3. Han, A. R., Sung, C. O., Kim, K. M., Park, C. K., Min, B. H., Lee, L. H., et al. (2009) The clinicopathological features of gastric hyperplastic polyps with neoplastic transformations: a suggestion of indication for endoscopic polypectomy. *Gut and Liver*, 3(4), 271–275. doi: 10.5009/gnl.2009.3.4.271.
4. Spaziani, E., Picchio, M., Filippo, A., Narilli, P., Pacini, L., Moretti, V., et al. (2012) Evaluation of the oncogenic risk of diffuse gastric polyposis. A case report. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 104(9), 493–496.
5. Goddard, A. F., Badreldin, R., & Pritchard, D. M. (2010) The management of gastric polyps. *Gut*, 59, 1270–1276.
6. Ueyama, H., Matsumoto, K., Nagahara, A., Gushima, R., Hayashi, T., Yao, Y., & Watanabe, S. (2013) A white opaque substance-positive gastric hyperplastic polyp with dysplasia. *World Journal of Gastroenterology*, 19(26), 4262–4266. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4262.
7. Jung, J. T. (2013) Gastric Polyps and Protruding Type Gastric Cancer. *Clinical Endoscopy*, 46(3), 243–247. doi: 10.5946/ce.2013.46.3.243.

8. Vieth, M., & Stolte, M. (2006) Evaluated risk of gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World Journal of Gastroenterology*, 12(38), 6109–6114.
 9. Jang, H. W., Jeong, H. Y., Kim, S. H., Kang, S. H., Seong, J. K., Song, K. S., & Moon, H. S. (2013) Adenocarcinoma occurring in a gastric hyperplastic polyp treated with endoscopic submucosal dissection. *Journal of Gastric Cancer*, 13(2), 117–120. doi: 10.5230/jgc.2013.13.2.117.
 10. Petrov, S. V., & Rajkhlin, N. T. (2012) *Rukovodstvo po immunogisokhimicheskoj diagnostike opukholej cheloveka [Guidance on immunohistochemical diagnosis of human tumors]*. Kazan': Title. [in Russian].
-

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Христенко Т.А., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: HristenkoTA@i.ua.

Надійшла в редакцію 10.11. 2014 р.

А. В. Каджоян

Аналіз перебігу недрібноклітинного раку легені III–IV стадій при застосуванні високодозової антиестрогенної терапії в комплексному хіміопроменевому лікуванні хворих

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: тамоксифен, естрогенних рецепторів модулятори.

З метою покращення результатів лікування недрібноклітинного раку легенів III–IV стадій шляхом призначення високодозової тамоксифенотерапії в комбінації зі стандартними схемами лікування з урахуванням імуногістохімічного профілю пухлини обстежили та пролікували 191 пацієнта. За допомогою імуногістохімічного методу у тканині недрібноклітинного раку легені III–IV стадій встановили низьку експресію рецепторів естрогену α і прогестерону (1,7%) та доволі високу експресію рецепторів естрогену β (50,8%). Поділ пацієнтів на групи з наявністю або відсутністю рецепторів естрогену β дав змогу клінічно показати різні механізми дії та можливості застосування антиестрогенної терапії в комплексному лікуванні заздалегідь недрібноклітинного раку легенів. Виявили, що ефективність лікування та загальна виживаність хворих, яким до стандартних схем лікування додавали високі дози тамоксифену, є значно кращими (однорічна виживаність та медіана виживаності – 48,9% та 12 місяців відповідно), ніж у пацієнтів, які отримували тільки стандартне консервативне протипухлинне лікування (однорічна виживаність та медіана виживаності – 28,2% та 9 місяців відповідно). Це свідчить про антиестрогенну дію тамоксифену та негормональні механізми його протипухлинної дії.

Анализ течения запущенного немелкоклеточного рака легкого при использовании высокодозной антиэстрогенной терапии в комплексном химиолучевом лечении больных

А. В. Каджоян

С целью улучшения результатов лечения немелкоклеточного рака легких III–IV стадий путем назначения высокодозной тамоксифенотерапии в комбинации со стандартными схемами лечения и учитывая иммуногистохимический профиль опухоли обследовали и пролечили 191 пациента. С помощью иммуногистохимического метода в ткани немелкоклеточного рака легкого III–IV стадий установлена низкая экспрессия рецепторов эстрогена α и прогестерона (1,7%) и достаточно высокая экспрессия рецепторов эстрогена β (50,8%). Разграничение пациентов на группы с наличием или отсутствием рецепторов эстрогена β позволило клинически показать различные механизмы действия и возможности применения антиэстрогенной терапии в комплексном лечении запущенного немелкоклеточного рака легких. Показано, что эффективность лечения и общая выживаемость больных, которым к стандартным схемам лечения добавляли высокие дозы тамоксифена, значительно лучше (одногодичная выживаемость и медиана выживаемости – 48,9% и 12 месяцев соответственно), чем у пациентов, получавших только стандартное консервативное противоопухолевое лечение (одногодичная выживаемость и медиана выживаемости – 28,2% и 9 месяцев соответственно). Это свидетельствует об антиэстрогенном действии тамоксифена и о негормональных механизмах его противоопухолевого действия.

Ключевые слова: тамоксифен, легких новообразования, эстрогенных рецепторов модуляторы.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 100–104

Analysis of advanced non-small cell lung cancer course during high dose antiestrogen therapy use in complex chemoradiotherapy treatment of patients

A.V. Kadzhoian

Aim. To analyze the advanced non-small cell lung cancer course during high dose antiestrogen therapy use in complex chemoradiotherapy treatment of patients.

Methods and results. With the help of immunohistochemical method the low expression of estrogen α and progesterone (1.7%) receptors but rather high expression of estrogen β receptors (50.8%) were established. Separation of patients into the groups with the presence or absence of estrogen β receptors allowed to show in clinical terms different mechanisms of action and the possibility of antiestrogen therapy use in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

Conclusion. Effectiveness of treatment and overall survival were shown to be statistically better in patients who received high doses of tamoxifen in addition to standard treatment regimens (one-year and median survival – 48.9% and 12 months, respectively) than in patients who received only standard conservative anticancer treatment (one-year and median survival – 28.2% and 9 months, respectively), which was caused by the antiestrogenic effect of tamoxifen and its non-hormonal mechanisms of antitumor action.

Key words: Lung Neoplasms, Tamoxifen, Estrogen Receptor Modulators.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 100–104

Залежно від клінічних умов протягом лікування хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) III–IV стадій використовують радикальне чи паліативне хірургічне втручання, хімотерапевтичний, променевий методи, таргетну терапію або комбінацію цих методів, але їхня ефективність залишається невисокою [1].

Пошуки нових нетрадиційних шляхів лікування та подолання резистентності раку легенів до хіміопрепаратів зумовили необхідність оцінювання його гормональної чутливості для вирішення питання про можливість включення ендокринного компонента до схем комплексного лікування.

Результати останніх досліджень свідчать про наявність рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах легенів, і це дає підставу для розробки ендокринної терапії раку легені [2,3].

Закордонні публікації, що присвячені застосуванню антиестрогенів, зокрема тамоксифену (ТАМ), у схемах хіміопроменевого лікування цієї патології є поодинокими та суперечливими [4,5]. Механізми такого синергізму пов'язані передусім із наявністю естрогенових рецепторів у клітинах НДКРЛ та антиестрогенною активністю ТАМ і, можливо, з притаманними ТАМ іншими біологічними ефектами, що впливають на естроген-негативні клітини [2–4].

Нечисленні та неоднозначні результати досліджень антиестрогенної терапії в комплексному лікуванні хворих на занедбаний НДКРЛ не показують сповна її ефективності, а отже це питання є актуальним і потребує вивчення.

Мета роботи

Покращення результатів лікування недрібноклітинного раку легенів III–IV стадій шляхом призначення високодозової тамоксифенотерапії в комбінації зі стандартними схемами лікування з урахуванням імуногістохімічного профілю пухлини.

Пацієнти і методи дослідження

З 2006 до 2013 р. на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру (ЗОКОД) у торакальному відділенні обстежили і пролікували 191 пацієнта з діагнозом НДКРЛ III–IV стадій. У дослідженні взяли участь 166 чоловіків і 25 жінок, середній вік – $60,2 \pm 0,6$ року.

Умови для включення в дослідження: добровільна інформована згода хворого, гістологічно та/або цитологічно верифікований діагноз НДКРЛ, загальний стан пацієнта за ECOG 0–2 бали, задовільні показники гематологічного та біохімічного аналізів крові, відсутність попереднього спеціального лікування. Дослідження відповідало всім вимогам морально-етичних норм відповідно до правил ІСН/GCP, Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавству України (протокол засідання комітету з питань біоетики Запорізького державного медичного університету №1 від 30.01.2014 р.).

Для порівняльного аналізу всіх хворих поділили на дві групи. До основної групи включили 94 пацієнти, які перорально отримували ТАМ у дозі 100–120 мг/д, розділену на 2 приймання; тамоксифенотерапію починали за 2–3 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом усього циклу та ще 2–3 дні після її завершення. До групи порівняння включили 97 хворих, яким призначали поліхіміотерапію (ПХТ) без додавання до схеми лікування ТАМ. Групи зіставні за співвідношенням чоловіків і жінок, середнім віком хворих на момент включення в дослідження, локалізацією, стадією пухлинного процесу, морфологічним типом НДКРЛ та кількістю осіб, які отримали променеви терапію і різні схеми ПХТ ($p > 0,05$).

Хворі основної групи та групи порівняння одержували хіміопрепарати першої лінії терапії на основі платино-

вих дуплетів. ПХТ другої лінії (доцетаксел 75 мг/м^2 + цисплатин 80 мг/м^2 / карбоплатин ПФК $6 \text{ мг} \times \text{хв} \times \text{мл}^{-1}$ – перший день, кожні три тижні) одержали 30 хворих основної і 23 пацієнти з групи порівняння. Хіміотерапію (ХТ) припиняли у випадку загрозливих для життя токсичних ефектів або при прогресуванні пухлини. Перед кожним наступним курсом ПХТ і тамоксифенотерапії виконували фізикальне обстеження, а також загальний і біохімічний аналізи крові.

Основним методом оцінювання об'єктивної відповіді на лікування був рентгенологічний. Комп'ютерну томографію (КТ) або рентгенограми органів грудної порожнини для оцінювання відповіді пухлини на терапію (за системою Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST v.1.1) виконували після кожних 2–3 курсів лікування.

За показаннями пацієнтам обох груп призначали променеви терапію (ПТ) відповідно до загальноприйнятих стандартів лікування НДКРЛ (за розподіленою програмою у два етапи, дробовими фракціями, РОД 2 Гр, СОД за 2 етапи – від 60 до 70 Гр). ПТ за радикальною схемою отримували пацієнти з ІІА і ІІБ стадіями.

Експресію рецепторів естрогену альфа ($\text{ER}\alpha$) і прогестерону (PR) з використанням імуногістохімічного методу (ІГХ) вивчили у пухлинній тканині 62 пацієнтів основної групи (визначення $\text{ER}\alpha$ у 62 і PR у 55 осіб). Дослідили наявність експресії рецепторів естрогену бета ($\text{ER}\beta$) у пухлинній тканині 124 хворих на НДКРЛ III–IV стадій (70 хворих з основної групи та 54 пацієнти з групи порівняння). У дослідженні використовували моноклональні антитіла: для визначення $\text{ER}\alpha$ – клони SP1 (у більшості випадків), EP1, ID5, для визначення $\text{ER}\beta$ – клон PPG5/10, для визначення PR – клон Pg 636, SP2.

Математичне опрацювання даних здійснили використовуючи ліцензійний статистичний пакет Statistica 6.0. Показники загальної виживаності розраховували за методом Kaplan-Meier. Різницю показників виживаності окремих груп оцінювали за критерієм log-rank. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Під час аналізу зв'язку між показниками використовували методи кореляційного аналізу (r – коефіцієнт кореляції), аналізували таблиці спряженості з використанням критерію χ^2 .

Результати та їх обговорення

Протягом ІГХ-дослідження встановили наявність експресії $\text{ER}\alpha$ і PR тільки в 1 пацієнтки (1,6% випадків) з аденокарциномою легені ($\text{ER}\alpha$ -позитивна реакція – приблизно в 40% клітин пухлини, PR-позитивна реакція – більше ніж в 1% ядер клітин пухлини). В інших зразках тканини НДКРЛ експресію $\text{ER}\alpha$ і PR не виявили. Дослідивши гістологічний матеріал 124 хворих на НДКРЛ III–IV стадій, позитивну експресію $\text{ER}\beta$ визначили в пухлинній тканині 63 ($50,8 \pm 4,5\%$) хворих: 42 ($66,7 \pm 5,9\%$) з основної та 21 ($33,3 \pm 5,9\%$) пацієнт із групи порівняння.

Оцінили безпосередню відповідь пухлинного процесу на лікування (табл. 1) та показники виживаності (рис. 1) у 191 хворого (94 пацієнти основної та 97 хворих групи контролю) незалежно від експресії $\text{ER}\beta$.

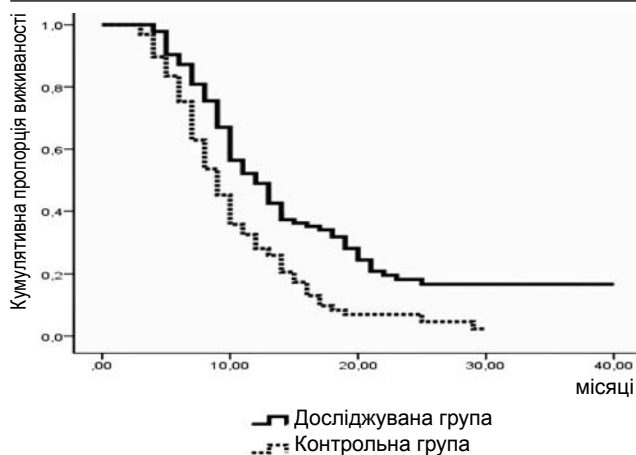


Рис. 1. Криві виживаності хворих основної та групи порівняння за Kaplan-Meier незалежно від експресії ERβ (p<0,05).

Лише в 1 пацієнта основної групи зареєстрували досягнення повного ефекту (1,1±1,1%), але цей випадок повного регресу пухлинного процесу виключили з аналізу для адекватного статистичного опрацювання даних.

Аналіз безпосереднього лікувального ефекту (табл. 1) показав, що у хворих основної групи у порівнянні з пацієнтами групи контролю статистично значущо частіше протягом лікування виявляли частковий регрес, а прогресування пухлинного процесу – рідше (p<0,05).

Порівнюючи криві виживаності обох груп (рис. 1), виявили статистично значущу різницю за логранговим критерієм – p<0,05.

Таблиця 1

Об’єктивний лікувальний ефект у хворих на НДКРЛ III–IV стадій

Об’єктивний лікувальний ефект	Кількість хворих основної групи (ПХТ ± ПТ + ТАМ), n (%)	Кількість хворих групи порівняння (ПХТ ± ПТ), n (%)	г, р
Часткова регресія	56 (59,6 ± 5,1 %)	41 (42,3 ± 5,0 %)	0,22 0,002
Стабілізація	30 (31,9 ± 4,8 %)	33 (34,0 ± 4,8 %)	
Прогресування	7 (7,4 ± 2,7 %)	23 (23,7 ± 4,3 %)	
Загалом	93 (100 %)	97 (100 %)	

Однорічна виживаність в основній групі становила 48,9±5,2%, а в контрольній – 28,2±4,6%. Медіана виживаності у групі пацієнтів, які отримували ПХТ/ПТ із додаванням високих доз ТАМ, досягла 12,0±1,1 міс., а в групі хворих, яким призначали тільки ПХТ/ПТ, – 9,0±0,6 міс.

Для з’ясування впливу схеми лікування (ПХТ/ПТ + ТАМ vs ПХТ/ПТ) на об’єктивний лікувальний ефект хворих з експресією ERβ дослідили та порівняли об’єктивний ефект і виживаність пацієнтів основної групи та групи порівняння з наявністю чи відсутністю експресії ERβ.

Дослідивши виживаність хворих основної групи і групи порівняння без експресії ERβ у пухлинній тканині НДКРЛ, встановили: однорічна виживаність в основній групі становила 42,9±9,4%, а в контрольній – лише

23,1±7,5%. Медіана виживаності у групі пацієнтів, які отримували ПХТ/ПТ з додаванням високих доз ТАМ, досягла 10,0±2,2 міс., а у групі хворих, яким призначали тільки ПХТ/ПТ, – 9,0±0,7 міс., (p<0,05; рис. 2).

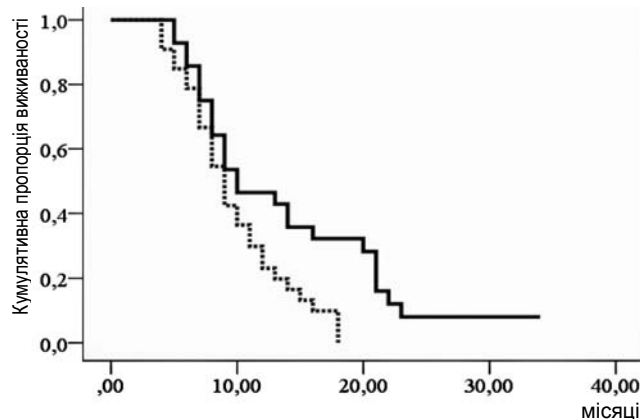


Рис. 2. Криві виживаності хворих основної групи та групи порівняння без експресії ERβ за Kaplan-Meier (p<0,05).

Аналізуючи результати (табл. 2, рис. 2), можна припустити, що кращий об’єктивний лікувальний ефект і виживаність хворих основної групи (на відміну від групи порівняння), якщо не спостерігали експресії ERβ в пухлинній тканині НДКРЛ в обох групах пацієнтів, зумовлений не антиестрогенним ефектом ТАМ, а передусім реалізацією негормональних механізмів його протипухлинної дії. Відомо, що ТАМ здатен інгібувати протеїназу С, ініціювати мітохондріальний тип апоптозу, зменшувати секрецію пухлинними клітинами стимуляторів неоангіогенезу – VEGF і FGF2, підсилювати протипухлинну дію платиновмісних агентів ПХТ тощо.

Таблиця 2

Об’єктивний лікувальний ефект у хворих основної групи (ПХТ ± ПТ + ТАМ) і групи порівняння (ПХТ ± ПТ) без експресії ERβ

Об’єктивний лікувальний ефект	Хворі основної групи без експресії ERβ, n (%)	Хворі порівняння без експресії ERβ, n (%)	г, р
Часткова регресія	16 (57,1 %)	10 (30,3 %)	0,28 0,03
Стабілізація	9 (32,2 %)	15 (45,5 %)	
Прогресування	3 (10,7 %)	8 (24,2 %)	
Загалом	28 (100 %)	33 (100 %)	

Для вивчення можливої антиестрогенної дії ТАМ порівняли об’єктивний лікувальний ефект і виживаність хворих основної групи з наявністю та відсутністю експресії ERβ. Аналіз безпосередньої відповіді пухлинного процесу на лікування (табл. 3) у хворих, які одержували у схемах протипухлинного лікування високі дози ТАМ, показав: статистично значущо частіше протягом лікування реєстрували частковий регрес, рідше – прогресування захворювання у хворих із наявністю експресії ERβ на відміну від пацієнтів без такої (p<0,05).

Таблиця 3

Об'єктивний лікувальний ефект у хворих основної (ПХТ ± ПТ + ТАМ) групи із чи без експресії ERβ

Об'єктивний лікувальний ефект	Хворі основної групи з експресією ERβ, n (%)	Хворі основної групи без експресії ERβ, n (%)	г, р
Часткова регресія	26 (63,4 %)	13 (46,4 %)	0,27 0,026
Стабілізація	14 (34,1 %)	10 (35,7 %)	
Прогресування	1 (2,5 %)	5 (17,9 %)	
Загалом	41 (100 %)	28 (100 %)	

Порівняння кривих виживаності серед хворих основної групи з наявністю та відсутністю експресії ERβ (рис. 3) показало, що статистично значущо краще виживаність була у хворих основної групи з позитивною експресією ERβ, ніж у хворих тієї ж групи без експресії ERβ ($p < 0,05$).

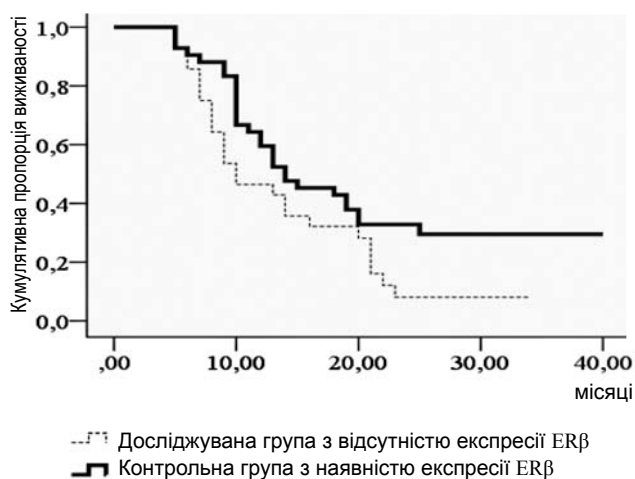


Рис. 3. Криві виживаності хворих основної групи (ПХТ ± ПТ + ТАМ) із чи без експресії ERβ за Kaplan-Meier ($p < 0,05$).

Однорічна виживаність в основній групі з наявністю експресії ERβ становила $59,5 \pm 7,6\%$, а без експресії ERβ – тільки $42,9 \pm 9,4\%$. Медіана виживаності у групі пацієнтів із позитивною експресією ERβ, які отримували ПХТ/ПТ із додаванням високих доз ТАМ, досягла $14,0 \pm 2,7$ міс., а у хворих без експресії ERβ з аналогічним лікуванням – лише $10,0 \pm 2,2$ міс.

Факт, що у хворих основної групи з наявністю експресії ERβ, які одержували зі стандартною схемою лікування додатково високі дози ТАМ, об'єктивна відповідь на лікування та виживаність кращі, ніж у хворих тієї ж групи з аналогічним лікуванням, але без експресії ERβ у пухлинній тканині, свідчить про підвищення безпосередніх і віддалених результатів лікування саме внаслідок реалізації антиестрогенного ефекту ТАМ.

Відомо, що рецептори естрогенів представлені двома основними підтипами: ERα і ERβ [2]. Дані, котрі наве-

дені у публікаціях інших авторів і збігаються з результатами нашого дослідження, вказують на відсутність або низьку частоту експресії ERα і PR при НДКРЛ, це дало змогу зробити висновок про незначну роль цих факторів транскрипції в ініціації та прогресуванні неопластичного процесу в легенях [3,6].

Важливо відзначити, що останніми роками більшість авторів дійшли висновку, що саме ERβ належить ключова роль в індукції проліферації у відповідь на дію естрогену [2,3,7]. Експресія ERβ у тканині НДКРЛ, за даними спеціалізованої літератури, варіює від 9 до 98%; більшість авторів описують її не менше ніж у 30% випадків [2,3]. У нашому дослідженні позитивну експресію ERβ визначили у 51% хворих.

Результати нашого дослідження засвідчили не тільки факт ефективності високодозової тамоксифенотерапії в комплексному лікуванні занедбаного НДКРЛ, але й різні механізми протипухлинної дії ТАМ. Доповнюючи більшість досліджень, які показали механізми дії високих доз антиестрогенів в експериментальних умовах [5,8–10], клінічно довели ефективність високих доз ТАМ як при ER-позитивних, так і при ER-негативних пухлинах.

Перспективними напрямками в застосуванні ТАМ є можливість його комбінування з іншими сучасними протипухлинними препаратами (зокрема інгібіторами рецепторів епідермального фактора росту), монотерапія ТАМ у випадку протипоказань до хімотерапевтичного та променевого лікування, призначення підтримуючої терапії, використання його в ад'ювантному періоді у хворих з естроген-позитивним НДКРЛ, із паліативною метою у хворих із рецидивом і прогресуванням хіміо- та променеворезистентного НДКРЛ.

Висновки

1. За допомогою імуногістохімічного методу у тканині недрібноклітинного раку легені III–IV стадій встановили низьку експресію рецепторів естрогену α і прогестерону (1,7%) та доволі високу експресію рецепторів естрогену β (50,8%).

2. Доведено, що у хворих на НДКРЛ III–IV стадій із наявністю в пухлині експресії ERβ, які додатково отримували зі стандартною схемою лікування високі дози ТАМ, безпосередні та віддалені результати лікування кращі, ніж у хворих з аналогічним лікуванням, але без експресії ERβ. Це зумовлено реалізацією антиестрогенного ефекту ТАМ.

3. Кращі результати лікування хворих на занедбаний НДКРЛ, які додатково отримували зі стандартною схемою лікування високі дози ТАМ, у порівнянні з хворими, які одержували тільки хіміо- або хіміопроменеве лікування, за умови відсутності в пухлині пацієнтів обох груп експресії ERβ, зумовлені реалізацією негормональних механізмів його протипухлинної дії.

Список літератури

1. Черных А.В. Современные варианты лечения немелкоклеточного рака легкого / А.В. Черных // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – №2. – С. 150–161.
 2. Эстрогеновые рецепторы бета – новая мишень в терапии

немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, Т.А. Богущ, Б.Е. Полоцкий, С.А. Тюляндин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №2. – С. 16–22.
 3. Baik C.S. Estrogen Signaling in Lung Cancer. An Opportunity for Novel Therapy / C.S. Baik, K.D. Eaton // Cancers. – 2012.

- Vol. 4. – P. 969–988.
- Chen Y.M. Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer / Y.M. Chen, R.P. Perng, K.Y. Yang // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. – 2000. – Vol. 63. – P. 605–611.
 - Perez E.A. Phase I trial of high-dose tamoxifen in combination with cisplatin in patients with lung cancer and other advanced malignancies / E.A. Perez, D.R. Gandara, M.J. Edelman et al. // *Cancer Invest.* – 2003. – Vol. 21(1). – P. 1–6.
 - Di Nunno L. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection / L. Di Nunno, L.G. Larsson, J.J. Rinehart et al. // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2000. – Vol. 124. – № 10. – P. 1467–1470.
 - Stabile L.P. Combined analysis of estrogen receptor β -1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome / L.P. Stabile, S. Dacic, J.M. Siegfried // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17(1). – P. 154–164.
 - Tamoxifen induces the expression of maspin through estrogen receptor-N1 / Z. Liu, H.Y. Shi, Z. Nawaz et al. // *Cancer Lett.* – 2009. – Vol. 209. – P. 55–65.
 - Philip P.A. Potential for protein kinase C inhibitors. Concept mechanisms, and new targets for chemotherapy / P.A. Philip, A.L. Harris ; Eds FM Muggia. – Boston, 1995. – P. 3–28.
 - Tamoxifen modulation of cisplatin cytotoxicity in human malignancies / E.F. McClay, K.D. Albright, J.A. Jones et al. // *International Journal of Cancer*. – 1993. – Vol. 55. – P. 1018–1022.
 - Chernykh, A. V. (2009). Sovremennyye varianty lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo [Contemporary variants of treatment of non-small cell lung carcinoma]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, 2, 150–16. [in Russian].
 - Davydov, M. I., Bogush, T. A., Polockij, B. E., & Tyulyandin, S. A. (2012). Estrogenovyye receptory beta – novaya misha v terapii nemelkokletochnogo raka legkogo [Estrogen beta receptors – new target in non-small cell lung cancer treatment]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2, 16–22. [in Russian].
 - Baik, C. S., & Eaton, K. D. (2012). Estrogen Signaling in Lung Cancer. An Opportunity for Novel Therapy. *Cancers*, 4, 969–988. doi: 10.3390/cancers4040969.
 - Chen, Y. M., Perng, R. P., & Yang, K. Y. (2000). Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 63, 605–611.
 - Perez, E. A., Gandara, D. R., & Edelman, M. J. (2003). Phase I trial of high-dose tamoxifen in combination with cisplatin in patients with lung cancer and other advanced malignancies. *Cancer Invest.*, 21(1), 1–6.
 - Di Nunno, L., Larsson, L. G., & Rinehart, J. J. (2000). Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 124(10), 1467–1470. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<1467:EAP-RIN>2.0.CO;2.
 - Stabile, L. P., Dacic, S., Stabile, L. P., & Siegfried, J. M. (2011). Combined analysis of estrogen receptor β -1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin. Cancer Res.*, 17(1), 154–164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0992.
 - Liu, Z., Shi, H. Y., & Nawaz, Z. (2009). Tamoxifen induces the expression of maspin through estrogen receptor-N1. *Cancer Lett.*, 209, 55–65.
 - Philip, P. A., & Harris, A. L. (1995). *Potential for protein kinase C inhibitors. Concept mechanisms, and new targets for chemotherapy*. Boston.
 - McClay, E. F., Albright, K. D., Jones, J. A., Christen, R. D. & Howell, S. B. (2010). Tamoxifen modulation of cisplatin cytotoxicity in human malignancies. *International Journal of Cancer*, 55, 1018–1022. doi: 10.1002/ijc.2910550623.

References

Відомості про автора:

Каджоян А.В., асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: Artemijan@mail.ru.

Надійшла в редакцію 19.11. 2014 р.

Н. Ю. Резніченко

Корекція змін стану шкіри та гомеостазу організму у чоловіків, які працюють, із застосуванням курсів вітамінотерапії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: вітаміни, стан шкіри, гомеостаз, чоловіки.

Останніми роками у країні відзначають погіршення стану здоров'я чоловіків працездатного віку. З метою визначення ефективності профілактичного застосування полівітамінів і поєднаного використання біотину та декспантенолу серед чоловіків, які працюють, віком 35–44 роки у 128 осіб вивчили особливості стану шкіри, перекисного окислення ліпідів – антиокислювальної системи, рівня ендогенної інтоксикації, вуглеводного та ліпідного обміну, стану андрогенного дефіциту шляхом анкетування, клінічного огляду, біохімічних досліджень. Встановили клінічну та біохімічну ефективність профілактичних курсів вітамінних засобів. Результати свідчать про необхідність широкого застосування вітамінопрофілактики для збереження здоров'я чоловіків віком 35–44 роки.

Коррекция состояния кожи и гомеостаза организма у работающих мужчин с применением курсов витаминотерапии

Н. Ю. Резниченко

В последние годы в стране отмечается ухудшение здоровья мужчин трудоспособного возраста. С целью изучения эффективности профилактического применения поливитаминов и сочетанного использования биотина и декспантенола среди работающих мужчин в возрасте 35–44 лет у 128 лиц изучены особенности состояния кожи, перекисного окисления липидов – антиокислительной системы, уровня эндогенной интоксикации, углеводного и липидного обмена, состояния андрогенного дефицита путем анкетирования, клинического осмотра, биохимических исследований. Установлена клиническая и биохимическая эффективность профилактических курсов витаминных средств. Результаты свидетельствуют о необходимости широкого применения витаминпрофилактики для сохранения здоровья мужчин в возрасте 35–44 лет.

Ключевые слова: витамины, состояние кожи, гомеостаз, мужчины.

Патология. – 2014. – №3 (32). – С. 105–110

Correction of skin condition and homeostasis of the body in employed men by the courses of vitamin therapy

N. Yu. Reznichenko

There has been deterioration in the health of men of working age in recent years.

Aim. To study the effectiveness of prophylactic use of multivitamins and the combined use of biotin and dexpanthenol among employed men aged 35–44 years.

Methods and results. 128 persons have been examined by means of questionnaires, clinical examination, biochemical studies. Clinical and biochemical efficacy of preventive courses of vitamins has been established.

Conclusion. The obtained data indicate the need for wide use of vitamin prophylaxis to maintain health in men aged 35–44 years.

Key words: Vitamins, Skin Condition, Homeostasis, Men.

Pathologia. 2014; №3 (32): 105–110

Здоров'я людей здавна пов'язували з якісним харчуванням, зокрема із достатньою кількістю та різноманітністю їжі, а виникнення багатьох захворювань вважали результатом недостатнього споживання окремих продуктів. Однією з основних причин погіршення здоров'я наприкінці XIX століття вважали недостатнє споживання білків, жирів або вуглеводів. Непоясненими на той час були поширені в попередні століття захворювання – цинга та бері-бері. Дослідники XVIII–XIX ст. намагались лікувати «епідемію» цих хвороб змінами харчового режиму та досягали доволі успішних результатів [1].

Можливість пояснити причини подібних спалахів хвороб, основним чинником яких є харчовий раціон, з'явилась у 1901 р., коли була відкрита невідома до того часу речовина, необхідна для росту дріжджів. Цей чинник отримав назву «біос». Протягом наступних до-

сліджень розкрили склад «біосу» – суміш пантотенової кислоти, інозиту та компонента, який назвали «біотин» [2]. Біотин як окрему речовину у кристалічному вигляді виділили в 1935 р. з яєчного жовтка. Назву «вітаміни» речовини, які характеризуються унікальною біологічною дією, надходячи в організм у мізерній кількості, одержали в 1914 р. Отже, саме біотин і пантотенова кислота були одними з перших виділених і досліджених вітамінів.

Високотехнологічний рівень сучасної науки дає змогу дослідити механізми впливу окремих вітамінів як на здоров'я загалом, так і на стан шкірних покривів. Так, біотинова недостатність зумовлює виникнення сухості та запальних явищ шкірних покривів, загострення себорейного дерматиту, псоріазу, атопічного дерматиту, іхтіозу, периорального дерматиту, призводить до дифузного випадіння волосся та дистрофії нігтьових пластин

[1]. Крім того, нині діагностують генетично зумовлену ензимопатію, асоційовану з біотином, – множинний карбоксилазний дефіцит, який має як шкірні (сухість шкіри, себорейний дерматит, прогресування псоріазу, загострення екземи, резистентні до лікування мікотичні інфекції, ламкість нігтьових пластин, алопеція), так і загальносоматичні прояви (депресія, апатія, сонливість, гіперестезія та парестезія, нудота, підвищення рівня холестерину та глюкози крові, анемія, затримка росту у дітей). Доведено, що застосування перорального біотину сприяє зменшенню рівня загального холестерину та бета-ліпопротеїдів, знижує ризик розвитку атеросклерозу. Біотин, крім того, характеризується метаболічною дією, впливаючи на продукцію глюкوکінази в печінці, а також на механізми формування резистентності до інсуліну та толерантності до глюкози. Надзвичайно важливу роль відіграє біотин у репаративно-відновних процесах, стимулюючи оновлення шкірного покриву та запобігаючи старінню шкіри.

Дефіцит пантотенової кислоти призводить до змін у клітинному метаболізмі, тканинному диханні. Недостатність пантотенової кислоти проявляється порушенням поділу клітин на рівні базального шару епідермісу, змінами процесів кератинізації, зменшенням кількості фібробластів, зниженням синтезу колагену, зменшенням тургору й еластичності шкіри, порушенням її водно-ліпідного балансу, прискореним випадінням волосся та порушенням його структури (деформацією та наступною втратою кератинового покриття). Якщо виникає дефіцит пантотенової кислоти, зменшується вік, коли з'являються перші прояви старіння шкіри, а також посилюються вже наявні його ознаки.

Отже, вітаміни, надходячи в організм людини в мізерних кількостях, чинять надзвичайно важливі ефекти як щодо здоров'я загалом, так і профілактики дерматологічної патології та виникнення естетичних сенільних недоліків. Їх недостатність, хоча і не завжди зумовлює виникнення захворювання, проте суттєво погіршує стан здоров'я людини.

Мета роботи

Визначення ефективності профілактичного застосування полівітамінів із мікроелементами та поєданого використання біотину й декспантенолу серед чоловіків, які працюють, віком 35–44 роки.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 128 умовно здорових чоловіків, які працюють, віком 35–44 роки без ознак дерматологічних захворювань. 72 чоловіки увійшли до терапевтичних груп: I – 37 осіб, які застосовували профілактичні курси полівітамінів із мікроелементами; II – 35 осіб, які використовували профілактичні курси біотину та декспантенолу.

Здійснили клінічне оцінювання стану шкіри. Сухість шкіри визначали за Глобальною системою градації за А. Kligman, згідно з якою її оцінюють у балах [3] від 0 (гладенька поверхня шкіри без лущення) до 3 (виражена сухість, великі за розміром лусочки, велика їхня

кількість).

Тургор шкіри визначали за допомогою ротаційно-компресійного тесту. Бальне оцінювання порушень тургору здійснювали за запропонованою нами шкалою з урахуванням можливих ступенів його змін (Т.В. Проценко, 2010 [4]): 0 балів – під час тесту відзначають опір тиску й ротації; 1 бал – спостерігають віяло тонких зморшок, які після усунення тиску незабаром зникають; 2 бали – шкіра піддається слабкому тиску, виявляють вільну ротацію й утворення дрібних зморшок при натисненні.

Еластичність шкіри визначали за допомогою тесту шкірної складки. Бальне оцінювання порушень еластичності виконували за запропонованою нами шкалою з урахуванням можливих ступенів її змін (Т.В. Проценко, 2010 [4]): 0 балів – шкірну складку утворювати складно, шкіра за еластичністю нагадує гуму; 1 бал – складку утворити можна, але шкіра еластична й відразу ж вирівнюється; 2 бали – шкірні складки на обличчі формуються довільно.

Оцінили стан фотозахищених ділянок шкіри згідно з фотонумеричною шкалою старіння шкіри за Yolanda R. Helfrich et al., 2007 [5]. Стан шкіри оцінювали за стандартизованими фотографіями за бальною шкалою від 0 до 8 балів, де 0 – відсутність будь-яких ознак старіння, 8 – максимальна їх вираженість.

Про функціонування процесів перекисного окислення ліпідів – антиокислювальної системи (ПОЛ-АОС) судили за кількістю активних продуктів тіобарбітурової кислоти, які визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою, і загальною антиокислювальною активністю в сліні. Вивчили також стан ендогенної інтоксикації за рівнем середніх молекул при довжині хвилі 254 нм (середні молекули 1) та 280 нм (середні молекули 2) методом Н.І. Габріелян, В.І. Ліпатової у модифікації С.С. Киреева та ін. (1997) [6].

Рівні глюкози та β -ліпопротеїдів крові визначали згідно з «Методичними вказівками з використання уніфікованих клінічних методів дослідження»; рівні холестерину та тригліцеридів – ферментативним методом згідно з інструкцією до стандартних наборів.

Для оцінювання симптомів старіння чоловіків і андрогенного дефіциту здійснили анкетування за опитувальником Aging Males Symptoms Scale (AMS), що розроблений Berlin Center for Epidemiology and Health Research [7,8].

Усі цифрові дані, котрі одержали протягом роботи, опрацьовували статистично. Для порівняння показників у групах до та після оздоровлення застосували парний критерій Стьюдента або критерій знакових рангів Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка при рівні значущості 0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, крім критерію Шапіро – Уїлка, рівень значущості приймали на рівні 0,05.

Результати та їх обговорення

Результати власних досліджень стану шкіри у чоловіків віком 35–44 роки наведені в таблиці 1. Профілактичний курс як полівітамінів, так і окремого використання

Таблиця 1

Клінічні показники стану шкіри у чоловіків віком 35–44 роки у процесі оздоровлення вітамінами

Показники, одиниці вимірювання	Чоловіки віком 35–44 роки		
	до оздоровлення, n=128	після курсу полівітамінів, n=37	після курсу біотину та декспантенолу, n=35
Сухість шкіри, бали	0,0625±0,0215	0,0±0,0*	0,0286±0,0286
Порушення тургору, бали	0,930±0,025	0,865±0,057	0,857±0,060
Порушення еластичності, бали	1±0,035	0,892±0,065	0,943±0,081
Оцінка стану шкіри за Yolanda R. Helfrich et al.	1,180±0,101	0,816±0,135*	0,800±0,147*

Примітки: * – вірогідна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними показниками до оздоровлення.

біотину та декспантенолу мав позитивний клінічний ефект на стан шкірних покривів. Так, у чоловіків, які отримували біотин і декспантенол, після профілактичного курсу виявили тенденцію до поліпшення тургору та еластичності шкіри. Сухість шкіри після оздоровлення, яку оцінили в балах, зменшувалась у них більше ніж удвічі. Крім того, отримали вірогідну різницю за бальною оцінкою стану фотозахищених ділянок шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich et al. у чоловіків віком 35–44 роки до та після курсу оздоровлення біотином і декспантенолом.

Вірогідно меншу кількість балів під час оцінювання стану фотозахищених ділянок шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich et al., а також відсутність сухості шкіри встановили у чоловіків, які одержали профілактичний курс полівітамінів із мікроелементами, у порівнянні з відповідними показниками чоловіків до оздоровлення. Профілактичне застосування полівітамінів із мікроелементами сприяло також покращенню тургору та еластичності шкіри, хоча за цими показниками вірогідної різниці не встановили.

Крім того, виявили позитивний вплив вітамінопрофілактики на гомеостаз організму. У результаті дослідження довели, що профілактичне використання полівітамінів призводило до покращення процесів ПОЛ-АОС у чоловіків віком 35–44 роки. Результати дослідження функціонування системи ПОЛ-АОС наведені в таблиці 2. Так, у чоловіків (35–44 роки), які отримали профілактичні курси полівітамінів і мікроелементів, визначили тенденцію до зниження рівня тіобарбітурової кислоти активних продуктів. Загальна антиокислювальна активність і коефіцієнт антиокислювального захисту після курсу оздоровлення були вірогідно вищими щодо групи осіб до оздоровлення. Це свідчить про нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів і покращення функціонування антиокислювальної системи на тлі використання полівітамінівних комплексів.

Нормалізація перекисного окислення ліпідів сприяла покращенню метаболізму як окремих клітин, так і організму загалом. Це призводило до зменшення активності процесів ендогенної інтоксикації, що визначається концентрацією середніх молекул. Результати дослідження показали, що у чоловіків віком 35–44 роки на тлі застосування профілактичних курсів полівітамінів і мікроелементів наявна тенденція до зменшення рівнів середніх молекул (табл. 2), хоча вірогідної різниці за їх

концентрацією між групами чоловіків до та після оздоровлення не визначили.

Таблиця 2

Стан системи ПОЛ-АОС і рівні середніх молекул у чоловіків віком 35–44 роки у процесі оздоровлення вітамінами

Показники, одиниці вимірювання	Чоловіки віком 35–44 роки:	
	до оздоровлення, n=21	після курсу полівітамінів, n=20
Тіобарбітурової кислоти активні продукти, ммоль/л	2,725±0,029	2,686±0,020
Загальна антиокислювальна активність, %	64,520±0,418	66,41±0,436*
Коефіцієнт антиокислювального захисту	23,690±0,224	24,730±0,164*
Середні молекули 1, ум. од.	0,338±0,004	0,333±0,004
Середні молекули 2, ум. од.	0,147±0,004	0,142±0,003

Примітка: * – вірогідна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними показниками до оздоровлення.

Встановили позитивний вплив профілактичних курсів полівітамінівних засобів і поєднаного застосування біотину та пантенолу на стан ліпідного та вуглеводного обміну у чоловіків (35–44 роки). З віком у чоловіків збільшується концентрація холестерину, бета-ліпопротеїдів, тригліцеридів, глюкози, що призводить до порушення обміну речовин, а надалі зумовлює розвиток метаболічного синдрому. Ці показники мають надзвичайно велике значення в розвитку багатьох дерматологічних захворювань. Так, псоріаз як хронічне запальне захворювання (особливо якщо виникає в осіб віком 40–60 років) часто асоціюється з метаболічним синдромом, а отже часто супроводжується ожирінням, підвищенням артеріального тиску, інсулінорезистентністю, розвитком цукрового діабету та біохімічними змінами. Вітамінопрофілактику загалом та комбінацію біотину та декспантенолу зокрема вважають безпечними і широкодоступними методами корекції порушень ліпідного та вуглеводного обміну, а також такими, що запобігають прогресуванню дерматологічних захворювань.

Результати досліджень ефективності профілактичного застосування курсів полівітамінівних засобів і поєднаного використання біотину та декспантенолу наведені в таблиці 3.

Концентрація ліпідів і глюкози у крові в чоловіків віком 35–44 роки у процесі оздоровлення вітамінами

Показники, одиниці вимірювання	Чоловіки віком 35–44 роки:		
	до оздоровлення, n=21	після курсу полівітамінів, n=20	після курсу біотину та декспантенолу, n=21
Холестерин, ммоль/л	3,631±0,027	3,551±0,038	3,472±0,039*
β-ліпопротеїди, %	41,430±0,356	39,550±0,705*	37,290±0,704*
Тригліцериди, ммоль/л	1,310±0,043	1,270±0,034	1,181±0,026*
Глюкоза, ммоль/л	4,833±0,057	4,745±0,049	4,714±0,053

Примітки: * – вірогідна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними показниками до оздоровлення.

Так, застосування полівітамінів із мікроелементами сприяло поліпшенню ліпідного та вуглеводного обміну: призводило до зниження рівня холестерину, бета-ліпопротеїдів, тригліцеридів і глюкози у крові. Однак вірогідну різницю між групою після профілактичного курсу полівітамінів та чоловіками до оздоровлення отримали лише за концентрацією бета-ліпопротеїдів.

В осіб віком 35–44 роки на тлі використання профілактичних вітамінних курсів відзначили також підвищення бальної оцінки старіння й андрогенного дефіциту за шкалою Aging Males Symptoms Scale. Так, оцінка за шкалою Aging Males Symptoms Scale у чоловіків (35–44 роки) до оздоровлення становила 26,55±0,29 бала, а після профілактичного курсу комплексом полівітамінів із мікроелементами була вірогідно меншою – 25,19±0,47 бала. Вірогідно нижчою була оцінка за шкалою Aging Males Symptoms Scale й у осіб, які отримали оздоровчі курси біотином і декспантенолом, – 25,37±0,47 бала. Ці дані свідчать про зменшення проявів старіння та андрогенного дефіциту в чоловіків як на тлі профілактичного використання полівітамінних засобів із мікроелементами, так і при поєднаному застосуванні біотину та декспантенолу.

Отже, результати підтверджують не лише клінічну, але й біохімічну ефективність використання профілактичних курсів вітамінних засобів.

У фаховій літературі останнього десятиліття часто трапляються відомості щодо застосування вітамінотерапії та вітамінопрофілактики при різних соматичних патологіях [2,9,10–14]. Це свідчить про надзвичайну актуальність і сучасність дизайну дослідження, який ми обрали. Так, у роботі О.А. Козьолкіна і співавт. (2008) [9] наведені результати багатьох досліджень, що стосуються використання вітамінів у неврологічній практиці. Ці відомості, як і наші, свідчать про необхідність своєчасної та адекватної корекції вітамінної недостатності як основи підвищення ефективності лікувальних заходів при соматичній патології, а також відзначають важливу роль саме вітамінів групи В (також вивчили протягом нашого дослідження). Однак якщо для профілактики дерматологічної патології та корекції вікових змін шкіри найбільш необхідним є застосування біотину та пантенолу (власні результати), то для корекції патогенетичних ланок у розвитку захворювань нервової системи (нейропатії різного генезу, вертеброгенних больових синдромів тощо) О.А. Козьолкін і співавт. (2008) [9] пропонують першочергове використання тіаміну, піридоксину та ціанокобаламіну. Саме ці вітаміни, як показано у роботах

А.М. Граціанської (2007) [10], І.С. Луцького (2007) [11], мають велике значення для нормального функціонування нервової тканини.

У нашому дослідженні показано, що вітамінопрофілактика загалом та комбінація біотину та декспантенолу окремо сприяють корекції порушень ліпідного і вуглеводного обміну та стану шкіри, а отже їх з успіхом можна використовувати за наявності в пацієнтів цукрового діабету. Проте, як показали дослідження А.Ю. Токмакова, М.Б. Анциферова (2001) [12], при діабетичних полінейропатіях позитивний ефект має комбінація тіаміну гідрохлориду, піридоксину гідрохлориду та ціанокобаламіну. Це дослідження засвідчило не лише ефективність такої комбінації вітамінів групи В в аспекті покращення самопочуття, зменшення больового синдрому, але і поліпшення тактильної чутливості шкіри, зниження ризику виникнення трофічних виразок стопи.

Дослідження показало, що застосування полівітамінів із мікроелементами призводило до зниження рівня холестерину, бета-ліпопротеїдів, тригліцеридів і глюкози у крові. Це свідчить про необхідність їх використання за наявності метаболічного синдрому та для профілактики його виникнення. У роботі О.І. Мітченко, В.Ю. Романова (2007) [13] також запропоновано використання вітамінів у пацієнтів із численними серцево-судинними факторами ризику. Автори здійснили дослідження ефективності застосування комбінації L-карнітину хлориду, лізину гідрохлориду, коензиму В12, коензиму В1 та коензиму В6 у комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу з дисліпідемією. У результаті дослідження доведено, що додаткове застосування такого поєднання вітамінів і метаболічних засобів у комплексній терапії гіпертонічної хвороби асоціювалось із більш вираженим зниженням рівнів загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та підвищенням ліпопротеїдів високої щільності у порівнянні з групою пацієнтів, які використовували стандартну терапію захворювання, поєднану з гіполіпідемічною дієтою. Результати обох досліджень підтверджують необхідність застосування вітамінотерапії при проявах метаболічного синдрому. Проте новизною саме нашого дослідження є визначення позитивного впливу курсів вітамінів не лише на стан вуглеводного та ліпідного обміну, але й на стан шкірних покривів, порушення з боку яких часто супроводжує метаболічні розлади. Крім того, наше дослідження вперше показало максимальну ефективність не комплексу полівітамінів, а застосування лише двох з них – біотину та декспантенолу щодо поліпшення стану ліпідного обміну.

Роль вітамінів у детоксикації організму з'ясовано у роботі А.В. Савустьяненка (2010) [14]. Автор відзначив внесок усіх без винятку вітамінів у детоксикаційну функцію організму, але особливе значення надається вітамінам С і Е, оскільки вони впливають на функціональну активність цитохрому Р450. Автор описує дослідження, в рамках якого на пацюків впливали ароклором 1254 (клас поліхлорованих біфенілів), що призводило до зниження концентрації лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів, пролактину, трийодтироніну, тетраїодтироніну, тестостерону, естрадіолу та посилення перекисного окислення ліпідів, збільшення концентрації активних форм кисню, вичерпання запасів неферментативних оксидантів (вітамінів С і Е). Однак коли пацюкам давали вітаміни С і Е, всі відзначені порушення не розвивались.

Ми не здійснювали досліди на тваринах, але виявили, що профілактичне використання полівітамінів у чоловіків сприяє покращенню процесів ПОЛ-АОС, зменшенню активності процесів ендогенної інтоксикації (визначається концентрацією середніх молекул) та зниженню проявів андрогенного дефіциту (визначається бальною оцінкою за шкалою Aging Males Symptoms Scale). Отже, протягом нашого дослідження показано визначну детоксикаційну роль полівітамінів із мікроелементами загалом.

Наші дослідження дають змогу рекомендувати широке застосування вітамінопрофілактики (як комплексів полівітамінів із мікроелементами, так і поєднаного використання біотину та декспантенолу) для збереження здоров'я чоловіків віком 35–44 роки.

Висновки

1. Профілактичний курс як полівітамінів із мікроелементами, так і поєднаного використання біотину та декспантенолу чинить позитивний клінічний ефект на стан шкірного покриву в чоловіків віком 35–44 роки. Це проявляється тенденцією до покращення тургору та еластичності, зменшенням бальної оцінки сухості і стану фотозахищених ділянок шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich et al.

2. Профілактичне використання полівітамінів у чоловіків віком 35–44 роки сприяє поліпшенню процесів ПОЛ-АОС, зменшенню активності процесів ендогенної інтоксикації, що визначається концентрацією середніх молекул.

3. Профілактичні курси полівітамінівних засобів і поєднаного застосування біотину та пантенолу мають позитивний вплив на стан ліпідного та вуглеводного обміну у чоловіків віком 35–44 роки. Доведено більшу ефективність поєднаного застосування біотину та декспантенолу щодо нормалізації ліпідного обміну у чоловіків віком 35–44 роки.

4. Зменшення проявів старіння та андрогенного дефіциту у чоловіків віком 35–44 роки забезпечується як профілактичним використанням полівітамінівних засобів із мікроелементами, так і поєднаним застосуванням біотину та декспантенолу.

Перспективи подальших досліджень. Результати дають можливість спрямувати наукові дослідження на вивчення впливу інших профілактичних методів на стан здоров'я чоловіків загалом і шкірних покривів зокрема.

Список літератури

1. Резніченко Н.Ю. Вітамінопрофілактика та вітамінотерапія мешканців промислових центрів / Н.Ю. Резніченко, Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко, І.В. Пашченко. – К. : Людопринт Україна, 2013. – 108 с.
2. Громова О.А. Традиционные и новые взгляды на витамин Н (биотин) / О.А. Громова // Практика педиатра. – 2007. – №9. – С. 24–28.
3. Biophysical characterization of dry facial skin / J.L. Leveque, G. Grove, J. de Rigal, P. Corcuff // Journal of the Society of Cosmetic Chemists. – 1987. – №82. – P. 171–177.
4. Медична косметологія : навчальний посібник / за ред. Т.В. Проценко. – Донецьк : Норд-Пресс, 2010. – 49 с.
5. Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale / Y. R. Helfrich, Le Yu, A. Ofori, T. A. Hamilton et al. // Archives of Dermatology. – 2007. – №143(3). – P. 397–402.
6. Киреев С.С. Определение тяжести эндотоксикоза при критических состояниях у детей / С.С. Киреев, Т.А. Багмут, М.Ю. Курочкин // Педиатрия. – 1997. – №2. – С. 88–89.
7. Коган М.И. Распространенность андрогенодефицита в мужской популяции Дагестана / М.И. Коган, Р.Т. Савзиханов // Урология. – 2009. – №2. – С. 56–59.
8. Heinemann L.A.J. Aging males' symptoms: AMS scale – a standardized instrument for the practice / L.A.J. Heinemann // Journal of Endocrinological Investigation. – 2005. – №28. – P. 34–38.
9. Козелкин А.А. Применение Нейромультивита в неврологической практике / А.А. Козелкин, А.А. Кузнецов, С.А. Медведкова // Therapia. – 2008. – №11(31). – С. 57–61.

10. Грацианская А.Н. Нейромультивит в лечении полинейропатий / А.Н. Грацианская // Фарматека. – 2007. – №15(149). – С. 37–41.
11. Луцкий И.С. Витамины группы В в клинической практике / И.С. Луцкий // Международный неврологический журнал. – 2007. – №2. – С. 113–122.
12. Токмакова А.Ю. Возможности использования нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом / А.Ю. Токмакова, М.Б. Анциферов // Новые лекарственные препараты. – 2001. – Т. 2. – С. 33–35.
13. Митченко Е.И. Опыт применения препарата кардонат у больных артериальной гипертензией и дислипидемией / Е.И. Митченко, В.Ю. Романов // Український медичний часопис. – 2007. – №5(61). – С. 73–77.
14. Савустьяненко А.В. Влияние витаминов на функцию иммунной системы, детоксикацию и длительность жизни / А.В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2010. – №21(349). – С. 3–4.

References

1. Reznichenko, N. Yu., Reznichenko, Yu. G., Reznichenko, G. I., & Pashchenko, I. V. (2013) *Vitaminoprofilaktyka ta vitaminoterapiia meshkantsiv promyslovykh tsestriv* [Vitamins prophylaxis and vitamins therapy for citizens of industrial centers]. Kyiv: Liudoprynt Ukraina. [in Ukrainian].
2. Gromova, O. A. (2007) Tradicionnye i novye vzglyady na vitamin N (biotin) [Traditional and new viewpoints on vitamin N (biotin)]. *Praktika pediatria*, 9, 24–28. [in Russian].
3. Leveque, J. L., Grove, G., de Rigal, J., & Corcuff, P. (1987) Biophysical characterization of dry facial skin. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 82, 171–177.

4. Protchenko, T. V. (Ed) (2010) *Medychna kosmetolohiia [Medical cosmetology: scientific manual]*. Donetsk: Nord-Press. [in Ukrainian].
5. Helfrich, Y. R., Yu, Le, Ofori, A., & Hamilton, T. A. (2007). Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale. *Archives of Dermatology*, 143(3), 397–402. doi:10.1001/archderm.143.3.397.
6. Kireev, S. S., Bagmut, T. A., & Kukochkin, M. Yu. (1997) Opredelenie tyazhesti e`ndotoksikoza pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detej [Determining of severity of endotoxemia in critical states in children. *Pediatrics*, 2, 88–89. [in Russian].
7. Kogan, M. I., & Savzikhanov, R. T. (2009) Rasprostranennost' androgenodeficita v muzhskoy populyacii Dagestana [Prevalence of androgenic deficiency in male population of Dagestan]. *Urologiy*, 2, 56–59. [in Russian].
8. Heinemann, L. A. J. (2005) Aging males' symptoms: AMS scale – a standardized instrument for the practice. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28, 34–38.
9. Kozelkin, A. A., Kuznetsov, A. A., & Medvedkova, S. A. (2008) Primenenie Nejromul'tivita v nevrologicheskoy praktike [The use of Neuromultivit in neurological practice]. *Therapia*, 11(31), 57–61. [in Ukrainian].
10. Gracianskaya, A. N. (2007) Nejromul'tivit v lechenii polinejropatij [Neuromultivit in treatment of polyneuropathy]. *Pharmateka*, 15(149), 37–41. [in Russian].
11. Lytskiy, I. S. (2007) Vitaminy grupy V v klinicheskoy praktike [Vitamins of group B in clinical practice]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal*, 2, 113–122. [in Ukrainian].
12. Tokmakova, A. Yu. & Anciferov, M. B. (2001) Vozmozhnosti ispol'zovaniya nejromul'tivita v kompleksnoj terapii polinejropatii u bol'nykh sakharnym diabetom [Possibilities of the use of Neuromultivit in complex treatment of polyneuropathy in patients with diabetes mellitus]. *Saharnyy diabet*, 2, 33–35. [in Russian].
13. Mitchenko, E. I., & Romanov, V. Yu. (2007) Opyt primeneniya preparata kardonat u bol'nykh arterial'noj gipertenziej i dislipidemiej [Experience of the use of medication Kardonat in patients with arterial hypertension and dyslipidemia]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5(61), 73–77. [in Ukrainian].
14. Savustyanenko, A. V. (2010) Vliyanie vitaminov na funkciyu immunnoj sistemy, detoksikaciyu i dlitel'nost' zhizni [Influence of vitamins on immune system, detoxification and duration of life]. *Novosti medicyny i farmacii*, 21(349), 3–4. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Резніченко Н.Ю., к. мед. н., асистент каф. дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: nreznichenko@mail.ru.

Надійшла в редакцію 06.11. 2014 р.

Е. В. Баранова, А. В. Абрамов, В. И. Дарий

Сравнительная характеристика методов определения маркера воспаления матриксной металлопротеиназы-9

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инсульт, матриксная металлопротеиназа-9.

С целью модификации стандартной методики определения матриксной металлопротеиназы-9 для раннего прогнозирования геморрагических осложнений мозгового ишемического инсульта обследовали 88 больных. Концентрацию матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови определяли по стандартной методике, заявленной в инструкции, прилагаемой к набору реагентов, и по модифицированной методике (увеличение температуры инкубации до 37–38°C (при постоянном встряхивании) и сокращение времени каждой инкубации вдвое). Установлено, что модифицированная методика определения матриксной металлопротеиназы-9 может использоваться в прогнозировании возникновения вторичных геморрагических осложнений, а также для определения целесообразности и безопасности применения тромболитической терапии. Если концентрация матриксной металлопротеиназы-9 по модифицированной методике определения ниже 39,7 нг/мл, процент вторичных геморрагических осложнений будет минимален. Сокращение времени проведения анализа расширяет границы использования тромболитической терапии во время кратковременного терапевтического окна в острой стадии ишемического инфаркта.

Порівняльна характеристика методів визначення маркера запалення матриксної металопротеїнази-9

К. В. Баранова, А. В. Абрамов, В. І. Дарій

З метою модифікації стандартної методики визначення матриксної металопротеїнази-9 для раннього прогнозування геморагічних ускладнень мозкового ішемічного інсульту обстежили 88 хворих. Концентрацію матриксної металопротеїнази-9 у сироватці крові визначали за стандартною методикою, що заявлена в наданій до набору реагентів інструкції, і за модифікованою методикою (підвищення температури інкубації до 37–39°C (при постійному струшуванні) і скорочення часу кожної інкубації вдвічі). Виявили, що модифіковану методику визначення матриксної металопротеїнази-9 можна використовувати в прогнозуванні виникнення вторинних геморагічних ускладнень, а також для виявлення доцільності та безпечності застосування тромболітичної терапії. Коли концентрація матриксної металопротеїнази-9 за модифікованою методикою визначення менша ніж 39,7 нг/мл, та відсоток вторинних геморагічних ускладнень буде мінімальним. Скорочення часу здійснення аналізу розширює межі використання тромболітичної терапії під час короткочасного терапевтичного вікна в гострій стадії ішемічного інфаркту.

Ключові слова: інсульт, матриксна металопротеїназа-9.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 111–114

Comparative characteristic of methods for determining the inflammation marker matrix metalloproteinase-9

E. V. Baranova, A. V. Abramov, V. I. Dariy

Aim. We examined 88 patients with stroke, for whom the determination of the concentration of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in serum was carried out by standard methods declared in instructions supplied with the reagents kit, and by the modified methods.

Results. It was determined that the modified methods of determining the MMP-9 can be used in predicting the occurrence of secondary hemorrhagic complications and to determine the feasibility and safety of thrombolytic therapy.

Conclusion. If the concentration of MMP-9 by the modified methods of determining is below 39,7 ng/ml, the percentage of secondary hemorrhagic complications is minimal.

Key words: Stroke, Matrix Metalloproteinase-9.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 111–114

Сегодня на долю сосудистой патологии приходится самая высокая заболеваемость, что обуславливает прогрессирующее повышение инвалидизации и летальности среди населения различных возрастных групп [1,4,10]. Мозговой инсульт в большинстве случаев является конечной точкой прогрессирования разных видов сердечно-сосудистой патологии [2,3].

Один из наиболее эффективных методов лечения мозговых инсультов – тромболитическая терапия, направленная на восстановление сосудистого русла. Однако эффективность реперфузионной терапии напрямую зависит от длительности терапевтического окна: чем раньше больному введут тромболитические препараты, тем лучше будет эффект. В то же время не исключены осложнения, вызванные применением тромболитических препаратов – вторичные геморрагии [5].

Существует ряд биологических маркеров, определение которых повышает точность прогноза возникновения неблагоприятных клинических исходов и таких осложнений, как геморрагическая трансформация при ишемическом инсульте [11,12]. Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) – один из основных маркеров, предикторов геморрагических трансформаций при всех патогенетических вариантах инсульта [7].

Количественное определение содержания ММП-9 в сыворотке крови возможно с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. Одной из ведущих фирм-производителей тест-систем для определения этого маркера является компания Bender Medsystems (Австрия). Учитывая, что длительность исследования согласно инструкции, прилагаемой к

тест-системе, составляет не менее 4 часов, промежуток, отведенный на транспортировку больного в лечебное учреждение и проведение компьютерной томографии, занимает много времени, а рекомендуемое терапевтическое окно для внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена составляет первые 4,5 часа от начала ишемического инсульта [8,9] (способствуют лучшему функциональному исходу заболевания [6]), возникает необходимость поиска возможности сокращения времени проведения анализа. Так как своевременность определения уровня ММП-9 имеет большое значение для корректировки схемы проводимой терапии, появляется необходимость значительного сокращения продолжительности анализа при использовании этой тест-системы.

Цель работы

Модификация стандартной методики определения ММП-9 для раннего прогнозирования геморрагических осложнений мозгового ишемического инсульта.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находили 88 больных мозговым инсультом: 65 пациентов с ишемическим инсультом, 4 – с геморрагическим инсультом, у 19 больных диагностирован ишемический инсульт с геморрагической трансформацией; 15 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией составили группу сравнения. Среди больных 55 (62,5%) мужчин и 33 (37,5%) женщины; средний возраст – 63±1,06 года.

Больным проведено комплексное неврологическое, инструментальное (ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, компьютерная томография головного мозга с вычислением объема очага поражения по формуле эллипсоида ($V = 0,52 \times A \times B \times C$)) и лабораторное обследование. Количественное определение ММП-9 осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Bender Medsystems (Австрия). Реагенты для анализа готовили согласно инструкции фирмы-производителя тест-системы. Образцы сыворотки 16 пациентов исследованы как по стандартной методике, заявленной в прилагаемой к набору реагентов инструкции, так и по модифицированной.

Процедура анализа. Непосредственно перед началом анализа микропланшет промывали солевым буферным раствором. Далее в соответствующие микрополоски вносили аликвоту (100 мкл) стандартных растворов ММП-9 и образцов сыворотки, разбавленных рабочим буфером (1:10). Первую инкубацию осуществляли на шейкере в течение 2 часов при комнатной температуре +18–20°C после внесения в каждую лунку по 50 мкл биотинового конъюгата. Вторую инкубацию проводили в течение 1 часа при температуре +18–20°C с добавлением в каждую лунку по 100 мкл раствора стрептавидина – пероксидазы. Модификация метода заключалась в увеличении температуры инкубации до 37–38°C (при постоянном встряхивании) и сокращении времени каждой инкубации вдвое (на 1 час первой инкубации и

на 30 минут второй инкубации). Последующие этапы не модифицировали. Абсорбцию образцов измеряли на иммуноферментном анализаторе SirioS (Италия) при длине волны 450 нм против 620 нм. Результаты (в нг/мл) осуществляли автоматически с помощью соответствующего программного обеспечения и согласно калибровочной кривой. Во внимание также принимали коэффициент разведения образцов.

Таким образом, продолжительность процедуры анализа сокращалась на 1,5 часа. Воспроизводимость результатов исследования проверяли параллельным определением содержания ММП-9 в одних и тех же образцах одновременно как по стандартной методике, так и по модифицированной.

Результаты исследования статистически обрабатывали при помощи статистического пакета Statistica 6.0. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что уровень ММП-9 в сыворотке крови меняется при сосудистых нарушениях, установили значения ММП-9, в большинстве случаев сопровождающиеся нарушениями неврологического статуса или другими клиническими проявлениями. В связи с этим проведен комплексный анализ лабораторных и инструментальных исследований, установлено, что у большинства пациентов с мозговыми инсультами при проведении стандартной методики ММП-9 составляла более 50 нг/мл.

В результате анализа данных (табл. 1) отмечена закономерность: у 20 из 65 больных ишемическим инсультом (30,8%) и у 8 больных группы сравнения (53,3%) содержание ММП-9 в сыворотке крови было ниже 50 нг/мл. Особенно важным считаем факт, что ни у одного из 19 больных ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией и из 4 больных геморрагическим инсультом показатель ММП-9 не был ниже 50 нг/мл.

Таблица 1

Количественно-процентное соотношение больных, у которых концентрации ММП-9 ниже 50 нг/мл

Характер инсульта	ММП-9	
	N	%
Ишемический инсульт, n=65	20	30,8
Геморрагический инсульт, n=4	0	0
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n=19	0	0
Дисциркуляторная энцефалопатия (группа сравнения), n=15	8	53,3

Примечание: n – количество больных; N – количество больных, у которых концентрация ММП-9 ниже 50 нг/мл.

В таблице 2 представлены результаты, полученные по стандартной и модифицированной методикам определения ММП-9 у пациентов с мозговыми инсультами.

У 90% больных, сыворотку крови которых исследовали по сокращенной до 2 часов методике, отмечены практически однонаправленные изменения результатов,

а именно их уменьшение. Показатели варьировали от 0,4% до 47,2%, в среднем – 20,6%. В двух случаях результаты сокращенного по времени исследования были выше, чем полученные по стандартной методике, – на 17,8% и 39,6% соответственно.

Таблица 2

Сравнительная характеристика методик определения матричной металлопротеиназы-9

Стандартная методика (длительность определения 3,5–4 часа), нг/мл, n=16	Модифицированная методика (длительность определения 2 часа) нг/мл, n=16	Разница показателей, %
80,2	44,4	-44,6
76,8	54,8	-28,6
39,4	29,4	-25,4
117,2	112,4	-4,1
101,4	74,8	-26,2
112,8	59,6	-47,2
96,4	113,6	17,8
130,4	72,4	-44,5
141,9	97,8	-31,1
84,1	57,2	-32,0
35,0	32,7	-6,6
138,7	94,4	-31,9
53,7	53,5	-0,4
125,5	79,3	-36,8
10,6	14,8	39,6
74,6	54,0	-27,6
Среднее: 88,67±9,81	Среднее: 65,32±7,25	Среднее: -20,6±6,00

Примечание: n – количество больных.

У всех 7 больных с геморрагическим компонентом инсульта (геморрагическим инсультом и ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией), которые были набраны для сравнения двух методик, показатели ММП-9, определяемые по модифицированной методике, были выше 50 нг/мл, то есть не входили в интервал, вы-

численный нами для стандартной методики обследования. Показатель ММП-9 ниже 50 нг/мл, определяемый по модифицированной методике, отмечен у 4 больных с ишемическим поражением мозга (44,4%). Это дает право уже в двухчасовой период предполагать ишемический характер очага в дебюте заболевания или опасность геморрагических осложнений, а также оценить целесообразность проведения тромболитической терапии. Однако эти выводы требуют большего количественного подтверждения.

Учитывая, что у больных с концентрацией ММП-9 ниже 50 нг/мл отмечены только ишемические изменения (без геморрагических осложнений), а также принимая во внимание, что при сокращении времени методики (до 2 часов) практически во всех случаях установлены однонаправленные изменения в сторону уменьшения концентрации ММП-9 в среднем на 20,6%, есть основания полагать: если с применением модифицированного теста определения ММП-9 получено значение показателя до 39,7 нг/мл, то угроза вторичных кровоизлияний – минимальна. Сокращение времени проведения анализа расширяет границы использования тромболитической терапии во время кратковременного терапевтического окна в острой стадии ишемического инфаркта.

Выводы

Модифицированную методику определения ММП-9, сокращенную на 1,5 часа, можно использовать для наиболее раннего прогнозирования возникновения вторичных геморрагических осложнений, а также для определения целесообразности и безопасности применения тромболитической терапии.

В случае, если концентрация ММП-9 по модифицированной методике определения ниже 39,7 нг/мл, процент вторичных геморрагических осложнений будет минимальным как у больных без проведения тромболитической, так и у пациентов, которым проведен системный тромболитический.

Список литературы

1. Дзяк Л.А. Инсульт у молодых пациентов / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // Здоров'я України. – 2009. – №5/1. – С. 12–15.
2. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: методичні рекомендації / Ю.П. Зозуля, П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Л.А. Дзяк та ін. – К., 2005. – 66 с.
3. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / З.А. Суслина, Ю.А. Варакин, Н.В. Верещагин // Эпидемиология. Основы профилактики. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 256 с.
4. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине / Н.К. Хобзей, В.А. Голик, Н.А. Гондуленко, Т.С. Мищенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – №5(43). – С. 13–16.
5. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: опыт российских неврологов. По итогам II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» (17–20 сентября, г. Санкт-Петербург, Россия) / Н.А. Шамалов, Д.Р. Хасанова, И.А. Вознюк и др. // Здоров'я України. – 2007. – №23/1. – С. 10–13.
6. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR / N. Ahmed, N. Wahlgren, M. Grond et al. // Lancet. Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P 866–874.
7. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / M. Castellanos, R. Leira, J. Serena et al. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 40–46.
8. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke / W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki et al. // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359(13). – P. 1317–1329.
9. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / E. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams et al. // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 870–947.
10. Lloyd-Jones D. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – e46–215.
11. Silva G. Biomarkers in neurology / G. Silva, K. Furie // Front. Neurol. Neurosci. – 2009. – №25. – P. 55–61.

12. Thom T. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / T. Thom, N. Haase, W. Rosamond et al. // *Circulation*. – 2006. – №113. – P. e85–151.
- References**
1. Dziak, L. A., & Tsurkalenko, E. S. (2009). Insul't u molodykh pacientov [Stroke in young patients]. *Zdorovia Ukrainy*, 5/1, 12–15. [in Ukrainian].
 2. Zozulia, Yu. P., Voloshyn, P. V., Mishchenko, T. S., & Dziak, L. A. (2005). *Suchasni pryntsyipy diagnostyky ta likuvannia khorykh iz hostrymy porushenniamy mozkovoho krovoobihu [Modern principles of diagnosis and treatment of patients with acute cerebrovascular circulation]*. Kyiv. [in Ukrainian].
 3. Suslina, Z. A., Varakin, Yu. A., & Vereshchahin, N. V. (2006). Sosudistye zabolevaniya golovnoy mozga [Vascular diseases of the brain]. *Epidemiologia. Osnovy profilaktiki*. Moscow. [in Russian].
 4. Khobzej, N. K., Golik, V. A., Gondulenko, N. A., Mishchenko, T. S. (2011). Osobennosti epidemiologii invalidnosti pri zabolevaniyakh nervnoy sistemy v Ukraine [Features of the epidemiology of disability in diseases of the nervous system in Ukraine]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, 5 (43), 13–16. [in Ukrainian].
 5. Shamalov, N. A., Khasanova, D. R., Voznyuk, I. A., et al. (2007). Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insul'te: opyt rossijskikh nevrologov. Po itogam II Rossijskogo mezhdunarodnogo kongressa «Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insul't» [Thrombolytic therapy for ischemic stroke: the experience of Russian neurologists. According to the results of the II Russian international congress «Cerebrovascular pathology and stroke»] *Zdorovia Ukrainy*, 23/1, 10–13. [in Ukrainian].
 6. Ahmed, N., Wahlgren, N., Grond, M., Hennerici, M., Lees, K. R., Mikulik, R., et al. (2010). Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet. Neurology*, 9, 866–874. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
 7. Castellanos, M., Leira, R., Serena, J., Pumar, J. M., Lizasoain, I., Castillo, J., & Dávalos, A. (2003). Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34, 40–46.
 8. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., et al. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
 9. Jauch, E., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., et al. (2013). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
 10. Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T.M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., et al. (2010). Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, e46–215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.19266.
 11. Silva, G., & Furie, K. (2009). Biomarkers in neurology. *Front. Neurol. Neurosci*, 25, 55–61.
 12. Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., et al. (2006). Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 113, 85–151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.

Сведения об авторах:

Баранова Е.В., заочный аспирант каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: bkvn86@i.ua.

Абрамов А.В., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет. Дарий В.И., д. мед. н., профессор каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 04.11. 2014 р.



Профессор Н. А. Левкова – педагог, организатор, ученый

Левкова Надежда Алексеевна родилась 30 декабря 1919 г. в Нальчике (Кабардино-Балкарской АССР). В 1936 г. окончила медицинский техникум в г. Орджоникидзе, с 1936 по 1939 г. училась в Краснодарском химико-технологическом институте, после чего поступила в Кубанский медицинский институт (во время войны – Северо-Осетинский медицинский институт). Учебу Н.А. Левкова успешно совмещала с работой медсестры (сначала хирургического отделения, затем – военного и эвакуационного госпиталей).

В сентябре 1943 г. Надежда Алексеевна с отличием закончила обучение в институте и направлена на работу ассистента на открывшуюся кафедру патологической анатомии с курсом судебной медицины. Через три года ее переводят на должность ассистента отделившейся кафедры судебной медицины Северо-Осетинского медицинского института. Научную и преподавательскую работу в 1943–1948 гг. Н.А. Левкова совмещала с должностью прозектора в военном госпитале.

В 1947 г. Н.А. Левкова по направлению Министерства здравоохранения РСФСР переехала в Хабаровск, где стала ассистентом кафедры патологической анатомии Хабаровского медицинского института. В 1951 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-анатомические изменения при отравлении антифризами (В-2, Престон) и щавелевой кислотой». В 1954 г. решением Ученого совета направлена на обучение в докторантуру на кафедру патологической анатомии 2 Московского медицинского института, которой заведовал известный ученый, один из основоположников советской школы патологоанатомов академик АН СССР, профессор И.В. Давыдовский. По окончании докторантуры в сентябре 1956 года Н.А. Левкова направлена на работу доцентом кафедры патологической анатомии Рязанского медицинского института, которой заведовал известный в мире нейроморфолог профессор В.К. Белецкий.

В 1958 г. Н.А. Левкова по конкурсу избрана на должность заведующей кафедрой патологической анатомии Ужгородского государственного университета, на которой проработала до 1961 г. Набранный ранее научный материал (под руководством академика АН СССР И.В. Давыдовского и при поддержке профессора В.К. Белецкого) лег в основу докторской диссертации «Воспроизведение эндокардита, бактериального и безбактериального, в условиях воздействия различных цитотоксических сывороток», которую Н.А. Левкова защитила в 1960 г. В это же время Н.А. Левкова также была областным внештатным патологоанатомом Закарпатской области. Должность заведующей кафедрой Н.А. Левкова совмещала с должностью декана медицинского факультета Ужгородского государственного университета.

В декабре 1961 г. Н.А. Левкова была избрана по конкурсу заведующей лабораторией патоморфологии Института геронтологии и экспериментальной патологии АМН СССР (г. Киев), которым руководил известный геронтолог, член-корреспондент АМН СССР, профессор Д.Ф. Чеботарев. В течение трех лет работы в лаборатории Надежда Алексеевна внедрила ряд гистохимических методик и возглавила научные исследования по морфологическим изменениям сердца у пожилых людей. В это время защищаются выполненные на Закарпатье под ее руководством 3 кандидатские диссертации (Г.А. Утратин, А.А. Лакатош, И.М. Науменко).

Летом 1965 г. Н.А. Левкова переехала из Киева в Запорожье, где прошел самый плодотворный этап ее научной, организаторской, педагогической работы. В Запорожском государственном медицинском институте (в то время – Запорожском фармацевтическом институте) Надежда Алексеевна Левкова стала первой заведующей кафедрой патологической анатомии. Профессор Н.А. Левкова привлекла на кафедру молодых сотрудников: ассистентов Н.Д. Скубу, Н.Ф. Полякова, В.И. Трунова, В.Н. Заталюка, А.А. Тидира. В этот период был создан музей учебных влажных макропрепаратов, учебная микроколлекция кафедры, открыта патоморфологическая лаборатория.

Профессор Н.А. Левкова, которую избирают главным патологоанатомом г. Запорожья, создала межбольничное патологоанатомическое отделение, основу коллектива составили работавшие по совместительству сотрудники кафедры патанатомии.

В 1965–1966 гг. Н.А. Левкова организовала две уникальные научные лаборатории (электронной микроскопии, цитоспектрофотометрии), где появились возможности для интенсивного развития электронно-микроскопических, гистохимических и морфометрических методов исследования. Новаторские методики привлекают многих студентов, профессор создает крупный научно-практический кружок кафедры.

Под руководством Н.А. Левковой сотрудники осваивают и внедряют гисторадиоавтографию, электронно-микроскопическую гистохимию, специальные нейроморфологические методики, цветную микрофотографию. Интенсифицируются научные связи с заведующими ведущих кафедр вузов и отделов НИИ страны: академиками АН СССР И.В. Давыдовским, А.П. Авцыным, Д.С. Саркисовым, профессорами Г.Г. Автандиловым, В.К. Белецким, Н.Н. Боголеповым, М.К. Далем, Т.И. Деканосидзе, Е.А. Дикштейн, А.Ф. Киселевой, С.К. Лапиным, К.С. Митиным.

Вместе с сотрудниками кафедры профессор Н.А. Левкова организовала и провела первую в Запорожском медицинском институте межвузовскую научную конференцию «Возрастные морфологические и функциональные особенности внутренних органов» (1967 г.) с изданием тезисов докладов. В сентябре 1968 г. профессор Н.А. Левкова организовала и провела первую Всеукраинскую научно-организационную конференцию патологоанатомов Украины, в работе которой приняло участие 106 делегатов из всех областей УССР, в том числе такие известные ученые, как М.К. Даль, В.Л. Бялик, А.Ф. Киселева, Н.Я. Мельман, А.С. Ступина, Е.А. Дикштейн, М.А. Тищенко, Ю.Л. Бутов, М.А. Шеремета, А.Т. Хазанов, Е.И. Маковская, Г.С. Беспалов, В.И. Неводник. На конференции был утвержден устав научно-практического общества патологоанатомов УССР, избрано его правление и ревизионная комиссия. В 1969 г. по инициативе Н.А. Левковой организована научно-практическая конференция «Вопросы теоретической и практической медицины» с изданием тезисов докладов.

Закономерным результатом интенсивных научных исследований стала публикация монографии Н.А. Левковой «Роль органо-антител в локализации патологического процесса» (1967 г.), а также защита в 1966–1970 гг. сотрудниками кафедры 8 кандидатских диссертаций (Н.Д. Скуба, В.П. Лебедевская, Н.Ф. Поляков, М.И. Старкова, В.П. Ситник, В.И. Трунов, О.А. Бурназ, А.А. Тидир). В 1971 г. защищены 2 докторские диссертации (И.И. Токаренко, П.Ф. Крышень), у которых Н.А. Левкова была вторым консультантом.

В мае 1971 года профессор Н.А. Левкова возглавила кафедру патологической анатомии Северо-Осетинского медицинского института. В это время защищают кандидатские диссертации, выполненные под ее руководством, сотрудники кафедры патанатомии Запорожского медицинского института В.А. Шаврин (1973 г.) и В.А. Туманский (1974 г.). По результатам проведенных в Запорожском медицинском институте научных исследований в 1974 г. издана монография Н.А. Левковой «Морфологические основы сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте».

К сожалению, тяжелая болезнь помешала осуществить многие ее планы по развитию кафедры, совершенствованию преподавания, созданию школы подготовки научных кадров. В 1979 г. профессор Н.А. Левкова скончалась в г. Орджоникидзе. Но заложенные ею научные идеи продолжают жить: в 1981 г. докторскую диссертацию защитил доцент Н.Д. Скуба (старший научный сотрудник отдела патологической анатомии Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР, г. Москва), в 1983 г. кандидатскую диссертацию защитил С.А. Какабадзе (ассистент кафедры патанатомии Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ, бывший кружковец кафедры патанатомии Запорожского медицинского института).

За безупречную научно-педагогическую, организаторскую и общественную деятельность Надежда Алексеевна Левкова была награждена орденом Трудового Красного Знамени, Почетной грамотой Министерства высшего и среднего образования УССР, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» и четырьмя медалями.

В декабре 2014 г. исполняется 95 лет со дня рождения Н.А. Левковой.

Светлая память о Надежде Алексеевне Левковой, ее общественно-организаторских, педагогических и научных достижениях хранится в сердцах благодарных учеников.

Профессор В. А. Туманский, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Запорожского государственного медицинского университета